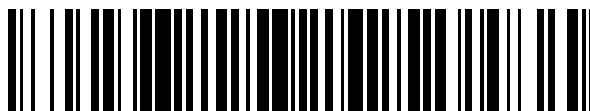


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 004**

51 Int. Cl.:

C07K 14/435 (2006.01)

A61K 39/008 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

C12N 15/12 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2009 E 15154516 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 2899203**

54 Título: **Vacuna contra Leishmania utilizando un inmunnógeno salival de mosca de la arena**

30 Prioridad:

08.05.2008 US 51635 P

30.09.2008 US 101345 P

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

12.05.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA
INC. (50.0%)**

**3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US y**

**GOV'T OF THE USA AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

FISCHER, LAURENT BERNARD;

VALENZUELA, JESUS G.;

RIBEIRO, JOSE y

KAMHAWI, SHADEN

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 760 004 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

Vacuna contra *Leishmania* utilizando un inmunógeno salival de mosca de la arena

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos No. de Serie 61/051.635 presentada el 8 de mayo de 2008, y la solicitud provisional de Estados Unidos No. de serie 61/101.345 presentada el 30 de septiembre de 2008, que hacen referencia a la Solicitud Internacional No. PCT/US2003/034453 titulada Polipéptidos de *Lutzomyia longipalpis* y procedimientos de uso presentada el 29 de octubre de 2003, que reivindica prioridad de la solicitud provisional No. 60/422.301, presentada el 29 de octubre del 2002.

10

Todos los documentos citados o mencionados en este documento ("documentos citados en el presente documento"), y todos los documentos citados o referenciados en documentos citados en el presente documento, junto con cualquiera de instrucciones de fabricante, descripciones, especificaciones de producto, y hojas de productos para cualquiera de los productos mencionados en este documento se pueden emplear en la práctica de la invención.

15

CAMPO

La presente invención se refiere a formulaciones para la lucha contra las infecciones por *Leishmania* en caninos. Específicamente, la presente descripción proporciona vectores que contienen y expresan *in vivo* o *in vitro* antígenos salivales de *Lu. Longipalpis* de la mosca de la arena que provocan una respuesta inmunitaria en animales o humanos contra *Leishmania*, incluyendo composiciones que comprenden dichos vectores, procedimientos de vacunación contra la *Leishmania* y kits para usar con tales procedimientos y composiciones.

25 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La *Leishmaniasis* es una enfermedad parasitaria importante y grave que afecta a los seres humanos, caninos (perros, lobos, zorros, coyotes, chacales), y, en menor grado, felinos (leones, tigres, gatos domésticos, gatos salvajes, otros gatos grandes, y otros felinos incluyendo guepardos y lince).

30

Los subgéneros *Leishmania* y *Viannia* se agrupan en complejos de especies y subespecies basándose en similitudes moleculares, bioquímicas e inmunológicas. Hay varias formas de la enfermedad nombradas por su presentación clínica, incluyendo *Leishmaniasis* cutánea, mucocutánea o visceral. Cada una de estas formas de la enfermedad es causada por diferentes especies de moscas de la arena que se encuentran en diferentes regiones del mundo. La *Leishmaniasis* cutánea de los seres humanos se asocia con miembros de complejos de *L. aethiops*, *L. major* y *L. tropica* en el Viejo Mundo y complejos de *L. mexicana* y *L. braziliensis* en el Nuevo Mundo. La *Leishmaniasis* visceral es causada por *L. donovani* y *L. infantum* en las regiones del Viejo Mundo, mientras que *L. chagasi* es el principal responsable de la enfermedad visceral en el Nuevo Mundo. Debido a que *L. infantum* es el agente primario asociado con la leishmaniosis canina, las infecciones en perros a menudo son consideradas como viscerales, a pesar de que tienden a producir una enfermedad visceral y cutánea.

40

El agente de la *Leishmaniasis* visceral es un parásito protozoario y pertenece al complejo de *Leishmania donovani*. Este parásito se distribuye ampliamente en los países templados y subtropicales del sur de Europa, África, Asia, América del Sur y América Central (Desjeux P. et al.). *Leishmania infantum donovani* (*L. infantum*) es responsable de la enfermedad felina y canina en el sur de Europa, África y Asia. En América del Sur y América Central, el agente es *Leishmania donovani chagasi* (*L. chagasi*), que está estrechamente relacionado con *L. infantum*. En los seres humanos, el agente es *Leishmania donovani donovani* (*L. donovani*), que también está relacionado con *L. infantum* y *L. chagasi*.

45

50 Las moscas de la arena del género *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo) son los vectores principales responsables de la transmisión de la enfermedad. Actualmente estos son los únicos vectores conocidos capaces de propagación; pulgas, garrapatas y otros artrópodos no han demostrado ser vectores competentes. Sin embargo, se han contraído casos raros de *Leishmaniasis* a través del intercambio de sangre o fluidos corporales, el contacto directo y al menos un caso de transmisión congénita. La importancia de las moscas de arena nativas está todavía por determinar, pero podría estar relacionada con la dosis infecciosa del organismo. Sin embargo, en los últimos años, y en ausencia de vectores conocidos, se ha producido una incidencia abrumadora de *Leishmaniasis* en las perreras Foxhound través de los Estados Unidos. Todavía no se sabe cómo se produjo la transmisión de la enfermedad o cómo esta enfermedad se mantiene en estos perros porque las moscas de arena infectadas no han sido reportadas en los Estados Unidos. Sin embargo, ciertas especies de *Lutzomyia* (*L. shannoni*), que se encuentran a lo largo del este de los Estados Unidos y hasta el norte de Nueva Jersey, se consideran un vector potencialmente competentes para *L. mexicana*. *Phlebotomus ariasi* (*P. ariasi*) y *Phlebotomus perniciosus* (*P. perniciosus*), *Phlebotomus neglectus* (*P. neglectus*) son los portadores más comunes en el sur de Europa, África y Asia, mientras que *Lutzomyia longipalpis* (*Lu. Longipalpis*) es el portador más común en América del sur y Centroamérica.

60

La leishmaniosis es una enfermedad lentamente progresiva que puede tardar hasta 7 años en convertirse en

clínicamente evidente (McConkey SE et al.; Slappendel RJ et al.). Incluso entonces, los signos son con frecuencia inespecíficos y raramente se considera un diagnóstico de *Leishmania*. Los perros se infectan con más frecuencia con *L. infantum* (complejo de *L. donovani*), que es responsable de la enfermedad viscerotrópica en personas. Sin embargo, hasta el 90% de los perros infectados se presentan con lesiones viscerales y cutáneas (Slappendel RJ et al.). Por otro lado, muchos perros aparecen resistentes de forma natural a este parásito y pueden permanecer asintomáticos a pesar de la infección conocida (Grosjean NL et al.). Se estima que sólo el 10% de los perros que residen en áreas endémicas en realidad a desarrollar la enfermedad clínica (Lindsay DS et al.). Esta menor incidencia de la enfermedad clínica se atribuye a una predisposición genética de ciertos perros para desarrollar una respuesta inmunitaria mediada por células más protectoras que una respuesta humoral (Lindsay DS et al., McConkey SE et al., Slappendel RJ, et al.). Además, se ha descrito que hasta el 20% de los perros infectados puede desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada y espontáneamente se recuperan de la enfermedad clínica (McConkey SE et al.). En los animales que desarrollan una respuesta humoral, IgG1 parece que se correlaciona con la enfermedad clínica mientras que los perros asintomáticos tienen niveles de anticuerpos IgG2 más altos (Lindsay et al.).

Algunos de los signos clínicos descritos con más frecuencia de *Leishmaniasis* incluyen apatía, fatiga e intolerancia al ejercicio junto con la anorexia y la pérdida de peso que finalmente culminan como enfermedad de desgaste (McConkey SE et al.). Estos signos pueden estar acompañados o no de fiebre, linfadenopatía local o generalizada (90%) y/o hepatoesplenomegalia (Grosjean NL et al., Lindsay DS et al., McConkey SE et al., Martínez-Subiela S et al.). La afectación articular también es bastante común y puede presentarse como cojera con articulaciones hinchadas o simplemente como un modo de andar rígido. Los hallazgos menos comunes incluyen lesiones oculares (<5%), diarrea crónica (30%) y uñas largas quebradizas deformadas (20%) referidas como onicogriposis (Lindsay DS et al., Slappendel RJ et al.). Las lesiones cutáneas están presentes en hasta el 89% de los perros infectados, con o sin signos evidentes de afectación visceral. Las lesiones por la *Leishmaniasis* cutánea pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero los sitios más comunes son los que están expuestas al medio ambiente y, por tanto, son más susceptibles a las picaduras de las moscas de la arena. La pápula inicial da lugar rápidamente a una úlcera. La *Leishmaniasis* visceral es invariablemente fatal si no se trata rápidamente. La *Leishmaniasis* visceral afecta a los órganos internos del cuerpo, específicamente el bazo y el hígado.

Los perros son considerados el principal reservorio de *Leishmaniasis*. La enfermedad se caracteriza por la evolución crónica de signos víscero-cutáneos que aparecen en menos del 50% de los animales infectados (Lanotte G. et al.). Los perros asintomáticos y sintomáticos con anticuerpos detectables pueden ser infecciosos (Molina R. et al.; Courtenay O. et al.). Los gatos también pueden ser portadores de los parásitos de protozoos y por lo tanto se consideran reservorios potenciales secundarios.

Debido a una serie de factores, las opciones de tratamiento para la *Leishmaniasis* en perros y la respuesta a la terapia son limitadas a lo sumo. Por alguna razón no definida, la *Leishmaniasis* visceral es más difícil de tratar en perros que en los seres humanos. Ninguna opción de tratamiento es 100% eficaz en la limpieza de la infección parasitaria y la enfermedad clínica a menudo vuelve a aparecer con el cese de la terapia (Lindsay DS et al.). En áreas endémicas, el régimen de tratamiento más común ha sido una combinación de alopurinol con un compuesto de antimonio pentavalente, tal como antimonita de meglumina o estibogluconato de sodio (Lindsay DS et al., Slappendel RJ et al.). Sin embargo, en los últimos años este protocolo ha perdido el favor debido a la creciente resistencia del parásito al fármaco así como los efectos secundarios adversos asociados con estos compuestos (Lindsay DS et al.). Para limitar aún más las opciones de tratamiento, Pentostam® (estibogluconato de sodio) es el único compuesto de antimonio disponible en los Estados Unidos y su distribución está regulada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, GA (DS Lindsay et al.).

Se han intentado otros protocolos, pero no han demostrado ser más eficaces en la limpieza de la infección parasitaria o en la prevención de la recaída clínica. Además, cada protocolo está asociado con efectos adversos potenciales. La anfotericina B se une a esteroides y altera la permeabilidad de membrana celular pero es nefrotóxico (Lindsay DS et al.). Cuando se administra parenteralmente, la paramomicina actúa sinérgicamente con compuestos de antimonio que causan niveles más altos del compuesto de antimonio durante períodos más largos de tiempo, pero también es nefrotóxico y actualmente no se recomienda para el uso clínico (Lindsay DS et al.). El isetionato de pentamidina es eficaz contra la *Leishmaniasis*, pero requiere al menos 15 inyecciones intramusculares y es bastante doloroso (Lindsay DS et al.). Ketoconazol, miconazol, fluconazol e itraconazol son medicamentos orales que pueden ser útiles para contener la enfermedad, pero que son de coste prohibitivo y llevan el riesgo de resistencia a los medicamentos en el tratamiento de pacientes sintomáticamente. En resumen, los diversos regímenes de tratamiento para la *Leishmaniasis* en perros se han investigado, pero no son 100% eficaces; las recaídas son la regla más que la excepción. En última instancia, el médico veterinario se enfrenta al dilema de tratar los brotes sintomáticos de la *Leishmaniasis* en perros en riesgo de desarrollar cepas resistentes a los medicamentos de este parásito dentro de los Estados Unidos.

La detección masiva de perros seropositivos, seguido de sacrificio y/o tratamiento con fármacos, o la aplicación en masa de collares impregnados de deltametrina se demostró que tenía un impacto en la reducción de la prevalencia de la leishmaniosis humana y canina en áreas endémicas del sur de Europa, África, y Asia (Maroli M. et al. Mazloumi Gavgani A.S. et al.), aunque se ha debatido la eficacia de la eliminación de los caninos seropositivos (Dietze R. et

al.; Moreira Jr. ED et al.). Estas medidas de control se consideran inaceptables, caras o no eficaces (Gradoni L. et al.).

- Los modelos matemáticos utilizados para comparar la eficacia de diversas herramientas para el control de *Leishmaniasis* sugieren que una vacuna canina puede ser el procedimiento más práctico y eficaz (Dye C). Por lo tanto, el desarrollo de vacunas capaces de proteger a los caninos de la *Leishmaniasis* y/o para prevenir la progresión de la enfermedad en los animales infectados es altamente deseable para la implementación de los programas de control de la *Leishmaniasis*, así como para la comunidad veterinaria (Gradoni L. et al.).
- 5
- 10 Las investigaciones anteriores han tratado de identificar procedimientos de diagnóstico y tratamiento de *Leishmania* a través de, por ejemplo, la administración de polipéptidos antigénicos (véase, por ejemplo, WO 2004/039958 y US 2006/051364). Sin embargo, hasta la fecha, no hay vacuna disponible para el tratamiento de la *Leishmania*. Los vectores y formulaciones de vacuna de la presente descripción cumplen esta necesidad en la técnica.
- 15 La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que tal documento está disponible como técnica anterior para la presente invención.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

- 20 La presente invención se refiere a una vacuna de administración de sensibilización y una vacuna de administración de refuerzo para usar en la protección de un sujeto de la *Leishmaniasis* y/o prevención de la progresión de la enfermedad en un sujeto infectado, en el que el sujeto es un canino, en el que las vacunas se formulan para la administración en un régimen de administración de sensibilización-refuerzo que comprende una administración de sensibilización con la vacuna de administración de sensibilización
- 25 seguida de una administración de refuerzo con la vacuna de administración de refuerzo, en el que dicha vacuna de administración de sensibilización comprende, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector de expresión que contiene un polinucleótido para expresar, *in vivo*, un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, y dicha vacuna de administración de refuerzo comprende, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o
- 30 veterinariamente aceptable, el mismo polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, en la que el polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* es un polipéptido LJM17, en la que el polinucleótido codifica un polipéptido que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o el polinucleótido tiene al menos un 70% de identidad de secuencia con un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene la secuencia
- 35 como se expone en la SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o el polinucleótido tiene al menos un 70% de identidad de secuencia con un polinucleótido que tiene la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 6, 8, 16, 18, 21, 90, o 91; y en la que el polipéptido de *Lu. Longipalpis* comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17.
- 40 Un objetivo de esta descripción puede ser uno cualquiera o todos de proporcionar vectores o virus recombinantes, así como procedimientos para la fabricación de dichos virus, y proporcionar composiciones y/o vacunas, así como procedimientos para el tratamiento y profilaxis de la infección por *Leishmania*.
- En el presente documento se describe un vector recombinante, tal como un virus recombinante, por ejemplo, un
- 45 poxvirus recombinante, que contiene y expresa al menos una molécula de ácido nucleico exógeno y, la al menos una molécula de ácido nucleico exógena puede comprender una molécula de ácido nucleico que codifica un inmunógeno o epítipo de interés de proteínas salivales de vectores de la mosca de la arena de *Lu. Longipalpis*.
- En el presente documento se describe un vector recombinante, tal como un virus recombinante, por ejemplo, un
- 50 poxvirus recombinante, que contiene y expresa al menos una molécula de ácido nucleico exógeno y, la al menos una molécula de ácido nucleico exógeno puede comprender polipéptidos salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos.
- Estas vacunas pueden prevenir la difusión y/o la replicación del parásito en un huésped.
- 55 La descripción proporciona además composiciones inmunológicas (o inmunogénicas) o composiciones de vacuna que comprenden dicho vector de expresión o el producto o productos de expresión de dicho vector de expresión.
- La descripción proporciona además procedimientos para inducir una respuesta inmunológica (o inmunogénica) o de
- 60 protección contra *Leishmania*, así como procedimientos para prevenir o tratar *Leishmania* o un estado o estados patológicos causados por *Leishmania*, que comprende administrar el vector de expresión o un producto de expresión del vector de expresión, o una composición que comprende el vector de expresión, o una composición que comprende un producto de expresión del vector de expresión.
- 65 La descripción también se refiere a productos de expresión de virus, así como anticuerpos generados a partir de los productos de expresión o la expresión de los mismos *in vivo* y usos para dichos productos y anticuerpos, por

ejemplo, en aplicaciones de diagnóstico.

Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y están abarcadas por la siguiente descripción detallada.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, y que no pretende limitar la invención a realizaciones específicas descritas, puede entenderse conjuntamente con las figuras que se acompañan, incorporadas aquí por referencia, en las que:

10

La Figura 1 muestra la secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pVR2001 LJM17 (SEQ ID NO: 9), en el que los dos sitios de restricción BamHI están en negrita, la secuencia que codifica el péptido señal tPA está subrayada y la secuencia que codifica LJM17 está en negrita y mayúsculas.

15

La Figura 2 muestra la secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pVR2001 LJL143 (SEQ ID NO: 10), en el que los dos sitios de restricción BamHI están en negrita, la secuencia que codifica el péptido señal tPA está subrayada y la secuencia que codifica LJL143 está en negrita y mayúsculas.

La Figura 3 muestra un mapa del vector donante, pALVAC C3 H6p-LJM17, que tiene 5737 pares de bases.

20

La figura 4 ilustra el vector de expresión de la viruela de canario vCP2390, para cadenas complementarias directa e inversa (SEQ ID NO: 93 y SEQ ID NO: 92). SEQ ID NO: 93 representa la cadena de vector vCP2390 que contiene el polinucleótido LJM17 optimizado en codones en la dirección que codifica el polipéptido LJM17 (SEQ ID NO: 5).

La Figura 5 muestra un mapa del vector donante, pALVAC C3 H6p-LJL143, que tiene 5400 pares de bases.

25

La Figura 6 ilustra el vector de expresión de la viruela de canario vCP2389 con su inserto que codifica LJL143 y proporciona la secuencia de nucleótidos de una cadena del vector de expresión (SEQ ID NO: 94).

La figura 7 ilustra anticuerpos anti-IgG para LJM17 y LJL143, la absorbancia medida a 405 nm, en perros vacunados y de control, desde un día antes de la administración V1 a dos semanas después de la administración V5.

30

La Figura 8 ilustra la secreción de interferón gamma (pg/ml) de PBMC de perros correspondiente a los 5 grupos, 2 semanas después de la 5ª inmunización (administración V5). Las PBMC se estimularon mediante SGH (2 pares), LJL143 (4 µg), LJM17 (4 µg), ConA (4 µg) o no estimulado por medio (med).

La Figura 9 muestra un esquema de un ensayo de destrucción *in vitro* incluyendo los resultados, expresados en porcentaje de macrófagos infectados (NT: sin tratamiento, LPS: lipopolisacárido, ConA: concavalina A).

La Figura 10 muestra las biopsias de perros vacunados y de control, en los sitios de picadura de mosca de la arena, teñidas con hematoxilina/eosina (H & E), tinción de Luna, azul de toluidina y procedimientos inmunohistoquímicos para CD3 y los marcadores de macrófagos/monocitos (MAC).

35

La Figura 11 muestra la secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pNBO002 (SEQ ID NO: 19), en el que los dos sitios de restricción BamHI están en negrita, la secuencia que codifica el péptido señal tPA está subrayada y la secuencia que codifica LJM17 está en negrita y mayúsculas.

La Figura 12 muestra un mapa del plásmido vector pNBO002 con su inserto que codifica LJM17, que tiene 6247 pares de bases.

40

La Figura 13 muestra la secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pNBO003 (SEQ ID NO: 20), en el que los dos sitios de restricción BamHI están en negrita, la secuencia que codifica el péptido señal tPA está subrayada y la secuencia que codifica LJL143 está en negrita y mayúsculas.

La Figura 14 muestra un mapa del plásmido vector pNBO003 con su inserto que codifica LJL143, que tiene 5899 pares de bases.

La Figura 15 muestra las secuencias de proteínas de LJL143 y LJM17 de *L. longipalpis*.

45

La Figura 16 muestra las secuencias de ADN de LJL143 y LJM17 de *L. longipalpis*.

La Figura 17 muestra las tablas de identidad de secuencia.

La Figura 18 muestra la SEQ ID NO asignada a cada ADN y polipéptido.

50

La figura 19 es un conjunto de gráficos e imágenes que demuestran la inmunidad anti-saliva en perros expuestos a las picaduras de la mosca de la arena *Lu. Longipalpis*. La figura 19A es un conjunto de gráficos que muestran la cinética temprana de títulos de anticuerpos IgG, IgG2, e IgG1 anti-*Lu. Longipalpis* en perros expuestos. La figura 19B es un gráfico de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en un perro representativo a lo largo de experimentos de exposición. La figura 19C es un conjunto de imágenes de un análisis histológico H/E realizado en biopsias por punción de la piel antes de la exposición (E0), 47 h después de la primera exposición (E1), 48 h después de la segunda exposición (E2) y 48 h después de la tercera exposición (E3) a picaduras de moscas de la arena. La figura 19D es un conjunto de imágenes que caracterizan la población inflamatoria a las 48 h después de la tercera exposición (E3) a las picaduras de moscas de arena con inmunohistoquímica para los linfocitos T CD3+ y macrófagos y tinción de Luna para eosinófilos.

55

La Figura 20 es un conjunto de gráficos e imágenes que demuestran un ensayo de cribado antígeno inverso de ADNc en los perros.

60

La Figura 21 es un conjunto de gráficos e imágenes que demuestran un ensayo de cribado de antígeno inverso de proteína en los perros.

La Figura 22 es un conjunto de dos gráficos que demuestran la producción de interferón γ de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de perros vacunados después de la estimulación con la proteína salival recombinante.

65

La Figura 23 es un conjunto de cuatro gráficos de barras que demuestran un ensayo de destrucción *in vitro* para *Leishmania chagasi* por PBMC de perros inmunizados (NT, ningún tratamiento; Ly, linfocitos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos se usan de acuerdo con el uso convencional. Las definiciones de términos comunes en biología molecular pueden encontrarse en Benjamin Lewin, Genes V. 5 publicado por Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, publicado por Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); y Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, publicado por VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8). Los términos singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Del mismo modo, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el 10 contexto indique claramente lo contrario. La palabra "o" significa cualquier miembro de una lista en particular y también incluye cualquier combinación de los miembros de esa lista.

Se observa en esta descripción y en las reivindicaciones y/o párrafos adjuntas, el término "polipéptido de *Lu. Longipalpis* salival", "polipéptido de *Lu. Longipalpis*", o "polipéptido salival" se utilizan indistintamente, el término 15 "polinucleótido de *Lu. Longipalpis* salival", "polinucleótido de *Lu. Longipalpis*", o "polinucleótido salival" se usan de manera intercambiable.

Los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en este documento para referirse a un polímero de 20 residuos de aminoácidos consecutivos.

El término "ácido nucleico", "nucleótido", y "polinucleótido" se refieren a ARN o ADN y sus derivados, tales como los que contienen cadenas principales modificadas. Se debe entender que la descripción proporciona polinucleótidos que comprenden secuencias complementarias a las descritas en el presente documento. Los polinucleótidos de acuerdo con la descripción pueden prepararse de diferentes maneras (por ejemplo, mediante síntesis química, 25 mediante clonación de genes, etc.) y pueden adoptar diversas formas (por ejemplo, lineal o ramificado, de cadena simple o doble, o un híbrido de las mismas, cebadores, sondas, etc.).

El término "gen" se utiliza ampliamente para referirse a cualquier segmento de polinucleótido asociado con una función biológica. Por lo tanto, los genes o polinucleótidos incluyen intrones y exones como en la secuencia 30 genómica, o sólo las secuencias de codificación como en ADNc, tal como un marco de lectura abierto (ORF), partiendo del codón de iniciación (codón de metionina) y terminando con una señal de terminación (codón de parada). Los genes y polinucleótidos también pueden incluir regiones que regulan su expresión, tal como el inicio de la transcripción, traducción y terminación de la transcripción. Por lo tanto, también se incluyen promotores y regiones de unión a ribosomas (en general, estos elementos reguladores se encuentran aproximadamente entre 60 y 250 35 nucleótidos en dirección 5' del codón de inicio de la secuencia codificante o gen; Doree SM et al.; Pandher K et al.; Chung JY et al), terminadores de la transcripción (en general el terminador se encuentra dentro de aproximadamente 50 nucleótidos en dirección 3' del codón de parada de la secuencia codificante o gen; Ward, CK et al). Un gen o polinucleótido también se refiere a un fragmento de ácido nucleico que expresa ARNm o ARN funcional, o codifica una proteína específica, y que incluye secuencias reguladoras.

El término "polipéptido inmunogénico" o "fragmento inmunogénico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido o un fragmento de un polipéptido que comprende un motivo específico de alelo, un epítipo u otra secuencia de forma que el polipéptido o el fragmento se unirán a una molécula de MHC e inducirán una respuesta de linfocito T citotóxico ("CTL") y/o una respuesta de células B (por ejemplo, producción de anticuerpos), 45 y/o respuesta de linfocitos T auxiliares y/o una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) contra el antígeno del que se deriva el polipéptido inmunogénico o el fragmento inmunogénico. Una respuesta DTH es una reacción inmunitaria en la que la activación de macrófagos dependiente de células T e inflamación causan lesión de tejido. Una reacción de DTH a la inyección subcutánea de antígeno se utiliza a menudo como un ensayo para la inmunidad mediada por células.

50 Por definición, un epítipo es un determinante antigénico que es inmunológicamente activo en el sentido de que una vez administrado al huésped, es capaz de evocar una respuesta inmunitaria del tipo humoral (células B) y/o tipo celular (células T). Estos son grupos químicos particulares o secuencias de péptidos en una molécula que son antigénicos. Un anticuerpo se une específicamente a un epítipo antigénico particular en un polipéptido. Ejemplos 55 específicos, no limitativos, de un epítipo incluyen una secuencia de tetrapéptido a pentapéptido en un polipéptido, una secuencia de triglicósido a pentaglicósido en un polisacárido. En el animal la mayoría de los antígenos presentarán varios o incluso muchos determinantes antigénicos simultáneamente. Dicho polipéptido también puede ser calificado como un polipéptido inmunogénico y el epítipo puede identificarse tal como se describe adicionalmente.

60 Un componente biológico "aislado" (tal como un ácido nucleico o proteína u orgánulo) se refiere a un componente que se ha separado o purificado sustancialmente de otros componentes biológicos en la célula del organismo en el que se produce el componente de forma natural, por ejemplo, otros ADN y ARN cromosómicos y extracromosómicos, proteínas y orgánulos. Los ácidos nucleicos y proteínas que han sido "aislados" incluyen ácidos 65 nucleicos y proteínas purificados mediante procedimientos de purificación estándar. El término también abarca ácidos nucleicos y proteínas preparados mediante tecnología recombinante, así como la síntesis química.

- El término "purificado", tal como se usa en el presente documento no requiere pureza absoluta; más bien, se entiende como un término relativo. Así, por ejemplo, una preparación de polipéptido purificado es uno en el que el polipéptido está más enriquecido que el polipéptido está en su medio natural. Una preparación de polipéptido se purifica sustancialmente de tal manera que el polipéptido representa en varias formas de realización al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 98%, del contenido total de polipéptido de la preparación. Lo mismo se aplica a los polinucleótidos. Los polipéptidos descritos en este documento se pueden purificar mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica.
- 10 Un polinucleótido recombinante es uno que tiene una secuencia que no es de origen natural o tiene una secuencia que se fabrica mediante una combinación artificial de dos segmentos separados de otro modo de la secuencia. Esta combinación artificial a menudo se logra mediante síntesis química o, más comúnmente, mediante la manipulación artificial de segmentos aislados de ácidos nucleicos, por ejemplo, mediante técnicas de ingeniería genética. En una realización, un polinucleótido recombinante codifica una proteína de fusión.
- 15 En el presente documento se describen polipéptidos de especies de moscas de arena *Lu. Longipalpis*. En el presente documento se describe un polipéptido que tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87, y un variante o fragmento de las mismas.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "homólogos" incluye ortólogos, análogos y parálogos. El término "análogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos que tienen la misma función o similar, pero que han evolucionado por separado en organismos no relacionados. El término "ortólogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos de diferentes especies, pero que han evolucionado a partir de un gen ancestral común por especiación. Normalmente, los ortólogos codifican polipéptidos que tienen las mismas funciones o similares. El término "parálogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos que están relacionados por duplicación dentro de un genoma. Los parálogos usualmente tienen diferentes funciones, pero estas funciones pueden estar relacionadas. Los análogos, ortólogos y parálogos de un polipéptido salival de tipo salvaje pueden diferir del polipéptido salival de tipo salvaje por modificaciones posteriores a la traducción, por diferencias en la secuencia de aminoácidos, o por ambas. En particular, un homólogo para su uso según la invención mostrará generalmente al menos el 80-85%, 85-90%, 90-95% o 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidad de secuencia, con toda o parte de las secuencias de polipéptidos o polinucleótidos salivales de tipo salvaje, y mostrará una función similar.
- 30 En el presente documento se describe un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia como la expuesta en las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87.
- 35 En el presente documento se describen fragmentos y variantes de polipéptidos de *L. longipalpis* identificados anteriormente (SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87), que fácilmente se pueden preparar por un experto en la técnica usando técnicas de biología molecular bien conocidas.
- 40 Las variantes son polipéptidos homólogos que tienen una secuencia de aminoácidos con al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad con la secuencia de aminoácidos tal como se expone en la SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87.
- 45 Las variantes incluyen variantes alélicas. El término "variante alélica" se refiere a un polinucleótido o un polipéptido que contiene polimorfismos que conducen a cambios en las secuencias de aminoácidos de una proteína y que existen dentro de una población natural (por ejemplo, una especie o variedad de virus). Tales variaciones alélicas naturales pueden dar lugar típicamente al 1-5% de la variación en un polinucleótido o un polipéptido. Las variantes alélicas pueden identificarse por secuenciación de la secuencia de ácido nucleico de interés en un conjunto de diferentes especies, que puede llevarse a cabo fácilmente utilizando sondas de hibridación para identificar el mismo locus genético del gen en estas especies. Cualquiera y todas de dichas variaciones de ácido nucleico y los polimorfismos o variaciones de aminoácidos resultantes que son el resultado de la variación alélica natural y que no alteran la actividad funcional del gen de interés, se pretende que estén dentro del alcance de la descripción.
- 50 Una variante es cualquier polipéptido secretado de saliva de *Lu. Longipalpis*, capaz de inducir en animales, tales como perros, vacunados con este polipéptido, una respuesta inmunitaria basada en células específica caracterizada por la secreción de interferón gamma (IFN-gamma) tras la estimulación por compuestos de extracto de glándula salival de *Lu. Longipalpis*. Dicha secreción de IFN-gamma puede demostrarse utilizando metodología in vitro (es decir inmunoensayo Qnantikine® de R & D Systems Inc. (número de catálogo # CAIF00); Djoba Siawaya JF et al.).
- 55 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" o "variante" se refiere a un polipéptido, o un ácido nucleico que codifica un polipéptido, que tiene una o más variaciones conservativas de aminoácidos u otras

modificaciones menores, tales que (1) el polipéptido correspondiente tiene una función sustancialmente equivalente en comparación con el polipéptido de tipo salvaje o (2) un anticuerpo generado contra el polipéptido es inmunorreactivo con el polipéptido de tipo salvaje. Estas variantes o derivados incluyen polipéptidos que tienen modificaciones menores de las secuencias de aminoácidos primarias del polipéptido de *Lu. longipalpis* que pueden dar lugar a péptidos que tienen una actividad sustancialmente equivalente en comparación con el polipéptido homólogo sin modificar. Tales modificaciones pueden ser deliberadas, como mediante mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser espontáneas. El término "variante" contempla además deleciones, adiciones y sustituciones en la secuencia, siempre que el polipéptido funcione para producir una respuesta inmunológica tal como se define en el presente documento.

10

El término "variación conservativa" indica el reemplazo de un residuo de aminoácido por otro residuo biológicamente similar, o la sustitución de un nucleótido en una secuencia de ácido nucleico de tal manera que el residuo de aminoácido codificado no cambia o es otro residuo biológicamente similar. A este respecto, las sustituciones particularmente preferidas serán generalmente de naturaleza conservativa, es decir, aquellas sustituciones que tienen lugar dentro de una familia de aminoácidos. Por ejemplo, los aminoácidos se dividen generalmente en cuatro familias: (1) ácidos - aspartato y glutamato; (2) básicos - lisina, arginina, histidina; (3) no polares - alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares sin carga - glicina, asparagina, glutamina, cistina, serina, treonina, tirosina. La fenilalanina, el triptófano y la tirosina se clasifican a veces como aminoácidos aromáticos. Los ejemplos de variaciones conservativas incluyen la sustitución de un resto hidrófobo, tal como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro residuo hidrófobo, o la sustitución de un residuo polar por otro residuo polar, tal como la sustitución de arginina por lisina, ácido glutámico por ácido aspártico, o glutamina por asparagina, y similares; o una sustitución conservativa similar de un aminoácido con un aminoácido estructuralmente relacionado que no tendrá un efecto importante sobre la actividad biológica. Las proteínas que tienen sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que la molécula de referencia, pero que poseen sustituciones de aminoácidos menores que no afectan sustancialmente a la inmunogenicidad de la proteína están, por lo tanto, dentro de la definición del polipéptido de referencia. Todos los polipéptidos producidos por estas modificaciones se incluyen en el presente documento. El término "variación conservativa" también incluye el uso de un aminoácido sustituido en lugar de un aminoácido parental no sustituido siempre que los anticuerpos producidos contra el polipéptido sustituido también inmunorreacten con el polipéptido no sustituido.

30

Un fragmento inmunogénico de un polipéptido de *Lu. Longipalpis* incluye al menos 8, 10, 15, o 20 aminoácidos consecutivos, al menos 21 aminoácidos, al menos 23 aminoácidos, al menos 25 aminoácidos, o al menos 30 aminoácidos de un polipéptido de *L. longipalpis* que tiene una secuencia tal como se expone en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87, o variantes de los mismos. En otra realización, un fragmento de un polipéptido de *Lu. Longipalpis* incluye un epítipo antigénico específico que se encuentra en un polipéptido de *Lu. Longipalpis* de longitud completa.

35

Los procedimientos para determinar los fragmentos de polipéptido y epítipo tal como, generando bibliotecas de péptidos solapantes (Henner B. et al.), Pepscan (Geysen RM et al, 1984; Geysen HM et al, 1985; Van der Zee R. et al.; Geysen HM) y algoritmos (de Groot A. et al.; Hoop T. et al.; Parker K. et al.), son conocidos en la técnica.

40

En general, los anticuerpos se unen específicamente a un epítipo antigénico particular. Ejemplos específicos, no limitativos, de los epítopos incluyen una secuencia de tetrapéptido a pentapéptido en un polipéptido, una secuencia de triglicósido a pentaglicósido en un polisacárido. En los animales, la mayoría de los antígenos presentarán varios o incluso muchos determinantes antigénicos simultáneamente. Preferentemente, cuando el epítipo es un fragmento de proteína de una molécula más grande, tendrá sustancialmente la misma actividad inmunológica que la proteína total.

45

Un polinucleótido para usar de acuerdo con la invención codifica un polipéptido de la mosca de la arena *Lu. Longipalpis*, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia, tal como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15 o 17.

50

En aún otro aspecto, un polinucleótido para usar de acuerdo con la invención codifica un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia, tal como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15 o 17.

55

En otro aspecto, un polinucleótido para usar de acuerdo con la invención tiene una secuencia de nucleótidos, tal como se expone en SEQ ID NO: 6, 8, 16, 18, 21, 90, o 91.

60

En aún otro aspecto, un polinucleótido para usar de acuerdo con la invención tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 95 %, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con uno de un polinucleótido que tiene una secuencia, tal como se expone en SEQ ID NO: 6, 8, 16, 18, 21, 90, o 91.

65

Estos polinucleótidos pueden incluir secuencias de ADN, ADNc y ARN que codifican un polipéptido de *Lu. Longipalpis*. Se entiende que todos los polinucleótidos que codifican un polipéptido de *Lu. Longipalpis* también están incluidos en el presente documento, siempre que codifiquen un polipéptido con la actividad reconocida, tal como la unión a un anticuerpo que reconoce el polipéptido, la inducción de una respuesta inmunitaria al polipéptido o un efecto sobre la supervivencia de *Leishmania* cuando se administran a un sujeto expuesto al parásito o que experimenta una disminución de un signo o síntoma de infección por *Leishmania*.

Los polinucleótidos de la descripción incluyen secuencias que son degeneradas como resultado del código genético, por ejemplo, el uso de codones optimizados para un huésped específico. Tal como se usa en el presente documento, "optimizado" se refiere a un polinucleótido que se modifica mediante ingeniería genética para incrementar su expresión en una especie determinada. Para proporcionar polinucleótidos optimizados que codifican polipéptidos salivales, la secuencia de ADN del gen de la proteína salival se puede modificar para 1) comprender codones preferidos por genes altamente expresados en una especie particular; 2) comprender un contenido de A + T o G + C en la composición de bases de nucleótidos con el hallado sustancialmente en dicha especie; 3) formar una secuencia de iniciación de dicha especie; o 4) eliminar secuencias que causan la desestabilización, la poliadenilación inapropiada, la degradación y terminación de ARN, o que forman horquillas de estructura secundaria o sitios de corte y empalme de ARN. El aumento de la expresión de proteína salival en dicha especie se puede lograr mediante la utilización de la frecuencia de distribución del uso de codones en eucariotas y procariontes, o en una especie particular. El término "frecuencia de uso del codón preferido" se refiere a la preferencia exhibida por una célula huésped específica en el uso de codones de nucleótidos para especificar un aminoácido determinado. Hay 20 aminoácidos naturales, la mayoría de los cuales son especificados por más de un codón. Por lo tanto, todas las secuencias de nucleótidos degeneradas están incluidas en la descripción siempre que la secuencia de aminoácidos del polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* codificada por la secuencia de nucleótidos no esté funcionalmente alterada.

La identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos puede establecerse por el "blast" por parejas de NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica) y la matriz BLOSUM62 utilizando los parámetros estándar (véase, por ejemplo, el algoritmo BLAST o BLASTX disponible en el servidor del "Centro Nacional de Información Biotecnológica" (NCBI, Bethesda, Md., EE.UU.), así como en Altschul et al.; y por lo tanto, este documento habla de utilizar el algoritmo o el BLAST o BLASTX y la matriz BLOSUM62 mediante el término "blasts").

La identidad de secuencia entre dos secuencias de nucleótidos también se puede determinar utilizando el programa "Align" de Myers y Miller, ("Optimal Alignments in Linear Space", CABIOS 4, 11-17, 1988) y disponible en NCBI, así como el mismo u otros programas disponibles a través de Internet en los sitios de la misma, tales como el sitio de NCBI.

Alternativa o adicionalmente, el término "identidad", por ejemplo, con respecto a una secuencia de nucleótidos o aminoácidos, puede indicar una medida cuantitativa de homología entre dos secuencias. El porcentaje de homología de secuencias puede calcularse como: $(N_{ref} - N_{dif}) * 100 / N_{ref}$, en la que N_{dif} es el número total de residuos no idénticos en las dos secuencias cuando se alinean y en la que N_{ref} es el número de residuos en una de las secuencias. Por lo tanto, la secuencia de ADN AGTCAGTC tendrá una identidad de secuencia del 75% con la secuencia AATCAATC ($N_{ref} = 8$; $N_{dif} = 2$).

Alternativa o adicionalmente, la "identidad" con respecto a secuencias puede referirse al número de posiciones con nucleótidos o aminoácidos idénticos dividido por el número de nucleótidos o aminoácidos en la más corta de las dos secuencias, en la que la alineación de las dos secuencias puede determinarse de acuerdo con el algoritmo de Wilbur y Lipman (Wilbur y Lipman), por ejemplo, usando un tamaño de ventana de 20 nucleótidos, una longitud de palabra de 4 nucleótidos y una penalización por hueco de 4, y se pueden realizar convenientemente un análisis asistido por ordenador y la interpretación de la datos de la secuencia, incluyendo la alineación, utilizando programas disponibles comercialmente (por ejemplo, Intelligenetics™ Suite, Intelligenetics Inc. CA). Cuando las secuencias de ARN se dice que son similares o que tienen un grado de identidad u homología de secuencia con secuencias de ADN, la timidina (T) en la secuencia de ADN se considera igual a uracilo (U) en la secuencia de ARN. Por lo tanto, las secuencias de ARN están dentro del alcance de la invención y pueden derivarse de secuencias de ADN, considerándose la timidina (T) en la secuencia de ADN igual a uracilo (U) en las secuencias de ARN.

La identidad de secuencia o similitud de secuencia de dos secuencias de aminoácidos, o la identidad de secuencia entre dos secuencias de nucleótidos se pueden determinar utilizando el paquete de software Vector NTI (Invitrogen, 1600 Faraday Ave., Carlsbad, CA).

Ventajosamente, la identidad u homología de secuencia, tal como una identidad u homología de secuencia de aminoácidos, pueden determinarse usando el programa BlastP (Altschul et al.) disponible en NCBI, así como el mismo u otros programas disponibles a través de Internet en los sitios de la misma, tales como el sitio de NCBI.

Los siguientes documentos proporcionan algoritmos para comparar la identidad u homología relativa de secuencias, y adicional o alternativamente con respecto a lo anterior, las enseñanzas de estas referencias pueden utilizarse para determinar el porcentaje de homología o identidad: Needleman SB y Wunsch CD; Smith TF y Waterman MS; Smith TF, Waterman MS y Sadler JR; Feng DF y Dolittle RF; Higgins DG y Sharp PM; Thompson JD, Higgins DG y Gibson

TJ; y, Devereux J, Haerberle P y Smithies O. Y, sin demasiada experimentación, el experto puede consultar muchos otros programas o referencias para determinar el porcentaje de homología.

Los polinucleótidos de *Lu. Longipalpis* pueden incluir un ADN recombinante que se incorpora en un vector, en un plásmido o virus de replicación autónoma, o en el ADN genómico de un procarionta o eucariota, o que existe como una molécula separada (por ejemplo, un ADNc) independiente de otras secuencias.

Los vectores recombinantes descritos en el presente documento pueden incluir un polinucleótido que codifica un polipéptido, una variante del mismo o un fragmento del mismo. Los vectores recombinantes pueden incluir plásmidos y vectores virales y se pueden usar para la expresión *in vitro* o *in vivo*. Los vectores recombinantes pueden incluir además un péptido señal. Los péptidos señal son de cadenas peptídicas cortas (3-60 aminoácidos de longitud) que dirigen el transporte posterior a la traducción de una proteína (que se sintetiza en el citosol) a ciertos orgánulos, tales como el núcleo, la matriz mitocondrial, retículo endoplásmico, cloroplasto, apoplasto y peroxisoma. Típicamente, los polipéptidos de *Lu. Longipalpis* salivales naturales, tales como las proteínas LJM17 y LJL143, pueden traducirse como precursores, que tienen una secuencia de péptido señal N-terminal y un dominio de proteína "madura". El péptido señal puede escindirse rápidamente tras la traducción. La secuencia señal puede ser la secuencia natural de la proteína salival o un péptido señal de una proteína secretada, por ejemplo, el péptido señal de la proteína de activador del plasminógeno tisular (tPA), en particular el tPA humano (S. Friezner Degen et al.; R. Rickles et al.; D. Berg. et al.), o el péptido señal del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), en particular el IGF1 equina (K. Otte et al.), el IGF1 canino (P. Delafontaine et al.), el IGF1 felino (WO03/022886), el IGF1 bovino (S. Lien et al.), el IGF1 porcino (M. Muller et al.), el IGF1 de pollo (Y. Kajimoto et al.), el IGF1 de pavo (GenBank número de acceso AF074980). El péptido señal de IGF1 puede ser natural u optimizado que puede conseguirse mediante la eliminación de los sitios de corte y empalme crípticos y/o mediante la adaptación del uso de codones. Tras la traducción, el polipéptido no procesado se puede escindir en un sitio de escisión para dar lugar al polipéptido maduro. El sitio de escisión puede predecirse utilizando el procedimiento de Von Heijne (1986).

Un plásmido que puede incluir una unidad de transcripción de ADN, por ejemplo una secuencia de ácido nucleico que le permite replicarse en una célula huésped, tal como un origen de replicación (procarionta o eucariota). Un plásmido también puede incluir uno o más genes marcadores seleccionables y otros elementos genéticos conocidos en la técnica. Las formas circulares y lineales de plásmidos están abarcados en la presente descripción.

En un aspecto adicional, la vacuna para usar según la invención comprende un vector de expresión *in vivo* que comprende una secuencia de polinucleótidos, que contiene y expresa *in vivo* en un huésped los polipéptidos de *Lu. Longipalpis* salivales.

Un vector de expresión *in vivo* puede incluir cualquier unidad de transcripción que contiene un polinucleótido o un gen de interés y los elementos esenciales para su expresión *in vivo*. Estos vectores de expresión pueden ser plásmidos o vectores virales recombinantes. Para la expresión *in vivo*, el promotor puede ser de origen viral o celular. En una realización, el promotor puede ser el promotor temprano de citomegalovirus (CMV) (promotor CMV-IE), el promotor temprano o tardío del virus SV40 o el promotor LTR del virus del sarcoma de Rous, un promotor de un gen del citoesqueleto, tal como el promotor de desmina (Kwissa M et al.) o el promotor de actina (Miyazaki J. et al.). Cuando varios genes están presentes en el mismo plásmido, se pueden proporcionar en la misma unidad de transcripción o en diferentes unidades.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "plásmido" puede incluir cualquier unidad de transcripción de ADN que comprende un polinucleótido de acuerdo con la invención y los elementos necesarios para su expresión *in vivo* en una célula o células del huésped o diana deseada; y, en este sentido, cabe indicar que un plásmido circular, superenrollado o no superenrollado, así como una forma lineal, pretenden estar dentro del alcance de la invención. Los plásmidos también pueden comprender otros elementos reguladores de la transcripción, tales como, por ejemplo, secuencias de estabilización de tipo intrón. En varias realizaciones, los plásmidos pueden incluir el primer intrón de CMV-IE (WO 89/01036), el intrón II del gen de beta-globina de conejo (van Ooyen et al.), la secuencia señal de la proteína codificada por el activador del plasminógeno tisular (tPA; Montgomery et al.), y/o una señal de poliadenilación (poliA), en particular la poliA del gen de la hormona de crecimiento bovino (bGH) (US 5.122.458) o la polyA del gen de beta-globina de conejo o del virus SV40.

En el presente documento se describe una composición de vacuna que comprende: a) un vector de expresión *in vivo*, en el que el vector comprende un polinucleótido que codifica uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, una variante o fragmento del polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, y una mezcla de los mismos; y b) un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describe una composición de vacuna que comprende: a) un primer vector de expresión *in vivo*, en el que el vector comprende un polinucleótido que codifica uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, una variante o fragmento del polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, y una mezcla de los mismos; b) un segundo vector de expresión *in vivo*, en el que el vector comprende un polinucleótido que codifica uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, una variante o fragmento del polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, y una mezcla de los

mismos; y c) un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0070] El término "composición de vacuna" o "vacuna" comprende cualquier composición, una vez que se ha inyectado a un huésped, incluyendo caninos, felinos y seres humanos, que protege al huésped de la *Leishmaniasis* cutánea y/o *Leishmaniasis* visceral, y/o que puede prevenir la implantación del parásito, y/o que puede prevenir la progresión de la enfermedad en sujetos infectados, y/o que puede limitar la difusión de parásitos fugitivos a los órganos internos, y/o que pueda evitar o captación límite parásito por una mosca de la arena durante una harina de sangre en un perro vacunado. Esto se puede lograr tras la vacunación según la presente invención a través de la inducción de la secreción de citoquinas, en particular la secreción de IFN-gamma (como ejemplo de un procedimiento de medición de la secreción de IFN-gamma, el inmunoensayo Quantikine de R & D Systems Inc. (número de catálogo # CAIF00) podría ser utilizado (Djoba Siawaya JF et al.)).

Los vehículos o excipientes de uso farmacéuticamente aceptables son convencionales. Remington's Pharmaceutical Sciences por EW Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15ª Edición (1975), describe composiciones y formulaciones adecuadas para la administración farmacéutica de los polipéptidos, plásmidos, vectores virales descritos en el presente documento. En general, la naturaleza del vehículo o excipiente dependerá del modo de administración que se utiliza. Por ejemplo, las formulaciones parenterales normalmente comprenden fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables, tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como un vehículo. Para las composiciones sólidas (por ejemplo, formas de pastilla liofilizada, polvo, píldora, comprimido o cápsula), los vehículos o excipientes sólidos no tóxicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón o estearato de magnesio. Además de vehículos o excipientes biológicamente neutros, las composiciones inmunogénicas a administrar pueden contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes de tamponamiento de pH y similares, por ejemplo acetato de sodio o monolaurato de sorbitán.

Las vacunas de acuerdo con la presente invención pueden incluir vectores que codifican cualquier polinucleótido de acuerdo con la presente invención, tal como se describe anteriormente.

Se pueden realizar múltiples inserciones en el mismo vector utilizando diferentes sitios de inserción o utilizando el mismo sitio de inserción. Cuando se utiliza el mismo sitio de inserción, cada inserto de polinucleótido, que puede ser cualquier polinucleótido de la presente invención mencionado anteriormente, se puede insertar bajo el control del mismo y/o diferentes promotores. La inserción se puede realizar cola a cola, cabeza a cabeza, cola a cabeza o cabeza a cola. Los elementos IRES (sitio interno de entrada al ribosoma, véase el documento EP 0.803.573) también se pueden utilizar para separar y para expresar múltiples insertos unidos operativamente al mismo y/o diferentes promotores.

En una realización, un vector de expresión para usar según la invención comprende un polinucleótido mencionado anteriormente. El vector de expresión puede ser un vector de expresión *in vivo* o un vector de expresión *in vitro*.

Los vectores de expresión *in vivo* para usar de acuerdo con la invención incluyen cualquier plásmido (EP-A2-1001025; Chaudhuri P) que contiene y expresa *in vivo* en un huésped, el polinucleótido o gen de polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, variante del mismo o fragmento del mismo y los elementos necesarios para su expresión *in vivo*.

En un ejemplo específico no limitativo, el plásmido pVR1020 o pVR1012 (VI CAL Inc.; Luke C. et al.; Hartikka J. et al.), pVR2001-TOPA (o pVR2001-TOPO) (Oliveira F. et al.) o pAB110 (US 6.852.705) se puede utilizar como un vector para la inserción de una secuencia de polinucleótidos. El plásmido pVR1020 se deriva de pVR1012 y contiene la secuencia señal de tPA humano. El pVR1020 es un esqueleto del plásmido disponible de Vical, Inc., (San Diego, CA) que se ha utilizado previamente, véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nos. 6.451.769 y 7.078.507. Tal como se describe en Oliveira et al., el plásmido pVR2001-TOPO (o pVR2001-TOPA) es pVR1020 modificado por la adición de topoisomerasas que flanquean el sitio de clonación y contienen la codificación y expresión de un péptido señal de secreción, por ejemplo, péptido señal de activador del plasminógeno tisular (tPA), que aumenta la probabilidad de producir una proteína secretada, (véase la Figura 1 en Oliveira F. et al.).

Cada plásmido puede comprender o contener o consistir esencialmente en, un polinucleótido antes mencionado, unido operativamente a un promotor o bajo el control de un promotor o dependiente de un promotor, en el que el promotor puede estar ventajosamente adyacente al polinucleótido para el que se desea la expresión. En general, es ventajoso emplear un promotor fuerte que es funcional en células eucariotas. Un ejemplo de un promotor útil puede ser el promotor de citomegalovirus temprano inmediato (CMV-IE) de origen humano o murino, o puede tener opcionalmente otro origen, tal como de rata o conejillo de indias. El promotor CMV-IE puede comprender la parte del promotor real, que puede o no estar asociado con la parte potenciadora. Se puede hacer referencia a los documentos EP 260 148, EP 323 597, US 5.168.062, 5.385.839, y 4.968.615, así como al documento WO 87/03905. El promotor CMV-IE puede ser ventajosamente un CMV-IE humano (Boshart M. et al.) o CMV-IE murino. En términos más generales, el promotor puede tener un origen viral o un origen celular. Un fuerte promotor viral distinto del CMV-IE que puede emplearse útilmente en la práctica de la invención es el promotor temprano/tardío del virus SV40 o el promotor LTR del virus del sarcoma de Rous. Un fuerte promotor celular que

puede emplearse útilmente en la práctica de la invención es el promotor de un gen del citoesqueleto, tal como el promotor de desmina (Kwissa M. et al.), o el promotor de actina (Miyazaki J. et al.). Los subfragmentos funcionales de estos promotores, es decir, porciones de estos promotores que mantienen actividad promotora adecuada, se incluyen dentro de la presente invención, por ejemplo los promotores de CMV-IE truncados según los documentos
 5 WO 98/00166 o US 6.156.567 y se pueden usar en la práctica de la invención. Un promotor útil en la práctica de la invención, por consiguiente, puede incluir derivados y/o subfragmentos de un promotor de longitud completa que
 10 mantienen una actividad promotora adecuada y por lo tanto, funcionan como promotor, y que pueden tener ventajosamente la actividad del promotor que es sustancialmente similar a la del promotor real o de longitud completa del que se deriva el derivado o subfragmento, por ejemplo, similar a la actividad de los promotores CMV-IE
 truncados de la patente US 6.156.567 en comparación con la actividad de promotores de CMV-IE de longitud completa. Por lo tanto, un promotor de CMV-IE en la práctica de la invención puede comprender o consistir
 esencialmente en o consistir en la porción de promotor del promotor de longitud completa y/o la porción potenciadora del promotor de longitud completa, así como derivados y/o subfragmentos de los mismos.

15 Ventajosamente, los plásmidos comprenden o consisten esencialmente en otros elementos de control de expresión. Es especialmente ventajoso incorporar una secuencia o secuencias de estabilización, por ejemplo, secuencia o secuencias de intrón, por ejemplo, el primer intrón del hCMV-IE (WO 89/01036), el intrón II del gen de β -globina de conejo (van Ooyen et al.). En cuanto a la señal de poliadenilación (poliA) para los plásmidos y vectores virales distintos de poxvirus, puede hacerse utilizarse la señal de poli (A) del gen de hormona de crecimiento bovina
 20 (bGH) (véase el documento US 5.122.458), o la señal de poli (A) del gen de β -globina de conejo o la señal de poli (A) del virus SV40.

En una realización de la presente invención, el vector plásmido para usar de acuerdo con la invención es pVR2001 que comprende el polinucleótido LJM17, tal como se describe en el ejemplo 1 en el presente documento.

25 En el presente documento se describe el plásmido vector es pR2001 que comprende el polinucleótido LJL143, tal como se describe en el ejemplo 2 en el presente documento.

En otra realización de la presente invención, el plásmido vector para usar de acuerdo con la invención es pNBO002,
 30 tal como se describe en el ejemplo 10 en este documento.

En el presente documento se describe el plásmido vector pNBO003, tal como se describe en el ejemplo 10 en este documento.

35 De manera más general, la presente descripción abarca vectores de expresión *in vivo* que incluyen cualquier vector viral recombinante que contiene un polinucleótido o gen que codifica uno o más inmunógenos salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, incluyendo todos los elementos necesarios para su expresión *in vivo*.

40 Dichos vectores virales recombinantes podrían seleccionarse entre, por ejemplo, los poxvirus, especialmente virus de la viruela aviar, tales como virus de la viruela en aves de corral o virus de la viruela del canario. En una realización, el virus de la viruela en aves de corral es un TROVAC (véase el documento WO 96/40241). En otra realización, el vector de la viruela del canario es un ALVAC. El uso de estos vectores virales recombinantes y la inserción de polinucleótidos o genes de interés se describen completamente en el documento US 5.174.993; US
 45 5.505.941 y US 5.766.599 para la viruela en aves de corral, y US 5.756.103 de la viruela del canario. Se podría utilizar más de un sitio de inserción dentro del genoma viral para la inserción de múltiples genes de interés.

En una realización, el vector viral es un adenovirus, tal como un adenovirus humano (HAV) o un adenovirus canino (CAV).

50 En otra realización, el vector viral es un adenovirus humano, específicamente un adenovirus de serotipo 5, hecho incompetente para la replicación mediante una delección en la región E1 del genoma viral, en especial desde aproximadamente el nucleótido 459 hasta aproximadamente el nucleótido 3510 por referencia a la secuencia de hAd5 descrita en Genbank con el número de acceso M73260 y en la publicación de referencia Chroboczek et al,
 55 1992. El adenovirus suprimido se propaga en células 293 que expresan E1 (Graham et al., 1977) o células PER, especialmente PER.C6 (Falloux et al., 1998). El adenovirus humano puede adicional o alternativamente eliminarse en la región E3, especialmente desde aproximadamente el nucleótido 28592 hasta aproximadamente el nucleótido 30470. La delección en la región de E1 se puede realizar en combinación con una delección en la región E3 (véase, por ejemplo Shriver et al.; Graham et al.; Ilan et al.; las patentes de Estados Unidos nº 6.133.028 y 6.692.956; Tripathy et
 60 al.; Tapnell; Danthinne et al.; Berkner; Berkner et al.; Chavier et al). Los sitios de inserción pueden ser los locus (regiones) E1 y/o E3 eventualmente después de una supresión parcial o completa de las regiones E1 y/o E3. Ventajosamente, cuando el vector de expresión es un adenovirus, el polinucleótido que va a expresarse se introduce bajo el control de un promotor funcional en células eucariotas, tal como un promotor fuerte, de manera ventajosa un promotor del gen temprano inmediato de citomegalovirus (promotor de CMV-IE), especialmente la
 65 región potenciadora/promotora desde aproximadamente el nucleótido -734 hasta aproximadamente el nucleótido +7 en Boshart et al., o la región potenciadora/promotora del vector pCI de promotor Promega Corp. El promotor de

CMV-IE es ventajosamente de origen murino o humano. El promotor del factor de elongación 1 α también se puede utilizar. Un promotor específico de músculo también se puede utilizar (Li et al.). Promotores fuertes también se discuten en este documento en relación con vectores plasmídicos. En una realización, una secuencia de corte y empalme puede estar situada en dirección 3' de la región potenciadora/promotora. Por ejemplo, el intrón 1 aislado del gen de CMV-IE (Stenberg et al.), el intrón aislado del gen de β -globina de conejo o humano, especialmente el intrón 2 del gen de β -globina, el intrón aislado del gen de inmunoglobulina, una secuencia de corte y empalme del gen temprano de SV40 o la secuencia de intrón quimérica aislada a partir del vector pCI de Promege Corp. Se pueden insertar una secuencia de poli (A) y una secuencia de terminación en dirección 3' del polinucleótido a expresar, por ejemplo, un gen de la hormona de crecimiento bovina, especialmente desde aproximadamente el nucleótido 2339 hasta aproximadamente el nucleótido 2550 en el Genbank bajo el número de acceso BOVGHRH, un gen β -globina de conejo o una señal de poliadenilación de gen tardíos de SV40.

En otra realización, el vector viral es un adenovirus canino, especialmente un CAV-2 (véase, por ejemplo, Fischer et al.; patentes de Estados Unidos nº 5.529.780 y 5.688.920; WO 95/14102). Para CAV, los sitios de inserción pueden estar en la región E3 y/o en la región situada entre la región E4 y la región ITR derecha (véanse las Patentes de Estados Unidos Nos. 6.090.393 y 6.156.567). En una realización, el inserto está bajo el control de un promotor, tal como un promotor del gen temprano inmediato de citomegalovirus (promotor de CMV-IE) o un promotor ya descrito para un vector de adenovirus humano. Se pueden insertar una secuencia de poli (A) y una secuencia de terminación en dirección 3' del polinucleótido a expresar, por ejemplo, un gen de la hormona de crecimiento bovina o una señal de poliadenilación del gen β -globina de conejo.

En otra realización, el vector viral es un virus del herpes, tal como un virus del herpes canino (CHV) o un virus del herpes felino (FHV). Para CHV, los sitios de inserción pueden estar en el gen de timidina quinasa, en el ORF3, o en el ORF de UL43 (véase el documento US 6.159.477). En una realización, el polinucleótido que va a expresarse se introduce bajo el control de un promotor funcional en células eucariotas, ventajosamente un promotor de CMV-IE (murino o humano). Se pueden insertar una secuencia de poli(A) y secuencia de terminador en dirección 3' del polinucleótido a expresar, por ejemplo, hormona de crecimiento bovina o una señal de poliadenilación del gen de β -globina de conejo.

Para los vectores recombinantes basados en un vector de poxvirus, se pueden utilizar un virus vaccinia o un virus vaccinia atenuado, (por ejemplo, MVA, una cepa Ankara modificada obtenida después de más de 570 pasajes de la cepa de la vacuna Ankara en fibroblastos de embriones de pollo; ver Stickl y Hochstein-Mintzel; Sutter et al.; disponible como ATCC VR-1508; o NYVAC, véase la patente de Estados Unidos No. US 5.494.807 y la Patente de Estados Unidos Nº 5.494.807 que describen la construcción de NYVAC, así como las variaciones de NYVAC con ORF adicionales eliminados de la cepa Copenhagen del genoma del virus vaccinia, así como la inserción de moléculas de ácidos nucleicos codificantes heterólogos en los sitios de este recombinante, y también, el uso de promotores emparejados; véase también WO 96/40241), un virus de la viruela aviar o un virus de la viruela aviar atenuado (por ejemplo, viruela aviar del canario, viruela aviar, "dovepox", viruela de la paloma, viruela de codorniz, ALVAC o TROVAC; véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos nº 5.505.941, 5.494.807). El virus de la viruela de canario atenuado se describe en US 5.756.103 (ALVAC) y el documento WO 01/05934. También se hace referencia a US 5.766.599 que se refiere a la cepa de la viruela aviar atenuada TROVAC. Se hace referencia a la viruela del canario disponible en la ATCC bajo el número de acceso VR-111. Numerosas cepas de vacunación del virus de la viruela aviar también están disponibles, por ejemplo, la cepa DIFTOSEC TC comercializada por Merial y la vacuna NOBILIS VARIOLE comercializada por Intervet. Para obtener información sobre el procedimiento utilizado para generar recombinantes del mismo y cómo administrar recombinantes del mismo, el experto en la materia puede referirse documentos citados en la presente memoria y al documento WO 90/12882, por ejemplo, en cuanto al virus vaccinia, se hace mención de las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.769.330, 4.722.848, 4.603.112, 5.110.587, 5.494.807 y 5.762.938, entre otras; en cuanto a la viruela aviar, se hace mención de las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.174.993, 5.505.941 y 5.766.599, entre otras; en cuanto a la viruela del canario, se hace mención de la patente de Estados Unidos Nº 5.756.103, entre otras. Cuando el vector de expresión es un virus vaccinia, el sitio o sitios de inserción para el polinucleótido o los polinucleótidos a expresar son ventajosamente en el gen o el sitio de inserción de la timidina quinasa (TK), el gen o sitio de inserción de la hemaglutinina (HA), la región que codifica el cuerpo de inclusión del tipo A (ATI); véanse también los documentos citados en este documento, especialmente los relacionados con virus vaccinia. En el caso de la viruela del canario, ventajosamente el sitio o sitios de inserción son ORF (s) C3, C5 y/o C6; véanse también los documentos citados aquí, especialmente aquellos relativos al virus de la viruela del canario. En el caso de la viruela aviar, ventajosamente el sitio o sitios de inserción son ORFs F7 y/o F8; véanse también los documentos citados aquí, especialmente aquellos relativos al virus de la viruela aviar. El sitio o sitios de inserción para el virus MVA son ventajosamente como en varias publicaciones, incluyendo Carroll MW et al.; Stittelaar KJ et al.; Sutter G. et al.; y, en este sentido también se indica que el genoma de MVA completo se describe en Antoine G., Virology, que permite que el experto en la técnica use otros sitios de inserción u otros promotores. Ventajosamente, el polinucleótido que se expresa se inserta bajo el control de un promotor de virus de la viruela específico, por ejemplo, el promotor de vaccinia de 7,5 kDa (Cochran et al), el promotor de vaccinia I3L (Riviere et al.), el promotor de vaccinia HA (Shida), el promotor de la viruela de vaca ATI (Funahashi et al.), el promotor de vaccinia H6 (Taylor J. et al.; Guo P. et al. J.; Perkus M. et al.), entre otros.

En una realización adicional, el vector viral recombinante para uso de acuerdo con la invención es el virus

recombinante de viruela del canario ALVAC vCP2390-SEQ ID NO: 6, que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. longipalpis*, tal como se describe en el ejemplo 3.

5 En una realización adicional, el vector viral recombinante para uso de acuerdo con la invención es el virus MVA recombinante MVA-LJL17, que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis*, tal como se describe en el ejemplo 5.

10 En el presente documento se describe que el vector viral recombinante es el virus de la viruela del canario ALVAC recombinante vCP2389-SEQ ID NO: 2, que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis*, tal como se describe en el ejemplo 4.

15 En el presente documento se describe que el vector viral recombinante es el virus de la viruela del canario ALVAC recombinante vCP2389, que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis*, tal como se describe en el ejemplo 12.

En una realización adicional, el vector viral recombinante para uso de acuerdo con la invención es el virus de viruela del canario ALVAC recombinante vCP2390, que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis*, tal como se describe en el ejemplo 11.

20 En el presente documento se describe que el vector viral recombinante es el virus MVA recombinante MVA-LJL143, que expresa el polipéptido LJL143 salival de *Lu. Longipalpis*, tal como se describe en el ejemplo 6.

Cualquiera de los polinucleótidos descritos aquí puede expresarse *in vitro* por transferencia de ADN o vectores de expresión en una célula huésped adecuada. La célula huésped puede ser procariota o eucariota. El término "célula huésped" también incluye cualquier progenie de la célula huésped sujeto. Los procedimientos de transferencia estable, que significan que el polinucleótido foráneo se mantiene continuamente en la célula huésped, son conocidos en la técnica. Las células huésped pueden incluir bacterias (por ejemplo, *Escherichia coli*), levaduras, células de insectos y células de vertebrados. Los procedimientos para expresar secuencias de ADN en células eucariotas son bien conocidos en la técnica. Como procedimiento para la expresión *in vitro*, se pueden usar vectores de baculovirus recombinantes (por ejemplo, Autographa California Virus Polihedrosis Nuclear (AcNPV)) con los ácidos nucleicos descritos en este documento. Por ejemplo, los promotores de polihedrina se pueden utilizar con células de insectos (por ejemplo, células de *Spodoptera frugiperda*, como células Sf9 disponibles en la ATCC bajo el número de acceso CRL 1711, o células Sf21) (ver por ejemplo, Smith et al.; Pennock et al.; Vialard y et al.; Verne A.; O'Reilly et al.; Kidd I.M. y Emery V.C.; EP 0370573; EP 0265785, US 4745051). Para la expresión, se puede utilizar el paquete BaculoGold Starter (Cat # 21001K) de Pharmingen (Becton Dickinson). Como procedimiento para la expresión *in vitro*, se puede utilizar *E. coli* recombinante con un vector. Por ejemplo, cuando se clona en sistemas bacterianos, pueden usarse promotores inducibles, tales como el promotor de arabinosa, pL del bacteriófago lambda, plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac) y similares. La transformación de una célula huésped con ADN recombinante puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales que son bien conocidas para los expertos en la técnica. Cuando el huésped es procariota, tal como *E. coli*, las células competentes que son capaces de la captación de ADN se pueden preparar a partir de células recogidas después de la fase de crecimiento exponencial y tratarse posteriormente mediante el procedimiento de CaCl₂ usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, se pueden utilizar MgCl₂ o RbCl. La transformación también puede llevarse a cabo mediante electroporación. Cuando el huésped es un eucariota, se pueden utilizar procedimientos de transducción de ADN, tales como coprecipitados con fosfato de calcio, procedimientos mecánicos convencionales, tales como microinyección, electroporación, inserción de un plásmido encerrado en liposomas, o vectores de virus. Las células eucariotas también pueden cotransformarse con secuencias de polinucleótidos de *L. longipalpis*, y una segunda molécula de ADN exógeno que codifica un fenotipo seleccionable, tal como el gen de la timidina quinasa del herpes simple. Otro procedimiento es usar un vector viral eucariota (ver anteriormente), tal como un virus herpes o adenovirus (por ejemplo, adenovirus canino 2), para transducir de forma transitoria células eucariotas y expresar la proteína (Gluzman EA). Además, se puede utilizar un agente de transfección, tal como dioleoil-fosfatidil-etanolamina (DOPE).

55 El aislamiento y purificación de polipéptido expresado recombinantemente pueden llevarse a cabo mediante medios convencionales que incluyen cromatografía preparativa (por ejemplo, exclusión por tamaño, intercambio iónico, afinidad), precipitación selectiva y ultra-filtración. Los ejemplos de técnicas del estado de la técnica que se pueden utilizar, pero sin limitación, se pueden encontrar en "Protein Purification Applications", segunda edición, editado por Simon Roe y disponible en Oxford University Press. Dicho polipéptido expresado de forma recombinante es parte de la presente descripción. Los procedimientos para la producción de cualquier polipéptido de acuerdo con la presente descripción, tal como se describe anteriormente, incluyen el uso de un vector de expresión recombinante que comprende un polinucleótido de acuerdo con la descripción y de una célula huésped.

65 Las vacunas que contienen vectores virales recombinantes para usar de acuerdo con la invención pueden liofilizarse, de manera ventajosa con un estabilizante. La liofilización puede realizarse de acuerdo con procedimientos de liofilización convencionales bien conocidos. Los estabilizadores farmacéutica o veterinariamente aceptables pueden ser carbohidratos (por ejemplo, sorbitol, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, dextrano, trehalosa),

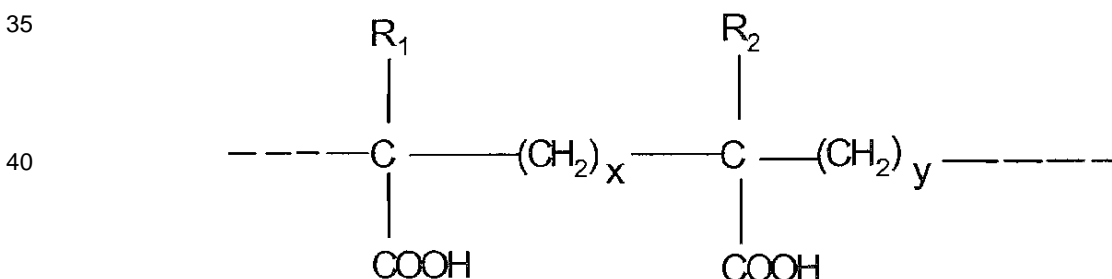
glutamato de sodio (Tsvetkov T et al.; Israeli E et al.), proteínas, tales como peptona, albúmina, lactoalbúmina o caseína, proteína que contiene agentes, tales como leche desnatada (Mills CK et al.; Wolff E et al.), y tampones (por ejemplo tampón fosfato, tampón fosfato de metal alcalino). Puede utilizarse un adyuvante para hacer solubles las preparaciones liofilizadas.

5 Cualquier composición de vacuna para usar de acuerdo con la invención también pueden contener ventajosamente uno o más adyuvantes.

Las vacunas basadas en plásmidos pueden formularse con lípidos catiónicos, ventajosamente con DMRIE (N-(2-
10 hidroxietil)-N,N-dimetil-2,3-bis(tetradeciloxi)-1-propanamónio; WO96/34109) y, ventajosamente, en asociación con un lípido neutro, por ejemplo DOPE (dioleoil-fosfatidil-etanolamina; Behr J.P.), con el fin de formar DMRIE-DOPE. En una realización, la mezcla se produce de manera extemporánea, y antes de su administración, es ventajoso esperar de aproximadamente 10 min a aproximadamente 60 min, por ejemplo, aproximadamente 30 min, para la complejación apropiada de la mezcla. Cuando se utiliza DOPE, la relación molar de DMRIE/DOPE puede ser de
15 95/5 a 5/95 y es ventajosamente 1/1. La relación en peso de plásmido/DMRIE o DMRIE-adyuvante DOPE es, por ejemplo, de 50/1 a 1/10, de 10/1 a 1/5 o de 1/1 a 1/2.

Opcionalmente se puede añadir una citoquina a la composición, especialmente GM-CSF o citoquinas que inducen Th1 (por ejemplo IL12). Estas citoquinas se pueden añadir a la composición como un plásmido que codifica la
20 proteína de citoquinas. En una realización, las citoquinas son de origen canino, por ejemplo, GM-CSF canino cuya secuencia del gen ha sido depositada en la base de datos GenBank (número de acceso 849738). Esta secuencia se puede utilizar para crear dicho plásmido de una manera similar a lo que se hizo en el documento WO 00/77210.

La vacuna basada en vector viral recombinante se puede combinar con fMLP (N-formil-metionil-leucil-fenilalanina;
25 US 6.017.537) y/o adyuvante de carbómero (Pharmeuropa Vol 8, No. 2, junio de 1996.). Los expertos en la técnica también puede hacer referencia a US 2,909,462, que describe dichos polímeros acrílicos reticulados con un compuesto polihidroxilado que tiene al menos 3 grupos hidroxilo, ventajosamente no más de 8, estando los átomos de hidrógeno de al menos tres hidroxilos reemplazados por radicales alifáticos insaturados que tienen al menos 2 átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales son los que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo
30 grupos vinilo, alilo y otros grupos etilénicamente insaturados. Los radicales insaturados pueden en sí mismos contener otros sustituyentes, tales como metilo. Los productos que se venden bajo el nombre Carbopol® (BF Goodrich, Ohio, Estados Unidos) son apropiados. Los productos son reticulados con una alil sacarosa o con alil pentaeritritol. Entre ellos, se pueden citar ventajosamente Carbopol® 974P, 934P y 971P.



Entre los copolímeros de anhídrido maleico y derivado alqueno, los copolímeros EMA® (Monsanto) que son copolímeros de anhídrido maleico y etileno, lineales o reticulados, por ejemplo, reticulados con divinil éter, son ventajosos. Se puede hacer referencia a J. Fields et al.

50 Los polímeros de ácido acrílico o metacrílico y los copolímeros EMA® están formados, por ejemplo, de unidades básicas de la fórmula siguiente en la que:

- R₁ y R₂, que son idénticos o diferentes, representan H o CH₃
- x = 0 o 1, preferiblemente x = 1
- 55 - y = 1 o 2, con x + y = 2

Para los copolímeros EMA®, x = 0 e y = 2. Para los carbómeros, x = y = 1.

La disolución de estos polímeros en agua conduce a una solución ácida, que se neutraliza, ventajosamente hasta
60 pH fisiológico, a fin de proporcionar la solución adyuvante en la que se incorpora la vacuna en sí. Los grupos carboxilo del polímero están por tanto parcialmente en forma COO⁻. En una realización, se prepara una solución de adyuvante, especialmente de carbómero (Pharmeuropa, vol. 8, N° 2, junio de 1996), en agua destilada, de manera ventajosa en presencia de cloruro de sodio, estando la solución obtenida en un pH ácido. Esta solución madre se diluye mediante su adición a la cantidad deseada (para obtener la concentración final deseada), o una parte
65 sustancial de la misma, de agua cargada con NaCl, ventajosamente solución salina fisiológica (NaCl 9 g/l) todas a la vez en varias porciones con una neutralización concomitante o subsiguiente (pH 7,3 a 7,4), ventajosamente con

NaOH. Esta solución a pH fisiológico se utiliza para la mezcla con la vacuna, que puede almacenarse especialmente en forma liofilizada, líquida o congelada.

La concentración de polímero en la composición de vacuna final puede ser de 0,01% a 2% p/v, de 0,06 a 1% p/v, o de 0,1 a 0,6% p/v.

La vacuna de subunidades se puede combinar con adyuvantes, como emulsios de aceite-en-agua, agua-en-aceite-en agua a base de aceite mineral y/o aceite vegetal y tensioactivos no iónicos, tales como copolímeros de bloque, Tween®, Span®. Tales emulsiones se describen, en particular, en la página 147 de "Vaccine Design – The Subunit and Adjuvant Approach", Pharmaceutical Biotechnology, 1995, o emulsiones de TS, en particular, la emulsión TS6, y emulsiones LF, en particular, emulsión LF2 (tanto para emulsiones TS como emulsiones LF, véase el documento WO 04/024027). Otros adyuvantes adecuados son, por ejemplo, vitamina E, saponinas y Carbopol® (Noveon; véase WO 99/51269; WO 99/44633), hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio ("Vaccine Design – The Subunit and Adjuvant Approach", Pharmaceutical Biotechnology, vol . 6, 1995), adyuvantes biológicos (es decir, C4b, especialmente C4b murino (Ogata R T et al.) o C4b equino, GM-CSF, en particular, GM-CSF equino (US 6645740)), toxinas (es decir, toxinas del cólera CTA o CTB, toxinas termolábiles de Escherichia coli LTA o LTB (Olsen CW et al.; Fingerut E et al .; Zurbriggen R et al. Peppoloni S et al.), y CpG (es decir, CpG # 2395 (ver Jurk M et al.), CpG # 2142 (ver SEQ ID NO: 890 en el documento EP 1221955)).

La vacuna también puede contener o comprender uno o más antígenos de *Leishmania*, por ejemplo, proteína de membrana kinetoplastida 11 (KMP11).

Los antígenos de *Leishmania* KMP11 derivan de, por ejemplo, *L. infantum* o *L. chagasi*. KMP11 es una proteína de membrana de superficie altamente conservada presente en todos los miembros de la familia Kinetoplastidae, y se expresa diferencialmente en formas amastigote y promastigote de *Leishmania* (Jardim A. et al.; Jardim A. et al.; Berberich C. et al.). La secuencia de ácido nucleico del gen y la secuencia de aminoácidos de la proteína KMP11 de *Leishmania* están disponibles en bases de datos públicas, en particular como *L. infantum* en la base de datos GenBank bajo los números de acceso X95627y X95626. La secuencia de ácido nucleico de *L. donovani* también está disponible de la base de datos GenBank, en particular, bajo el número de acceso S77039.

El estado de la técnica con respecto a KMP11, vectores que expresan KMP11 y las vacunas se resumen mejor en la solicitud de patente WO 08/064181. Una vacuna basada en un plásmido que comprende pVR1020 KMP11 se describe en el ejemplo 1 y la vacuna basada en vectores de virus de viruela del canario que comprende vCP2350 se describe en el ejemplo 3. El documento WO 08/064181 también proporciona información sobre adyuvantes, formulación, dosis y vías de administración.

Los polipéptido KMP11 y variantes o fragmentos de los mismos pueden ser producidos, aislados y purificados de la misma forma establecida para la expresión *in vitro* de polipéptidos salivales de la mosca de arena.

En una realización, la vacuna para su uso según la presente invención comprende, además, vectores que comprenden me polinucleótido de KMP11 que codifica el polipéptido KMP11 y/o sus fragmentos o variantes de *Leishmania*. Dicha vacuna contiene un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* que incluye: un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia tal como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o un polinucleótido que codifica un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia tal como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o un polinucleótido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% con un polinucleótido que tiene una secuencia tal como se expone en SEQ ID NO: 6, 8, 16, 18, 21, 90 o 91.

La vacuna para el uso de acuerdo con la invención puede comprender polipéptidos LJM17 salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes de los mismos, tal como se describen en el presente documento, y/o vectores que comprenden el polinucleótido que codifica el polipéptido LJM17 de *Lu. Longipalpis* y/o variantes del mismo, tal como se describen en el presente documento, y/o vectores que comprenden el polinucleótido KMP11 que codifica el polipéptido KMP11 y/o fragmentos o variantes del mismo de *Leishmania*. Por ejemplo, los vectores para LJM17 pueden seleccionarse del grupo que consiste en pVR2001 LJM17, pNBO002, vCP2390, vCP2390-SEQ ID NO: 6 y MVA-LJM17. Los vectores para KMP11 se pueden seleccionar del grupo que consiste en pVR1020 KMP11 y vCP2350. En una realización, la vacuna comprende plásmidos pVR2001 LJM17 y pVR1020 KMP11. En otra realización, la vacuna comprende vectores vCP2390 y vCP2350. En aún otra realización, la vacuna comprende plásmidos pNBO002 y pVR1020 KMP11. En aún otra realización, la vacuna comprende vCP2390-SEQ ID NO: 6 y vCP2350.

En el presente documento se describe la vacuna que comprende polipéptidos LJL143 salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido que codifica el polipéptido LJL143 de *Lu. longipalpis* y/o variantes o fragmentos del mismo, y/o vectores que comprenden el polinucleótido que codifica los polipéptidos KMP11 de *Leishmania* y/o variantes o fragmentos de los mismos. Por ejemplo, los vectores

para LJL143 pueden seleccionarse del grupo que consiste en pVR2001 LJL143, pNBO003, vCP2389, vCP2389-SEQ ID NO: 2 y MVA-LJL143. Los vectores para KMP11 pueden seleccionarse del grupo que consiste en pVR1020 KMP11 y vCP2350. En una realización, la vacuna comprende plásmidos pVR2001 LJL143 y pVR1020 KMP11. En otra realización, la vacuna comprende vectores vCP2389 y vCP2350. En aún otra realización, la vacuna comprende plásmidos pNBO003 y pVR1020 KMP11. En aún otra realización, la vacuna comprende vectores vCP2389-SEQ ID NO: 2 y vCP2350.

En otra realización particular, la vacuna para su uso según la invención comprende al menos uno de polipéptidos LJM17 salivales de *Lu. Longipalpis*, variantes de los mismos, tal como se describen en el presente documento, o vectores que comprenden el polinucleótido que codifica el polipéptido LJM17 de *Lu. Longipalpis* y del mismo, tal como se describe en el presente documento, y puede comprender adicionalmente polipéptidos LJL143 salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido LJL143 que codifica el polipéptido LJL143 de *Lu. longipalpis* y/o variantes o fragmentos del mismo, y/o polipéptidos KMP11 de *Leishmania* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido o gen de KMP11. Por ejemplo, los vectores para LJL143 pueden seleccionarse del grupo que consiste en pVR2001 LJL143, pNBO003, vCP2389, vCP2389-SEQ ID NO: 2 y MVA-LJL143. Los vectores para L1MJ7 pueden seleccionarse del grupo que consiste en pVR2001 LJM17, pNBO002, vCP2390, vCP2390-SEQ ID NO: 6 y MVA-LJM17. Los vectores para KMP11 pueden seleccionarse del grupo que consiste en pVR1020 KMP11 y vCP2350. En una realización, la vacuna comprende plásmidos pVR2001 LJL143, pVR2001 LJM17 y pVR1020 KMP11. En otra realización, la vacuna comprende vectores vCP2389, vCP2390 y vCP2350. En aún otra realización, la vacuna comprende plásmidos pNBO003, pNBO002 y pVR1020 KMP11. En otra realización, la vacuna comprende vCP2389-SEQ ID NO: 2, vCP2390-SEQ ID NO: 6 y vectores vCP2350.

La vacuna puede también estar asociada con al menos un antígeno de *Leishmania*, por ejemplo *Leishmania* inactivada.

En una realización particular, la cepa de *Leishmania* puede ser *Leishmania infantum*, y/o *Leishmania braziliensis*. En una realización preferida, la cepa de *Leishmania* puede ser *Leishmania braziliensis*.

Estas cepas de *Leishmania* se pueden inactivar por procedimientos químicos o físicos. Los procedimientos químicos son de manera destacada BPL, formaldehído. Los procedimientos físicos pueden ser de manera destacada sonicación. Un procedimiento para la inactivación de *Leishmania* para su uso en una vacuna se describe en R. Cordeiro Giunchetti et al., *Vaccine*, 2007. Los promastigotes se cultivan en medio NNN/LIT durante 6 a 14 días, pero más preferiblemente 10 días, hasta que se consigue la diferenciación entre la forma procíclica de promastigote y la forma metacíclica de promastigote en base de una observación microscópica. El cultivo a continuación se puede recoger por centrifugación (2000 xg, 20 minutos, 4 °C). Cuando sea aplicable, el sobrenadante se descarta y la biomasa se lava tres veces en tampón de solución salina. Tanto si el cultivo se aclara como si no, la suspensión de promastigotes (es decir, cultivo en bruto o promastigote resuspendido en tampón de solución salina después de la centrifugación) posteriormente se altera mediante tratamiento con ultrasonidos utilizando una potencia de 10 a 375W, pero más preferiblemente de 40 W, durante 1 minuto, a 0 °C. El volumen del lote para este tratamiento es de entre 5 y 150 ml, preferiblemente de 30 ml. Después del tratamiento, el lisado se puede almacenar a -80 °C.

La formulación de vacuna se puede preparar a partir del concentrado de proteína que se obtiene después de la lisis celular. La cantidad de proteína de lisado celular que puede usarse para la vacunación de un canino es de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 2000 µg, preferiblemente de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 600 µg. La concentración de proteína se determina de acuerdo con el procedimiento de Lowry.

La vacuna contra *Leishmania* inactivada se puede combinar con adyuvantes, como los descritos anteriormente para las vacunas de subunidades.

En una realización, la vacuna para usar según la invención comprende polipéptidos salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido salival de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o *Leishmania* inactivada. Dicha vacuna contiene el polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* incluyendo un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o el polinucleótido que codifica un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o el polinucleótido tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% con un polinucleótido que tiene una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 6, 8, 16, 18, 21, 90, o 91.

En una realización particular, la vacuna para su uso según la invención comprende polipéptidos salival LJM17 de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido LJM17 y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o *Leishmania* inactivada. Por ejemplo, los vectores para LJM17 pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en pVR2001 LJM17, pNBO002, vCP2390, vCP2390-SEQ ID NO: 6 y

MVA-LJM17, y se pueden combinar con *Leishmania* inactivado seleccionado del grupo que consiste en *Leishmania infantum* y/o *Leishmania braziliensis* inactivados sonicados. Por ejemplo, en una realización, la vacuna comprende el vector vCP2390 y *Leishmania braziliensis* inactivado sonificado. En otra realización, la vacuna comprende el vector vCP2390-SEQ ID NO: 6 y *Leishmania braziliensis* inactivado sonificado.

- 5 En el presente documento se describe que la vacuna comprende polipéptidos salival LJL143 de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido LJL143 y/o variantes o fragmentos del mismo, y/o *Leishmania* inactivada. Por ejemplo, los vectores para LJL143 pueden ser seleccionados del grupo que consiste en pVR2001 LJL143, pNBO003, vCP2389, vCP2389-SEQ ID NO: 2 y MVA-LJL143. La
- 10 *Leishmania* inactivada puede ser seleccionado del grupo que consiste en *Leishmania infantum* y/o *Leishmania braziliensis* inactivadas sonicadas. Por ejemplo, en una realización, la vacuna comprende el vector vCP2389 y *Leishmania braziliensis* inactivada sonificada. En otra realización, la vacuna comprende el vector vCP2389-SEQ ID NO: 2 y *Leishmania braziliensis* inactivada sonificada. En otra realización particular, la vacuna para su uso según la invención comprende al menos uno de polipéptidos salivales LJM17 de *Lu. Longipalpis* y/o variantes de los mismos
- 15 como se describen en el presente documento y/o vectores que comprenden el polinucleótido LJM17 y/o variantes del mismo como se describe en el presente documento, y puede comprender adicionalmente polipéptidos salivales LJL143 de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, y/o vectores que comprenden el polinucleótido LJL143 y/o variantes o fragmentos del mismo, y/o *Leishmania* inactivada. Por ejemplo, los vectores podrían ser seleccionados para LJL143 del grupo que consiste en pVR2001 LJL143, pNBO003, vCP2389, vCP2389-8EQ ID NO:
- 20 2 y MVA-LJL143. Para LJM17, los vectores pueden ser seleccionados del grupo que consiste en pVR2001 LJM17, pNBO002, vCP2390, vCP2390-SEC 15 ID NO: 6 y MVA-LJM17. La *Leishmania* inactivada puede ser seleccionada del grupo que consiste en *Leishmania infantum* y/o *Leishmania braziliensis* inactivada sonificada. En una realización, la vacuna comprende los vectores de vCP2389 y vCP2390 y *Leishmania braziliensis* inactivada sonificada. En otra realización, la vacuna comprende los vectores vCP2389-SEQ ID NO: 2 y vCP2390-SEQ ID NO: 6 y *Leishmania*
- 25 *braziliensis* inactivada sonificada.

La presente invención se refiere a composiciones de vacuna descritas en este documento para su uso en la vacunación de un animal canino contra *Leishmania*.

- 30 El huésped es un animal canino (por ejemplo, perros, perras, perritos, zorros, chacales y lobos).

Las vías de administración pueden ser, por ejemplo, intramuscular (IM) o intradérmica (ID) o transdérmica (TD) o subcutánea (SC). Los medios de administración pueden ser, por ejemplo, una jeringa con una aguja, o un aparato sin aguja, o una jeringa con una aguja acoplada a tratamiento con electrotransferencia (ET), o un aparato sin aguja

35 acoplada a tratamiento con ET.

Otro aspecto de la descripción se refiere al uso de una vacuna basada en un plásmido de acuerdo con la presente descripción para la administración a *Leishmania*, un huésped, en el que esta administración está acoplada al tratamiento ET. La administración de una vacuna basada en plásmido es ventajosamente intramuscular. El medio de

40 administración es, por ejemplo, una jeringa y una aguja. Una o varias inyecciones pueden administrarse sucesivamente. En el caso de varias inyecciones, se pueden llevar a cabo con de 2 a 6 semanas de diferencia, por ejemplo, alrededor de 3 semanas de diferencia. En una realización, se administra adicionalmente un refuerzo semi-anual o un refuerzo anual.

45 Para las vacunas basadas en plásmidos, las rutas ventajosas de administración pueden ser ID o IM. Esta administración puede ser a través del uso de una jeringa con una aguja o con un aparato sin aguja como Dermojet o Biojector (Bioject, Oregon, EE.UU.) o Vetjet™ (Merial) o Vitajet™ (Bioject Inc.), véase el documento US 2006/0034867. La dosificación puede ser de 50 µg hasta 500 µg por plásmido. Cuando se añade DMRIE-DOPE, se pueden utilizar 100 µg por plásmido. Cuando se utilizan GM-CSF caninos u otras citoquinas, el plásmido que codifica

50 esta proteína puede estar presente en una dosis de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 500 µg y puede ser ventajosamente de 200 µg. El volumen de dosis puede ser de entre 0,01 ml y 0,5 ml, por ejemplo, 0,25 ml. La administración puede estar provista de múltiples puntos de inyección.

Alternativamente, las vacunas basadas en plásmidos pueden administrarse por vía IM acopladas a tratamiento de

55 electrotransferencia (ET). El tratamiento ET puede realizarse utilizando un aparato para electrotransferencia y las especificaciones del fabricante (es decir, generador G250 Spherger (Spherger SARL, Evry Genopole, Francia); sistema de electroporación de ADN MedPulser® (Innovio Biomedical Corporation, San Diego, California, EE.UU.)). En una realización, el aparato para electrotransferencia tiene un campo unipolar. La intensidad de campo puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 V/cm, de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 V/cm, o de

60 aproximadamente 50 a aproximadamente 175 V/cm. La duración de pulso puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 ms, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 ms. La frecuencia puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 Hz, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 Hz. El intervalo entre pulsos puede ser de aproximadamente 1 a 1000 ms, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 ms. El número de pulsos puede ser de 1 a 20, o de 5 a 10. La intensidad intratisular puede ser ventajosamente de hasta

65 aproximadamente 2 A. La distancia entre los electrodos puede ser de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 cm, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 cm.

Para las vacunas basadas en vectores virales recombinantes, las vías de administración pueden ser, ventajosamente, SC o IM o TD o ID. Esta administración puede hacerse mediante una jeringa con una aguja o con un aparato sin aguja como Dermojet o Biojector (Bioject, Oregon, EE.UU.) o Vetjet™ (Merial) o Vitajet™ (Bioject Inc.). La dosis puede ser de aproximadamente 10³ ufp a aproximadamente 10⁹ ufp por vector virus de la viruela recombinante. Cuando el vector es un virus de viruela del canario, la dosificación puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10⁵ ufp a aproximadamente 10⁹ ufp, o de aproximadamente 10⁶ ufp a aproximadamente 10⁸ ufp. El volumen de dosis puede ser de aproximadamente 0,01 ml a 0,2 ml, y es ventajosamente de 0,1 ml. La administración puede comprender múltiples puntos de inyección.

10 Para la vía IM el volumen de la vacuna proporcionada puede ser de 0,2 a 2 ml, en particular de aproximadamente 0,5 a 1 ml. Las mismas dosis se utilizan para cualquiera de los vectores para usar según la presente invención.

15 Para las vacunas de subunidades, la vía de administración puede ser, ventajosamente, a través de SC o IM o TD o ID. Esta administración puede hacerse mediante una jeringa con una aguja o con un aparato sin aguja como Dermojet o Biojector (Bioject, Oregon, EE.UU.) o Veljet™ (Merial) o Vitajet™ (Bioject Inc.). La dosis puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 µg, en particular de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 µg, y más particularmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 µg. El volumen de la vacuna de subunidades proporcionada es de 0,2 a 2 ml, en particular de aproximadamente 0,5 a 1 ml.

20 Se describe en el presente documento una estrategia de vacuna, que se basa en un régimen de administración de sensibilización-refuerzo, donde la administración de sensibilización y la administración o administraciones de refuerzo utilizan una composición que comprende un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable, y un vector de expresión *in vivo* que comprende una secuencia de polinucleótidos, que
25 contiene y expresa el polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos del mismo.

En el presente documento se describe el uso de vectores de expresión *in vivo* en un régimen de administración de sensibilización-refuerzo, que comprende una administración de sensibilización de una vacuna que comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector de expresión *in vivo* que
30 contiene una secuencia de polinucleótidos para expresar, *in vivo*, polipéptidos salivales de *Lu. Longipalpis* y/o variantes o fragmentos de los mismos, seguido por una administración de refuerzo de una vacuna que comprende un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector de expresión *in vivo* que contiene una secuencia de polinucleótido para expresar, *in vivo*, polipéptidos de *Lu. Longipalpis* de la mosca de la arenay/o
35 variantes o fragmentos de los mismos, como se describió anteriormente, para proteger a un huésped de la leishmaniasis y/o para prevenir la progresión de la enfermedad en huéspedes infectados.

Un régimen de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización y al menos una administración de refuerzo usando al menos un polipéptido común y/o variantes o fragmentos del mismo. La vacuna utilizada en la administración de sensibilización puede ser de naturaleza diferente de las utilizadas una vacuna de
40 refuerzo posterior. La administración de sensibilización puede comprender una o más administraciones. Del mismo modo, la administración de refuerzo puede comprender una o más administraciones.

Las vías de administración, las dosis y los volúmenes se describen como anteriormente en el presente documento.

45 Las administraciones de sensibilización-refuerzo pueden llevarse a cabo ventajosamente con de 2 a 6 semanas de diferencia, por ejemplo, alrededor de 3 semanas de diferencia. De acuerdo con una realización, también se prevé un refuerzo semianual o un refuerzo anual, de forma ventajosa usando la vacuna basada en vector viral. Los animales tienen ventajosamente al menos 6 a 8 semanas de vida en el momento de la primera administración.

50 En el presente documento se describe que el régimen de administración de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en un plásmido de acuerdo con la presente descripción y al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vector viral recombinante de acuerdo con la presente descripción.

55 En una realización particular, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización basada en un vector viral recombinante para su uso según la presente invención y al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades para el uso de acuerdo con la presente invención.

60 En el presente documento se describe que el régimen de administración de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en vector viral recombinante de acuerdo con la presente descripción y al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en un plásmido de acuerdo con la presente descripción.

65 En el presente documento se describe que la presente descripción se refiere a un procedimiento de vacunación de un sujeto susceptible de *Leishmania* que comprende un régimen de administración de sensibilización-refuerzo en el

- que dicho regimiento comprende una administración de sensibilización de una vacuna que comprende, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un plásmido que contiene un polinucleótido para expresar, *in vivo*, un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, una variante o fragmento del polipéptido salival de *Lu. longipalpis*, o una mezcla de los mismos, seguido por una administración de refuerzo de
- 5 una vacuna que comprende, en un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector recombinante viral que comprende un polinucleótido para expresar, *in vivo*, el mismo polipéptido o polipéptidos salivales de *Lu. longipalpis*, variante de los mismos, fragmento de los mismos, para proteger al sujeto de la *Leishmaniasis* y/o para prevenir la progresión de la enfermedad en sujetos infectados.
- 10 En el presente documento se describe que la presente descripción se refiere a un procedimiento de vacunación de un sujeto susceptible de *Leishmania* que comprende un régimen de administración de sensibilización-refuerzo en el que dicho regimiento comprende una administración de sensibilización de una vacuna que comprende, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector recombinante viral que comprende un polinucleótido para expresar, *in vivo*, un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, una variante o
- 15 fragmento del polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, o una mezcla de los mismos, seguido por una administración de refuerzo de una vacuna que comprende, en un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un plásmido que contiene un polinucleótido para expresar, *in vivo*, el mismo polipéptido o polipéptidos salivales de *Lu. longipalpis*, variante de los mismos, fragmento de los mismos, para proteger al sujeto de la *Leishmaniasis* y/o para prevenir la progresión de la enfermedad en sujetos infectados.
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de vacunación de un animal canino susceptible a *Leishmania* que comprende un régimen de administración de sensibilización-refuerzo en el que dicho regimiento comprende una administración de sensibilización de una vacuna que comprende, en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector recombinante viral que comprende un
- 25 polinucleótido para expresar, *in vivo*, un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, una variante del polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, o una mezcla de los mismos, seguido por una administración de refuerzo de una vacuna que comprende, en un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, el mismo polipéptido o polipéptidos salivales de *Lu. Longipalpis*, variante de los mismos, para proteger el canino de *Leishmaniasis* y/o para prevenir la progresión de la enfermedad en un canino infectado.
- 30 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vectores vCP2390 o vCP2390-SEQ ID NO: 6.
- 35 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vectores vCP2389 o vCP2389-SEQ ID NO: 2.
- 40 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en un plásmido pVR2001 LJL143 y pVR2001 LJM17, y puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vectores vCP2389 o vCP2390.
- 45 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en un plásmido pNBO003 y pNBO002, y puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vectores vCP2389- SEQ ID NO: 2 y vCP2390-SEQ ID NO: 6.
- 50 En aún otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vectores MVA-LJM17.
- 55 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en vector MVA-LJL143.
- 60 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de una vacuna de sensibilización basada en un plásmido pVR2001 LJL143 y pVR2001 LJM17, y al menos una administración de refuerzo de una vacuna a base de vectores MVA-LJL143 y MVA-LJM17.
- 65 En aún otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en un plásmido pNBO003 y pNBO002, y puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en los vectores MVA-LJL143 y MVA-LJM17.
- En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención

comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en vectores vCP2390 o vCP2390-SEQ ID NO: 6 y al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades del polipéptido LJM17.

5 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades del polipéptido LJL143.

10 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de vacuna basada en los vectores vCP2389 o vCP2389-SEQ ID NO: 2 y vCP2390 o vCP2390-SEQ ID NO: 6, y al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades del polipéptido LJLJ 43 y el polipéptido LJM17.

15 En aún otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en el vector MVA-LJM17, y al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades del polipéptido LJM17.

20 En el presente documento se describe que el régimen de administración de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en el vector MVA-LJL143, y al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades del polipéptido LJL143.

25 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en los vectores MVA-LJLJ43 y MVA-LJM17, y al menos una administración de refuerzo de una vacuna de subunidades del polipéptido LJL143 y el polipéptido LJM17.

30 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en un plásmido pVR2001 LJM17 o pNBO002.

35 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para uso según la invención puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basadas en los plásmidos LJL143 pVR2001 o pNBO003.

40 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en vectores vCP2389 y vCP2390, y puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en los plásmidos pVR2001 LJL143 y pVR2001 LJM17.

45 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en vectores vCP2389-SEQ ID NO: 2 y vCP2390-SEQ ID NO: 6 y puede además comprender al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en los plásmidos pNBO003 y pNBO002.

50 En el presente documento se describe que el régimen de administración de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en el vector MVA-LJM17 y al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en los plásmidos pVR2001 LJM17 o pNBO002.

55 En el presente documento se describe que el régimen de administración de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en el vector MVA-LJL143, y al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en los plásmidos pVR2001 LJL143 o pNBO003.

60 En otra realización, el régimen de administración de sensibilización-refuerzo para su uso según la invención comprende al menos una administración de sensibilización de una vacuna basada en vectores MVA-LJL143 y MVA-LJM17, y puede comprender adicionalmente al menos una administración de refuerzo de una vacuna basada en los plásmidos pNBO003 y pNBO002.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit para la vacunación de sensibilización-refuerzo de acuerdo con la presente descripción. El kit puede comprender al menos dos viales: un primer vial que contiene una vacuna para la vacunación de sensibilización de acuerdo con la presente descripción y un segundo vial que contiene una vacuna para la vacunación de refuerzo de acuerdo con la presente descripción. El kit puede contener ventajosamente primeros o segundos viales adicionales para vacunaciones de sensibilización adicionales o vacunaciones de refuerzo adicionales.

65 En una realización, el kit puede comprender dos viales, uno que contiene una vacuna basada en plásmido para la vacunación de sensibilización de acuerdo con la presente descripción, el otro vial que contiene una vacuna basada en vector viral recombinante para la vacunación de refuerzo de acuerdo con la presente descripción.

En el presente documento se describe que el kit puede comprender dos viales, uno que contiene una vacuna basada en vector viral recombinante para la vacunación de sensibilización de acuerdo con la presente descripción, el otro vial que contiene una vacuna de subunidades para la vacunación de refuerzo de acuerdo con la presente descripción.

En otra realización, el kit puede comprender dos viales, uno que contiene una vacuna basada en vector viral recombinante para la vacunación de sensibilización de acuerdo con la presente descripción, el otro vial que contiene una vacuna basada en plásmido para la vacunación de refuerzo de acuerdo con la presente descripción.

Se da a conocer en el presente documento que los individuos que experimentan una conversión de la respuesta DTH anti-*Leishmania* también tienen un aumento en los anticuerpos contra proteínas salivales de *Lu. Longipalpis*. Así, la presencia o ausencia de anticuerpos contra proteínas salivales de *Lu. Longipalpis* puede ser utilizado para determinar si un sujeto tiene una infección por *Leishmania*.

En el presente documento se da a conocer un procedimiento para el diagnóstico de la infección con *Leishmania* mediante la detección de la presencia de anticuerpos que se unen específicamente uno o más polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87, o un polipéptido que tiene al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% de homología con uno de estos polipéptidos, una variante conservativa, un homólogo o un fragmento inmunogénico de uno de estos polipéptidos. El procedimiento puede utilizar un solo polipéptido de *Lu. Longipalpis* o una combinación de estos polipéptidos. En determinados ejemplos, el procedimiento de diagnóstico detecta anticuerpos que se unen específicamente a al menos 3, 6 ó 10 de estos polipéptidos, o fragmentos inmunogénicos de los mismos.

En el presente documento se describe que uno o más polipéptidos de *Lu. Longipalpis* pueden estar unidos a un sustrato sólido. Por ejemplo, el polipéptido de *Lu. Longipalpis* que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, o 87 se puede unir al sustrato. Uno o más de estos polipéptidos se pueden unir al sustrato, por ejemplo al menos 3, 6, o 10 de estos polipéptidos, o un fragmento inmunogénico de los mismos. En un ejemplo, uno o más polipéptidos que tienen una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 25, 33, 39, 47, o 77 se pueden unir al sustrato. En otro ejemplo, uno o más de polipéptidos de *Lu. Longipalpis* que tienen una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, o 57 pueden unirse al sustrato. En un ejemplo específico, no limitativo, por lo menos seis polipéptidos de *Lu. Longipalpis* se unen a un sustrato sólido, en el que cada uno de los polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 1 (o 3, o 11, o 13), SEQ ID NO: 5 (o 7, o 15, o 17), SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 73, o SEQ ID NO: 77, o un fragmento inmunogénico de los mismos. En otro ejemplo específico, no limitativo, al menos tres polipéptidos de *Lu. Longipalpis* se unen a un sustrato sólido, en el que cada uno de los polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1 (o 3, o 11, o 13), SEQ ID NO: 5 (o 7, o 15 o 17), o SEQ ID NO: 57, o un fragmento inmunogénico de los mismos.

En el presente documento se describe que dos o más (por ejemplo al menos 3, 6, o 10) polipéptidos de *Lu. Longipalpis* (o fragmentos inmunogénicos de los mismos) se aplican a un sustrato sólido, por ejemplo como una serie de "puntos", tales como en un ensayo de "transferencia de puntos". En el presente documento se describe que dos o más polipéptidos de *Lu. Longipalpis* se aplican a un sustrato, tal como en un conjunto lineal. En el presente documento se describe que polipéptidos de *Lu. Longipalpis* se aplican a una membrana en una matriz de dos dimensiones. De esta manera, se evalúa la presencia de anticuerpos contra más de un polipéptido de *Lu. Longipalpis*. Cada polipéptido de *Lu. Longipalpis* puede ser aplicado directamente a la superficie de una membrana en un solo puntos o en una combinación de puntos.

El sustrato sólido puede ser una perla de poliestireno, una membrana, un chip o una placa. Puede utilizarse un sustrato de plástico o vidrio. En el presente documento se describe una membrana que se utiliza que se compone de materiales porosos, tales como nylon, nitrocelulosa, acetato de celulosa, fibras de vidrio, y otros polímeros porosos. La superficie de un soporte sólido puede ser activada por procesos químicos que causan la unión covalente del polipéptido al soporte. Sin embargo, puede utilizarse cualquier otro procedimiento adecuado para la inmovilización de un polipéptido a un soporte sólido, incluyendo, sin limitación, interacciones iónicas, interacciones hidrófobas, interacciones covalentes y similares. Una vez que el polipéptido se aplica al sustrato, el sustrato puede ponerse en contacto con una sustancia, tal como una solución que contiene proteína, que satura no específicamente los sitios de unión sobre la misma. Ejemplos específicos, no limitativos, de una solución que contiene proteína incluyen una solución producida a partir de leche en polvo o albúmina de suero, tal como albúmina de suero bovino.

A continuación, se añade una muestra (por ejemplo, suero, sangre, plasma, orina, semen, saliva, esputo, fluido lacrimonal, fluido linfático) al sustrato, y la muestra y el sustrato combinados se incuban durante un tiempo suficiente para permitir la unión específica. La unión específica de anticuerpos a los polipéptidos de *Lu. Longipalpis* descritos en el presente documento, se detecta entonces usando cualquier medio conocido para un experto en la técnica. Se describe en el presente documento que se utiliza un anticuerpo secundario marcado para detectar los anticuerpos

que se unen específicamente a los polipéptidos de *Lu. Longipalpis*. La etiqueta puede ser una etiqueta de radio (por ejemplo, ¹²⁵I), un marcador enzimático (por ejemplo, fosfatasa alcalina o peroxidasa de rábano picante), o un marcador fluorescente (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína). Los sistemas de detección para estas etiquetas son conocidos para un experto en la técnica. La unión de la muestra, o un componente de la muestra, al polipéptidos de *Lu. Longipalpis*, como se indica por la presencia del marcador, indica infección con *Leishmania*.

En el presente documento se describe que la muestra se adsorbe sobre un sustrato sólido que contiene sitios de unión para los polipéptidos, tales como moléculas de anticuerpos. En el presente documento se describe que el sustrato sólido es una perla de poliestireno, un chip, una membrana o una placa. El sustrato se pone en contacto después con una sustancia, tal como una solución que contiene proteína que satura no específicamente los sitios de unión sobre la misma. El sustrato se lava a continuación con un tampón. Una solución de uno o más polipéptidos de *Lu. Longipalpis* se añade a continuación a las muestras unidas. En el presente documento se describe que el polipéptido de *Lu. Longipalpis* está marcado directamente. El marcaje del polipéptido de *Lu. Longipalpis* puede ser provocada por el uso de cualquier marcador, tal como mediante la incorporación de un isótopo o un grupo radiactivo, o mediante el acoplamiento de este componente a una enzima, un colorante, por ejemplo un resto cromóforo o un grupo fluorescente. Las enzimas de uso son aquellas que pueden determinarse colorimétricamente, espectrofotométricamente, o fluorimétricamente. Ejemplos de enzimas no limitantes para su uso en la presente descripción incluyen enzimas del grupo de las oxidoreductasas, tales como la catalasa, peroxidasa, glucosa oxidasa, beta-glucuronidasa, beta-D-glucosidasa, beta-D-galactosidasa, ureasa y galactosa oxidasa. Después de que el polipéptido de *Lu longipalpis* polipéptido marcado se incuba con el sustrato sólido, cualquier polipéptido de *Lu. Longipalpis* marcado no unido se elimina mediante lavado. El polipéptido de *Lu. Longipalpis* marcado unido se detecta mediante un ensayo apropiado. La unión del polipéptido de *Lu longipalpis* marcado a la muestra, o a un componente de la muestra, es indicativo de la infección con *Leishmania*.

En general, las etapas de incubación utilizadas en la realización de los procedimientos se pueden realizar de una manera conocida, tal como mediante la incubación a temperaturas entre aproximadamente 4 °C y aproximadamente 25 °C, durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Los lavados se pueden incluir con una solución acuosa tal como un tampón, donde el tampón es de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 8, tal como usando una disolución salina isotónica de un pH de aproximadamente 7.

Los ensayos de unión competitiva son también de uso en la detección de la infección por *Leishmania*. Un experto en la técnica, dados los polipéptidos de *Lu. Longipalpis* descritos en el presente documento, será fácilmente capaz de diseñar ensayos adicionales, tales como ensayos de unión competitiva, de uso en la detección de infección por *Leishmania*.

En el presente documento se describe que los polipéptidos de *Lu. Longipalpis* descritos en este documento pueden ser incluidos en un kit de prueba de diagnóstico. Por ejemplo, un kit de prueba de diagnóstico para detectar una infección por *Leishmania* incluye un sustrato sólido que tiene aplicado sobre el mismo uno o más polipéptidos de *Lu. Longipalpis* descritos en el presente documento. En el presente documento se describe que el kit incluye instrucciones escritas y/o un recipiente que incluye una cantidad específica de anticuerpos marcados a las inmunoglobulinas, tales como IgG o IgM, o anticuerpos secundarios marcados que se unen a los anticuerpos de una especie de interés. Por ejemplo, los anticuerpos marcados pueden proporcionarse que específicamente detectan inmunoglobulinas de perro o humanas. Los anticuerpos marcados pueden ser marcados con fluorescencia, marcados enzimáticamente, o radiomarcados. Los anticuerpos marcados utilizados en los kits de prueba descritos anteriormente se pueden envasar en cualquier solución o forma liofilizada adecuada para la reconstitución.

En el presente documento se describe que el kit de ensayo incluye una cantidad específica de uno o más polipéptidos de *Lu. Longipalpis* descritos en el presente documento en un recipiente, e instrucciones escritas. En un ejemplo, el polipéptido de *Lu. Longipalpis* está marcado directamente. En otro ejemplo, el uno o más polipéptidos de *Lu. Longipalpis* no está marcado. Si el polipéptido de *Lu. Longipalpis* no está marcado, un recipiente también puede estar incluido con un reactivo de detección que se une específicamente al polipéptido de *Lu. Longipalpis*, tal como un anticuerpo monoclonal marcado. El kit también puede incluir opcionalmente un sustrato sólido para la unión de la muestra.

El proceso y el kit de prueba descritos anteriormente para la detección de anticuerpos para los polipéptidos de *Lu. Longipalpis* descritos en este documento pueden ser utilizados en muchas aplicaciones, incluyendo, pero no limitado a, la detección de infección por *Leishmania* en un sujeto usando los procedimientos descritos en este documento. Los ensayos y kits descritos en este documento se pueden usar para detectar la eficacia de un tratamiento terapéutico a un sujeto.

En el presente documento se describe que las pruebas y kits descritos en este documento también pueden ser utilizados para evaluar una infección primaria con *Leishmania* o para predecir la recuperación de la infección por *Leishmania* mediante la toma de un fluido corporal de un sujeto infectado, por ejemplo en diversos momentos después de la infección, y la aplicación de los procedimientos de detección descritos anteriormente.

La presente invención se describirá a continuación adicionalmente a modo de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

- Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando las descripciones anteriores, poner en práctica de la presente invención en su extensión más completa. Los siguientes ejemplos detallados deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no son limitaciones de la descripción precedente en forma alguna. Los expertos en la técnica reconocerán rápidamente las variaciones apropiadas de los procedimientos tanto en cuanto a reactivos como a las condiciones y técnicas de reacción.
- 10 La construcción de insertos de ADN, plásmidos y vectores virales recombinantes se llevó a cabo utilizando las técnicas estándar de biología molecular descritas por J. Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Cold Spring Harbor, Nueva York, 1989). Todos los fragmentos de restricción utilizados para la presente descripción se aislaron usando el kit "GeneClean" (BIO 101 Inc., La Jolla, Calif.).
- 15 **EJEMPLO 1: Construcción del plásmido pVR2001 LJM17 que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis***
- El polinucleótido que codifica polipéptido LJM17 de *Lu. longipalpis* se sintetiza y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 8 que contiene la cola de poli (A). El fragmento LJM17 se amplifica por PCR y se clona en el sitio de clonación TOPO del plásmido donante pVR2001-TOPA (también denominado pVR2001-TOPO). El plásmido resultante, pVR2001 LJM17, por lo tanto, contiene y expresa un nucleótido que codifica un promotor capaz de dirigir la expresión en una célula de mamífero, un péptido líder para facilitar la secreción/liberación de una secuencia de la proteína procarionota de una célula de mamífero, LJM17, topoisomerasas que flanquean el ADN que codifica LJM17, así como una secuencia de terminación.
- 25 La secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pVR2001 LJM17 se describe en SEQ ID NO: 9 y en la Figura 1, en la que los sitios BamHI están en posiciones [4-9] y [5051-5056], la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal de tPA está en la posición [4976-5062] y la secuencia de nucleótidos que codifica LJM17 está en la posición [5063-6247].
- 30 **EJEMPLO 2: Construcción del plásmido pVR2001 LJL143 que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis***
- El polinucleótido que codifica el polipéptido LJL143 de *Lu. longipalpis* se sintetiza y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 4 que contiene la cola de poli (A). El fragmento LJL143 se amplifica mediante PCR y se clona en el sitio de clonación TOPO del plásmido pVR2001-TOPA, tal como se describe en el ejemplo 1, para generar el plásmido pVR2001 LJL143.
- 40 La secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pVR2001 LJL143 se describe en SEQ ID NO: 10 y en la Figura 2, en la que sitios BamHI están en las posiciones [4-9] y [5051-5056], la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal de tPA está en la posición [4976-5062] y la secuencia de nucleótidos que codifica LJL143 está en la posición [5063-5899].
- 45 **EJEMPLO 3: Construcción de un vector de virus de viruela del canario ALVAC que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis***
- Para una discusión y los ejemplos del plásmido pALVAC, y el locus C3, véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.756.103.; 5.833.975; y 6.780.407. La secuencia del promotor H6 del virus vaccinia ha sido descrita previamente (véase, por ejemplo, Taylor et al.; Taylor et al.; Guo et al.).
- 50 El polinucleótido que codifica el polipéptido LJM17 de *Lu. longipalpis* se sintetiza y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 6. Este polinucleótido se liga a continuación al plásmido donante pALVAC C3 H6p que da lugar a pALVAC C3 H6p-LJM17 que contiene 5737 pares de bases (Figura 3).
- 55 Para generar vCP2390-SEQ ID NO: 6, el plásmido pALVAC C3 H6p-LJM17 se linealizó con la enzima de restricción NotI. Los fragmentos linealizados se transfectaron individualmente en células CEF primarias infectadas con ALVAC utilizando el procedimiento de precipitación con fosfato de calcio (véase, Panicali et al.; Piccini et al.). Después de 24 h, se recogieron las células transfectadas, se sonicaron y se usaron para el cribado de virus recombinante.
- 60 Las placas recombinantes se criban basándose en el procedimiento de hibridación por elevación de placas usando una sonda específica de LJM17 de *Lu. longipalpis* que está marcada con peroxidasa de rábano picante de acuerdo con el protocolo del fabricante (Amersham Cat # RPN-3001). Después de tres rondas secuenciales de purificación en placa, se generan los recombinantes mediante la confirmación de la hibridación como 100% positivo para el inserto de LJM17 de *Lu. Longipalpis* y 100% negativo para el ORF de C3.
- 65 Se selecciona una única placa de la tercera ronda de purificación en placa y se expande para obtener soluciones

madre de P1 (60 mm), P2 (matraces T75) y P3 (botellas de rodillos) para amplificar vCP2390-SEQ ID NO: 6. El fluido de cultivo de células infectadas de las botellas de rodillos se recoge y se concentra para producir una solución madre de virus.

- 5 El constructo se secuencía para confirmar las secuencias del inserto LJM17 de *Lutzomyia longipalpis* y los brazos izquierdo y derecho de C3 alrededor del inserto de LM17 de *Lutzomyia longipalpis* en vCP2390-SEQ ID NO: 6.

EJEMPLO 4: Construcción de un vector de virus de viruela del canario ALVAC que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis*

10

El polinucleótido que codifica el polipéptido LJL143 de *Lu. longipalpis* se sintetiza y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 2. Esta secuencia a continuación se liga a un plásmido donante pALVAC C3 H6p. El plásmido resultante, pALVAC C3 H6p-LJL143 comprende 5400 pares de bases (Figura 5) y se secuencía para confirmar la secuencia de ácido nucleico (SEQ ID NO: 2) del gen de LJL143.

15

Para generar vCP2389-SEQ ID NO: 2, el plásmido pALVAC C3 H6p-LJL143 se linealiza con la enzima de restricción NotI. Los fragmentos linealizados se transfectan individualmente en células CEF primarias infectadas con ALVAC utilizando el procedimiento de precipitación con fosfato de calcio (véase, Panicali et al.; Piccini et al.). Después de 24 h, se recogen las células transfectadas, se sonicán y se usan para el cribado de virus recombinante.

20

Las placas recombinantes se criban basándose en el procedimiento de hibridación por elevación de placas usando una sonda específica de LJL143 de *Lu. longipalpis* que está marcada con peroxidasa de rábano picante de acuerdo con el protocolo del fabricante (Amersham Cat # RPN-3001). Después de tres rondas secuenciales de purificación en placa, se generan los recombinantes mediante la confirmación de hibridación como 100% positivo para el inserto

25 LJL143 de *Lu. Longipalpis* y 100% negativo para el ORF de C3.

Se selecciona una única placa de la tercera ronda de purificación en placa y se expande para obtener soluciones madre de P1 (60 mm), P2 (matraces T75) y P3 (botellas de rodillos) para amplificar vCP2389-SEQ ID NO: 2. El fluido de cultivo de células infectadas de las botellas de rodillos se recoge y se concentra para producir una solución madre de virus.

30

El constructo se secuencía para confirmar las secuencias del inserto LJL143 de *Lutzomyia longipalpis* y los brazos izquierdo y derecho de C3 alrededor del inserto de LJL143 de *Lutzomyia longipalpis* en vCP2389-SEQ ID NO: 2.

35 **EJEMPLO 5: Construcción de un vector MVA que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis***

MVA es una cepa Ankara modificada obtenida después de más de 570 pasajes de la cepa de la vacuna Ankara sobre fibroblastos de embrión de pollo (véase Stickl y Hochstein-Mintzel; Sutter et al.) disponible como ATCC VR-1508. Su adaptación a estas células causó la escisión de 6 regiones que no son esenciales para su desarrollo y su ciclo infeccioso sobre este tipo de células (desaparición de aproximadamente 15% del genoma viral; Meyer et al). El material genético exógeno se puede insertar en cualquiera de estas regiones de escisión. En el contexto de la presente descripción, se inserta material genético exógeno en escisiones II y III que se encuentran usando los fragmentos de restricción HindIII N y A respectivamente (Altenburger et al.).

40

45 La modificación del virus MVA recombinante que expresa LJM17 se realiza como se ha descrito previamente en Staib C. et al., con la excepción de que el fragmento de ADN de 723 pares de bases que contiene el ORF de gfp se sustituye por el fragmento de ADN de 1239 pares de bases que codifica el antígeno LJM17 (SEQ ID NO: 6), generando MVA-LJM17.

50 **EJEMPLO 6: Construcción de un vector MVA que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis***

La construcción del virus MVA recombinante que expresa LJL143 se realiza como se ha descrito previamente en Staib C. et al., con la excepción de que el fragmento de ADN de 723 pares de bases que contiene el ORF de gfp se sustituye por el fragmento de ADN de 906 pares de bases que codifica el antígeno LJL143 (SEQ ID NO: 2),

55 generando MVA-LJL143.

EJEMPLO 7: Expresión de proteína salival de *Lu. Longipalpis* in vitro

Los plásmidos de expresión que contienen antígenos salivales de *Lu. Longipalpis* etiquetados con His codificados por ADNc derivado de los plásmidos pVR2001 LJM17 (véase el ejemplo 1) y pVR2001 LJL143 (véase el Ejemplo 2) se construyen y se transfectan en células HEK-293F. Los sobrenadantes recogidos a las 72 h se analizan por cromatografía HPLC utilizando columna de níquel y fracciones de HPLC con gradiente de imidazol positivas para la proteína salival recombinante con un motivo 6x His en su C-terminal se prueban con sueros policlonales de ratones previamente inmunizados con los correspondientes plásmidos de ADNc originales. Las proteínas recombinantes son probadas mediante SDS-PAGE y transferencia de Western, se dividen en alícuotas en PBS y se almacenan a -70 °C.

60

65

La vacuna de subunidades que comprende LJM17 se denomina aquí como rLJM17. La vacuna se prepara combinando 100 µg de proteína recombinante purificada LJM17 con 300 µg del adyuvante CpG # 2142 en EMULSIGEN® al 20% (laboratorios MVP) (para CpG # 2142, véase SEQ ID NO: 890 en el documento EP-B1-5 1.221.955).

La vacuna de subunidades que comprende LJL143 se denomina aquí como rLJL143. La vacuna se prepara combinando 100 µg de proteína recombinante LJL143 purificada con 300 µg del adyuvante CpG # 2142 en EMULSIGEN® al 20%.

10

EJEMPLO 8: Vacunación de perros contra la leishmaniasis

25 perros (beagles hembras de 1-2 años de edad) se dividieron aleatoriamente en 5 grupos de 5 perros cada uno. Todos los perros de los grupos 1 a 4 son vacunados en D0 (V1) por vía intradérmica (ID) en el pabellón auditivo 15 utilizando una jeringa y una aguja con 500 µg de plásmido pVR2001 LJM17 purificado (ejemplo 1) que expresa LJM17 (grupos 1 y 2) o plásmido pVR2001 LJL143 (ejemplo 2) que expresa LJL143 (grupos 3 y 4).

Los perros del grupo 1 y el grupo 3 se refuerzan en D14 (V2) y D28 (V3) con 500 µg de los mismos plásmidos utilizados para V1 por la vía transdérmica (TD) en la parte superior interna de ambas patas traseras utilizando el 20 dispositivo de administración sin aguja VetJet™ (Merial). Los perros del grupo 1 y el grupo 3 se reforzaron adicionalmente en D42 (V4) con 500 µg de los mismos plásmidos por la ruta intramuscular acoplada a electroporación (ET/IM) en el lado externo de ambos muslos utilizando el dispositivo y tecnología Sphergerin (parámetros: 88V, T1 = 20, T2 = 80, 10).

25 Los perros de los grupos 2 y 4 se refuerzan en D14 (V2) y D28 (V3) con 500 µg de los mismos plásmidos utilizados para V1 por la vía IM acoplada a electroporación (ET/IM) como se describe anteriormente. Los perros de los grupos 2 y 4 se refuerzan adicionalmente en D42 (V4) por vía ID en el pabellón auditivo como se describió anteriormente con las vacunas de subunidades (véase el Ejemplo 7) rLJM17 (grupo 2) o rLJL143 (grupo 4), respectivamente.

30 Todos los perros de los grupos 1 y 2 reciben un refuerzo de la vacuna final en D192 (V5) por vía IM en el cuádriceps izquierdo usando 10⁸ ufp de un virus de la viruela del canario recombinante vCP2390 (Ejemplo 3) que expresa LJM17. Todos los perros de los grupos 3 y 4 reciben un refuerzo de la vacuna final en D192 (V5) por vía IM en el cuádriceps izquierdo usando 10⁸ ufp de un virus de la viruela del canario recombinante vCP2389 (ejemplo 4) que expresa LJL143.

35

Los perros del grupo 5 se vacunan con 500 µg del plásmido parental purificado pVR2001 que no expresa el antígeno en D0 por ID, D14 por TD, D28 por TD y D42 por ET/IM y reciben una dosis de refuerzo final en D192 por la ruta IM utilizando 10⁸ ufp de un virus de la viruela del canario recombinante de control (Purevax™).

40 EJEMPLO 9: Construcción del plásmido pNBO002 que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis*

La secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido LJM17 de *Lu. longipalpis* se sintetizó y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 18 que contiene la cola de poli (A). El fragmento LJM17 se amplificó por PCR y se clonó en 45 el sitio de clonación TOPO del plásmido donante pVR2001-TOPA como se describe en el ejemplo 1, para generar el plásmido pNBO002.

La secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pNBO002 se describe en SEQ ID NO: 19 y en la Figura 11, en el que sitios BamHI están en las posiciones [1819-1824] y [3019-3024], la secuencia de nucleótidos que 50 codifica el péptido señal de tPA está en la posición [1744-1830] y la secuencia de nucleótidos que codifica LJM17 está en la posición [1831-3015]. El mapa del plásmido pNBO002 se muestra en la Figura 12.

pNBO002 es análogo a pVR2001 LJM17. En este caso, este constructo y el constructo del ejemplo 1 son identificables por la secuencia de ácido nucleico de sus insertos, SEQ ID NO: 18 y SEQ ID NO: 8, respectivamente.

55

EJEMPLO 10: Construcción del plásmido pNBO003 que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis*

La secuencia de ácido nucleico que codifica el LJL143 de *Lu. Longipalpis* se sintetizó y tiene la secuencia descrita 60 en SEQ ID NO: 14, que contiene la cola de poli (A). El fragmento LJL143 se amplificó por PCR y se clonó en el sitio de clonación TOPO del plásmido pVR2001-TOPA, como se describe en el ejemplo 1, para generar el plásmido pNBO003.

La secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pNBO003 se describe en SEQ ID NO: 20 y en la Figura 65 13, en la que sitios BamHI están en las posiciones [1819-1824] y [2671-2676], la secuencia de nucleótidos que

codifica el péptido señal de tPA está en la posición [1744-1830] y la secuencia de nucleótidos que codifica LJL143 está en la posición [1831-2667]. El mapa del plásmido pNBO003 se muestra en la Figura 14.

pNBO003 es análogo a pVR2001 LJL143. En este caso, este constructo y el constructo del ejemplo 2 son identificables por la secuencia de ácido nucleico de sus insertos, SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 4, respectivamente.

EJEMPLO 11: Construcción de un vector de virus de viruela del canario ALVAC que expresa el polipéptido salival LJM17 de *Lu. Longipalpis*

10 Para la discusión y ejemplos del plásmido pALVAC y el locus C3, ver por ejemplo, patentes de Estados Unidos N° 5.756.103.; 5.833.975; y 6.780.407. La secuencia del promotor H6 del virus vaccinia ha sido descrita previamente (véase, por ejemplo, Taylor et al.; Taylor et al.; Guo et al.).

15 La secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido LJM17 de *Lu. Longipalpis* se sintetizó y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 6. Esta secuencia se optimizó en codones para la expresión en mamíferos por Geneart GmbH (Regensburg, Alemania), resultando en la secuencia descrita en SEQ ID NO: 91, que codifica el polipéptido LJM17 (SEQ ID NO: 5).

20 Esta secuencia de codones optimizados se ligó al plásmido donante pALVAC C3 H6p para generar pALVAC C3 H6p-LJM17 que contiene 5737 pares de bases (Figura 3). El plásmido resultante, pALVAC C3 H6p-LJM17, se secuenció y se confirmó que contenía la secuencia de ácido nucleico (SEQ ID NO: 91) del gen de LJM17.

25 Para generar vCP2390, el plásmido pALVAC C3 H6p-LJM17 se linealizó con la enzima de restricción NotI. Los fragmentos linealizados se transfectaron individualmente en células CEF primarias infectadas con ALVAC utilizando el procedimiento de precipitación con fosfato de calcio descrito previamente (Panicali et al.; Piccini et al.). Después de 24 h, se recogieron las células transfectadas, se sonicaron y se usaron para el cribado de virus recombinante.

30 Las placas recombinantes se cribaron basándose en el procedimiento de hibridación por elevación de placas usando una sonda específica de LJM17 sintética de *Lu. Longipalpis* que se marcó con peroxidasa de rábano picante de acuerdo con el protocolo del fabricante (Amersham Cat # RPN-3001). Después de tres rondas secuenciales de purificación en placa, los recombinantes se generaron y se confirmaron por hibridación como 100% positivos para el inserto LJM17 sintético y 100% negativo para el ORF de C3.

35 Se seleccionó una única placa de la tercera ronda de purificación de placas y se amplió para obtener soluciones madre P1 (60 mm), P2 (matraces T75), P3 (botellas de rodillos) para amplificar vCP2390. El fluido de cultivo de células infectadas de las botellas de rodillos se recogió y se concentró para producir la solución madre de virus.

El constructo se secuenció para confirmar las secuencias del inserto LJM17 optimizado en codones y los brazos izquierdo y derecho de C3 alrededor del inserto LJM17 optimizados en codones en vCP2390.

40 El vector vCP2390 se ilustra en la Figura 4. Las secuencias de ácidos nucleicos para ambas cadenas de vCP2390 se describen en la Figura 4.

EJEMPLO 12: Construcción de un vector de virus de viruela del canario ALVAC que expresa el polipéptido salival LJL143 de *Lu. Longipalpis*

45 La secuencia de ácido nucleico que codifica el LJL143 de *Lu. Longipalpis* se sintetizó y tiene la secuencia descrita en SEQ ID NO: 2. Esta secuencia se optimizó en codones para la expresión en mamíferos por Geneart GmbH (Regensburg, Alemania), resultando en la secuencia descrita en SEQ ID NO: 22, que codifica la proteína LJL143 (SEQ ID NO: 1).

50 Esta secuencia de codones optimizados se ligó al plásmido donante pALVAC C3 H6p dando lugar a pALVAC C3 H6p-LJL143 que contiene 5400 pares de bases (Figura 5), que se secuenció y se confirmó que contenía la secuencia de ácido nucleico (SEQ ID NO: 22) del gen de LJL143.

55 Para generar vCP2389, el plásmido pALVAC C3 H6p-LJL143 se linealizó con la enzima de restricción NotI. Los fragmentos linealizados se transfectaron individualmente en células CEF primarias infectadas con ALVAC utilizando el procedimiento de precipitación con fosfato de calcio (véase, Panicali et al.; Piccini et al.). Después de 24 h, se recogieron las células transfectadas, se sonicaron y se usaron para el cribado de virus recombinante.

60 Las placas recombinantes se cribaron basándose en el procedimiento de hibridación por elevación de placas usando una sonda específica de LJL143 sintética de *Lu. Longipalpis* que se marcó con peroxidasa de rábano picante de acuerdo con el protocolo del fabricante (Amersham Cat # RPN-3001). Después de tres rondas secuenciales de purificación en placa, los recombinantes se generaron y se confirmaron por hibridación como 100% positivos para el inserto LJL143 sintético y 100% negativo para el ORF de C3.

Se seleccionó una única placa de la tercera ronda de purificación de placas y se amplió para obtener soluciones madre P1 (60 mm), P2 (matraces T75), P3 (botellas de rodillos) para amplificar vCP2389. El fluido de cultivo de células infectadas de las botellas de rodillos se recogió y se concentró para producir la solución madre de virus.

- 5 Después de la secuenciación, los resultados mostraron que la secuencia del inserto LJL143 sintético y los brazos izquierdo y derecho de C3 alrededor del inserto LJL143 sintético en vCP2389 fueron correctos.

El vector vCP2389 se ilustra en la Figura 6.

10 Ejemplo 13: Expresión de proteína salival de *Lu. Longipalpis* in vitro

Los plásmidos de expresión que contienen antígenos salivales de *Lu. Longipalpis* etiquetados con His codificados por ADNc derivados de los plásmidos pNBO002 (véase el ejemplo 9) y pNBO003 (véase el Ejemplo 10) se construyeron y se transfirieron en células HEK-293F. Los sobrenadantes recogidos a las 72 h se analizaron por
15 cromatografía HPLC utilizando columna de níquel y gradiente de imidazol. Las fracciones de HPLC positivas para la proteína salival recombinante con un motivo 6x His en su C-terminal se probaron con sueros policlonales de ratones previamente inmunizados con los correspondientes plásmidos de ADNc originales. Las proteínas recombinantes se probaron mediante SDS-PAGE y transferencia de Western, se dividieron en alícuotas en PBS y se almacenaron a -
20 70 °C.

La vacuna subunidades que comprende LJM17 se denomina aquí como rLJM17. La vacuna se prepara combinando 100 µg de proteína LJM17 recombinante purificada con 300 µg del adyuvante CpG # 2142 en EMULSIGEN® al 20% (laboratorios MVP) (para CpG # 2142, véase SEQ ID NO: 890 en el documento EP 1221955).

- 25 La vacuna de subunidades que comprende LJL143 se denomina aquí como rLJL143. La vacuna se prepara combinando 100 µg de proteína LJL143 recombinante purificada con 300 µg del adyuvante CpG # 2142 en EMULSIGEN® al 20%.

EJEMPLO 14: Vacunación de perros contra la leishmaniasis

- 30 25 perros (beagles hembras de 1-2 años de edad) se dividieron al azar en 5 grupos de 5 perros cada uno. Todos los perros de los grupos 1 a 4 fueron vacunados en D0 (V1) por vía intradérmica (ID) en el pabellón de la oreja utilizando una jeringa y una aguja con 500 µg de plásmido pNBO002 purificado (ejemplo 9) que expresa antígenos de LJM17 (grupos 1 y 2) o plásmido pNBO003 (ejemplo 10) que expresa antígenos de LJL143 (grupos 3 y 4),
35 respectivamente.

- Los perros del grupo 1 y el grupo 3 fueron reforzados en D14 (V2) y D28 (V3) con 500 µg de los mismos plásmidos utilizados para V1 por la vía transdérmica (TD) en la parte superior interna de ambas patas traseras utilizando el dispositivo de administración sin aguja VetJet™ (Merial). Los perros del grupo 1 y el grupo 3 fueron reforzados
40 adicionalmente en D42 (V4) con 500 µg de los mismos plásmidos por la ruta intramuscular acoplada a electroporación (ET/IM) en el lado externo de ambos muslos utilizando el dispositivo y tecnología Spherigen (parámetros: 88V, T1 = 20, T2 = 80, 10).

- Los perros de los grupos 2 y 4 fueron reforzados en D14 (V2) y D28 (V3) con 500 µg de los mismos plásmidos
45 utilizados para V1 por la vía IM acoplada a electroporación (ET/IM), tal como se describe anteriormente. Los perros de los grupos 2 y 4 fueron reforzados adicionalmente en D42 (V4) por vía ID en el pabellón de la oreja, tal como se describió anteriormente, con vacunas de subunidades (véase el Ejemplo 13) rLJM17 (grupo 2) o rLJL143 (grupo 4), respectivamente.

- 50 Todos los perros de los grupos 1 y 2 recibieron una dosis de refuerzo de vacuna final a D192 (V5) por vía IM en el cuádriceps izquierdo usando 10^8 ufp de un virus de la viruela del canario recombinante vCP2390 (ejemplo 11, que tiene la SEQ ID NO: 21 como inserto) que expresa LJM17. Todos los perros de los grupos 3 y 4 recibieron una dosis de refuerzo final de vacuna en D192 (V5) por vía IM en el cuádriceps izquierdo usando 10^8 ufp de un virus de la viruela del canario recombinante vCP2389 (ejemplo 12, que tiene la SEQ ID NO: 22 como inserto) que expresa
55 LJL143.

- Los perros del grupo 5 se vacunaron con 500 µg del plásmido parental purificado VR2001 que no expresa el antígeno en D0 mediante ID, D14 mediante TD, D28 mediante TD y D42 mediante ET/IM y recibieron una dosis de refuerzo final en D192 por vía IM utilizando 10^8 ufp de un virus de la viruela del canario recombinante de control
60 (Purevax™).

- La inmunidad humoral específica y significativa a ambos LJM17 y LJL143 se evidenció mediante ELISA en los perros vacunados (ver Figura 7). Placas de 96 pocillos (Maxisorp™, Nunc) se recubrieron durante la noche a 4 ° C con la proteína rLJM17 (2 µg/ml) o rLJL143 (2 µg/ml). Se añadió sucesivamente suero de perro a las placas por
65 triplicado a una dilución de 1/50 con IgG anti-perro de conejo AffiniPure conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson

ImmunoResearch) a 1/5000 y p-nitrofenilfosfato (Sigma). Se midió la absorbancia a 405 nm utilizando un Spectramax Plus (Molecular Devices).

Los títulos de anticuerpos significativos persistieron hasta 6 meses después de la administración V4. El refuerzo de vCP (V5) recordó las respuestas de anticuerpos específicos en los perros vacunados de manera eficiente. Las respuestas anamnésicas después de vCP establecieron la expresión de LJL143 y LJM17 de vCP2389 y vCP2390, respectivamente, y la capacidad de los vectores para reforzar las respuestas inmunitarias humorales *in vivo*.

Las PBMC de perros tomadas 2 semanas después de la administración V5 se estimularon por 2 pares de homogeneizado de glándula salival (SGH), LJL143 (4 µg), y LJM17 (4 µg), o por ConA (4 µg). Las PBMC que eran no estimuladas por medio (med) sirvieron como controles. La producción de IFN-gamma se evaluó mediante la medición de los niveles de secreción de IFN-gamma en el medio a las 72 horas (Quantikine ELISA; R & D Systems).

Los resultados se ilustran en la figura 8. La adición de proteínas LJM17 o LJL143 recombinantes purificadas causó que las PBMC de perros vacunados con LJM17 o LJL143 aumentaran la secreción de IFN-gamma. No se evidenció un aumento de la secreción de IFN-gamma cuando las PBMC estaban en presencia de medio de control (MED).

La adición de ConA o SGH a PBMC de perros vacunados con LJM17 o LJL143 también causó un aumento de la secreción de IFN-gamma. En particular, el antígeno LJM17 causó respuestas de INF-gamma muy fuertes en los animales del grupo 2 (1800 pg/ml), y también causó una fuerte respuesta en animales del grupo 1 (200 pg/ml). El antígeno LJL143 también causó respuestas de INF-gamma muy fuertes en los animales de los grupos 3 y 4, con más de 2.000 pg/ml, que fueron comparables a los resultados observados cuando las PBMCs se estimularon por ConA.

2 semanas después de la administración V5, se aislaron PBMC de dos perros que habían sido vacunados con LJM17 y LJL143. Se estimularon linfocitos de células T autólogas ($5 \cdot 10^6$ células) con 25 µg de LJM17 recombinante, 25 µg de LJL143 recombinante, o 4 µg de ConA. Las células fueron incubadas a continuación en presencia de macrófagos infectados por amastigotes de *Leishmania chagasi* (infectados en una relación 5:1). Los lipopolisacáridos (LPS) y las células T no estimuladas (NT, sin tratamiento) sirvieron como controles. Las células se evaluaron para la eficiencia de destrucción que se midió mediante una reducción significativa en el porcentaje de macrófagos infectados (Figura 9).

Los linfocitos estimulados con LJM17 recombinante o LJL143 recombinante fueron citotóxicos a los macrófagos como a los linfocitos que habían sido estimulados por el mitógeno no específico ConA.

Los perros vacunados con LJL143 y LJM17 y de control perros fueron equipados con un dispositivo de collar Velcro. El dispositivo de collar Velcro se preparó mediante la disposición de veinte *Lu. Longipalpis* hembra de 6 días de vida no infectado en un dispositivo de plexiglás 10 mm de grosor que contenía un tornillo asegurado y una malla de nylon en uno de sus lados de modo que las moscas de arena fueron capaces de sondear a través de la malla. El dispositivo se mantuvo a 25 °C antes de la exposición para limitar la condensación y fue entonces fijado firmemente a un collar Velcro durante 10 minutos en el vientre rasurado de perros vacunados con LJL143 y LJM17 y de control. Los perros estuvieron sin restricciones a lo largo del tiempo de exposición. Se tomaron biopsias con punciones de 4 mm o 6 mm de piel (Acuderm) del vientre de perros anestesiados 48 horas después de las picaduras de moscas de arena.

Las biopsias se almacenaron en formaldehído tamponado neutro (10% de formalina) y a continuación se procesaron de forma rutinaria para la tinción con hematoxilina/eosina (H & E), de Luna, azul de Toluidina y procedimientos de inmunohistoquímica para CD3 y los marcadores de macrófagos/monocitos (Mac). La Figura 10 proporciona los resultados inmunohistoquímicos de sitios de picadura de la mosca de arena. La infiltración celular inmune específica (manchas más oscuras en las imágenes) se observa en los perros vacunados, mientras que no se observó infiltración en los perros de control.

EJEMPLO 15: Vacunación de perros con proteínas salivales LJL143 y LJM17 producen una respuesta inmune protectora que mató amastigotes de *Leishmania chagasi* *in vitro*.

En este estudio, las proteínas salivales de *Lu. Longipalpis* fueron probadas para determinar si son inmunogénicas en perros. Además, las proteínas salivales de *Lu. Longipalpis* fueron identificadas que pueden producir una respuesta inmunitaria celular protectora y matan *Leishmania infantum* en un ensayo *in vitro*.

Para identificar estos componentes salivales, se desarrolló un ensayo de cribado de antígeno inverso *in vivo* de alto rendimiento basado en ADN. Este cribado identificó dos antígenos fuertes inductores de DTH de las 35 proteínas más abundantes en las glándulas salivales de *Lu. Longipalpis*. Estos datos fueron validados con proteínas recombinantes, lo que dio lugar a la confirmación del potencial inductor de DTH de las proteínas salivales LJM17 (SEQ ID NO: 5) y LJL143 (SEQ ID NO: 1) de *Lu. Longipalpis*. Además, las células mononucleares de sangre periférica de perros vacunados con LJL143 y LJM17 produjeron interferón (IFN)-γ y tras la estimulación con las proteínas recombinantes salivales y, más en particular, la estimulación de estas células con las proteínas

recombinantes dio como resultado la muerte de *Leishmania infantum in vitro*. Estas moléculas representan, por tanto, fuertes candidatos para ser utilizados como vacuna para controlar *Leishmania infantum* en perros.

Material y procedimientos

5 *Perros*: se colocaron perros beagles de 1-2 años de edad hembra (Marshall Farms) en las instalaciones de animales del NIH, Bethesda, EE.UU., siguiendo las directrices del Comité de Cuidado de Animales y del Usuario. Fueron animales bien alimentados en estudio constante de problemas de salud por un veterinario y todos habían recibido las vacunas de rutina. No se administraron tratamientos ectoparásitos durante los últimos cuatro meses antes de
10 experimentos de exposición a la mosca de arena.

Moscas de la arena: se criaron *Lutzomyia longipalpis*, cepa Jacobina, usando como alimento larval una mezcla de heces de conejo fermentadas y comida de conejo. A las moscas de la arena adultos se les ofreció un hisopo de algodón que contenía 20% de sacarosa, pero murieron de inanición de azúcar de 24 horas antes de los
15 experimentos de exposición. Algunas hembras se utilizaron para la disección de las glándulas salivales a los 4-7 días después de la aparición y se prepararon homogeneizados de las glándulas salivales (SGH) como se ha descrito anteriormente.

Exposición a las picaduras de moscas de arena: se colocaron *Lu. Longipalpis* hembra de seis días de vida en un
20 dispositivo de plexiglás 10 mm de grosor. El dispositivo contenía un tornillo asegurado y una malla de nylon en uno de sus lados para que mosca de la arena sondee a través la misma. El dispositivo se mantuvo a 25 °C antes de la exposición para limitar la condensación y estaba firmemente unido con un collar de Velcro en el cuello afeitado de los perros durante 20 minutos. Los perros no tuvieron restricciones a lo largo del tiempo de exposición.

Cribado de antígeno inverso (RAS): Se anestesiaron perros preexpuestos a las picaduras de moscas de arena y se
25 inyectaron por vía intradérmica con plásmidos de ADN o proteínas recombinantes. Los sitios de inyección estaban separados uno de otro por 15 mm. Para plásmidos de ADN, las moléculas se codificaron y se reagruparon de forma aleatoria para cada perro antes de la inyección en el vientre. El código fue roto sólo después de completar las mediciones de induración y eritema. Para el ADN-RAS, se inyectaron 38 muestras en un volumen total de 40 µl,
30 incluyendo PBS, 1 par de SGH de *Lu. Longipalpis* diluido en PBS, y 20 µg de vector de control y los 35 plásmidos de ADN recombinante, diluidos en PBS, que codifican proteínas salivales individuales de *Lu. Longipalpis*. Para la proteína-RAS, se inyectaron 5 muestras por duplicado (40 µl), incluyendo PBS, 1 par de SGH de *Lu. Longipalpis* diluido en PBS, y 3 proteínas recombinantes salivales de *Lu. Longipalpis* (300 ng). La medición de los diámetros de induración y eritema se realizó 48 horas después de la inyección intradérmica de las muestras.

Histología y PCR en tiempo real en biopsias por punción de la piel: se tomaron biopsias por punción de la piel de 4
35 mm o 6 mm (Acuderm) del cuello o el vientre de perros anestesiados y se dividieron en dos mitades iguales. Una mitad se almacenó en formaldehído neutro tamponado (10% de formalina) y a continuación se procesaron rutinariamente para la tinción con hematoxilina/eosina, de una, azul de Toluidina, y procedimientos
40 inmunohistoquímicos para CD3 y los marcadores de macrófagos/monocitos. La otra mitad, almacenada en RNAlater (Sigma), se utilizó para la extracción de ARN (Agencourt® RNAdvance™ Tissue, Beckman Coulter). El ARN se transcribió de forma inversa (Transcriptor first strand ADNc synthesis, Roche) y se usó para PCR en tiempo real usando el LightCycler 480 (Roche), conjunto de cebadores (0,2 µM de concentración final) y sondas marcadas por
45 duplicado FAM TAMRA hasta un total de 15 µl por reacción por triplicado. Los cebadores y sondas para IL4, IL12, TGF-β, IFN-γ y GAPDH caninos fueron descritas anteriormente (Breathnach et al.). Las condiciones de amplificación, la adquisición, análisis de curva de fusión y la curva estándar se realizaron como se ha descrito previamente (Breathnach et al.). Los niveles de expresión del gen de interés se normalizaron a los niveles de GAPDH endógeno para controlar la cantidad de ARN.

ADNc recombinante: A partir de una biblioteca de ADNc (ver arriba), las 35 moléculas más abundantes de glándulas
50 salivales de *Lu. longipalpis* se seleccionaron y su ADNc se clonó en el vector pVR2001-TOPO mediante técnicas de clonación estándar. Los plásmidos se prepararon usando GenElute™ Megaprep de plásmidos libre de endotoxinas (Sigma), se limpiaron con agua ultrapura utilizando Centricon® Plus-20 (Millipore) y se eluyeron en PBS. El control de calidad de los 35 plásmidos purificados incluyó mediciones de endotoxina, análisis de perfil de restricción y
55 secuenciación. Los plásmidos de ADN salival purificados se filtraron de forma estéril y se almacenaron a -70 °C.

Proteínas recombinantes: los plásmidos de expresión que contenían antígenos salivales de *Lu. Longipalpis*
60 etiquetados con His que codifican ADNc derivado de los plásmidos de ADN salivales parentales se construyeron como se ha descrito (Oliveira et al.) y se transfectoron en células HEK-293F. Los sobrenadantes recogidos a las 72 h se sometieron a cromatografía HPLC usando una columna de níquel y gradiente de imidazol. Las fracciones de HPLC positivas para la proteína salival recombinante con un motivo 6x His en su C-terminal fueron probados con sueros policlonales de ratones previamente inmunizados con los correspondientes plásmidos de ADNc originales. Las proteínas recombinantes se analizaron mediante SDS-PAGE y transferencia de Western, se dividió en alícuotas en PBS y se almacenaron a -70 °C.

Virus de la viruela de canario recombinantes: Dos virus de la viruela del canario derivados de vectores de ALVAC
65

que expresan respectivamente los antígenos LJL143 (vCP2389) o LJM17 (vCP2390) se generaron utilizando procedimientos estándar y validados mediante la secuenciación del ADN viral, RT-PCR sobre ARNm de las células infectadas y transferencia Western de los sobrenadantes de las células infectadas. Se utilizó la vacuna del moquillo de hurón Purevax™ (Merial) como control de las inyecciones de virus de viruela del canario.

5

Immunización de perros con vacunas salivales: 25 perros se dividieron aleatoriamente en 5 grupos de 5 perros cada uno. Todos los perros de los grupos 1 a 4 fueron vacunados en D0 (V1) por vía intradérmica (ID) en el pabellón auditivo utilizando una jeringa y una aguja con 500 µg de plásmido purificado que expresa los antígenos LJM17 (grupos 1 y 2) o LJL143 (grupos 3 y 4), respectivamente. Los perros del grupo 1 y el grupo 3 fueron reforzados en D14 (V2) y D28 (V3) con 500 µg de los mismos plásmidos utilizados para V1 por ruta transdérmica (TD) en la parte superior interna de ambas patas traseras utilizando el dispositivo de administración sin aguja VetJet™ (Merial). Los perros del grupo 1 y el grupo 3 se reforzaron adicionalmente a D42 (V4) con 500 µg de los mismos plásmidos por vía intramuscular (IM) acoplada a la electroporación en la cara externa de ambos muslos utilizando el dispositivo y la tecnología Sphergeren (parámetros: 88V, T1 = 20, T2 = 80, 10). Los perros de los grupos 2 y 4 se reforzaron en D14 (V2) y D28 (V3) con 500 µg de los mismos plásmidos utilizados para V1 por la vía IM acoplada a electroporación, tal como se describe anteriormente. Los perros de los grupos 2 y 4 se reforzaron adicionalmente a D42 (V4) con 100 µg de proteína recombinante purificada mencionada anteriormente LJM17 (rLJM17) (grupo 2) o LJL143 (rLJL143) (grupo 4) en asociación con 300 µg de CpG ODN en EMULSIGEN® (laboratorios MVP) al 20% por vía ID en el pabellón auditivo, tal como se describió anteriormente. Todos los perros de los grupos 1 a 4 recibieron una dosis de refuerzo de vacuna final a D192 (V5) por vía IM en el cuádriceps izquierdo usando 10⁸ ufp de un virus de viruela de canario recombinante vCP2390 y vCP2389 que expresan respectivamente los antígenos LJM17 (grupos 1 y 2) o LJL143 (grupos 3 y 4). Los perros de grupo 5 fueron vacunados en D0, D14, D28 y D42 con 500 µg de plásmido parental VR2001 purificado que no expresa el antígeno y recibieron una dosis de refuerzo final en D192 por la vía IM usando 10⁸ ufp de un virus de la viruela de canario recombinante de control (Purevax™).

25

ELISA: se recubrieron placas de 96 pocillos (Maxisorp™, Nunc) durante la noche a 4° C con SGH de *Lu. Longipalpis* (5 pares/ml), proteína rLJM17 (2 µg/ml) o rLJL143 (2 µg/ml). Se añadieron sucesivamente a las placas suero de perro por triplicado a una dilución de 1/50, IgG anti-perro de conejo AffiniPure conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson ImmunoResearch) a 1/5000 y p-nitrofenilfosfato (Sigma). La absorbancia a 405 nm se midió utilizando un Spectramax Plus (Molecular Devices). La producción de IFN-γ en sobrenadantes de las células se midió después de 72 h (Quantikine ELISA; R & D Systems) después de la estimulación con SGH (1 o 2 pares), conA (4 µg), rLJM17 (2 o 10 µg) o rLJL143 (2 o 10 µg).

30

Actividad anti-Leishmania: macrófagos derivados de monocitos caninos se prepararon utilizando procedimientos estándar. Se tomaron células T autólogas T (5x10⁶ células) a partir del cultivo después de 1 semana, se estimularon con SGH de *Lu. Longipalpis* (2 pares), conA (4 µg), rLJM17 (25 µg) o rLJL143 (25 µg), y se volvieron a poner en presencia de macrófagos infectados por *L. infantum* infectados en una proporción de 5:1. La actividad anti-*Leishmania* se evaluó por los cambios en los porcentajes de células infectadas y el número de amastigotes por macrófago después de un examen microscópico de preparaciones teñidas con Giemsa.

40

Picaduras de moscas de la arena *Lutzomyia longipalpis* inducen una fuerte respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado en los perros

En modelos de roedores, la inmunidad celular que se caracteriza por una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) Th1 a proteínas salivales de la mosca de la arena, protegen los animales de la leishmaniasis cutánea y visceral. No hay información relacionada con la presencia y naturaleza de la inmunidad celular a la saliva de la mosca de arena en los perros, los principales reservorios de leishmaniasis visceral causada por *Leishmania infantum* (*chagasi*) en Europa y América Latina. Por lo tanto, la cinética inicial de la inmunidad anti-saliva en perros después de la exposición a las picaduras de *Lutzomyia longipalpis*, se investigó el vector de *Leishmania infantum* *chagasi* en América Latina. Siete de nueve beagles mostraron anticuerpos anti-saliva específicos una semana después de la tercera exposición a las picaduras (Fig. 19A). Aparte de un solo perro, estos animales mostraron una respuesta de anticuerpos IgG2 fuerte en ausencia de IgG1 (Fig. 19A). Un perro mostró una respuesta de anticuerpos IgG2/IgG1 mixta. Para investigar si los perros expuestos a las picaduras de moscas de arena desarrollan una respuesta DTH, se midió la induración de la piel en el lugar de la picadura hasta 96 horas después de cada exposición. Después de la segunda exposición a las picaduras de moscas de arena, se observó una pequeña induración en los 7 perros que produjeron niveles significativos de anticuerpos IgG de *Lu. longipalpis* (Fig. 19B). Esta se caracterizó por un eritema localizado, hinchazón y, finalmente, engrosamiento de la piel. La intensidad y duración de la induración observada se incrementó significativamente después de la tercera exposición durando hasta 96 horas después de las picaduras de moscas de arena (Fig. 19B). Esta induración no se observó después de la primera exposición en animales sin tratar (Fig. 19B). Los análisis histológicos del sitio de induración muestran una mínima inflamación que se caracteriza por linfocitos perivasculares dispersos y neutrófilos raros dentro de la dermis superficial 48 horas después de la primera y segunda exposición (Fig. 19C). Se observó un aumento drástico en el infiltrado celular 48 horas después de la tercera exposición. Esto se caracterizó por un engrosamiento prominente de la epidermis y la presencia de infiltrados multifocales de células inflamatorias que consisten de linfocitos, macrófagos y eosinófilos (Fig. 19D). Basado en el tiempo de la reacción, así como la naturaleza del infiltrado, se concluyó que la

65

saliva de la mosca de arena induce una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en la piel de los perros después de exposiciones repetidas.

Proteínas salivales de *Lutzomyia longipalpis* que inducen una DTH en perros

5 Se investigaron las moléculas salivales de *Lu. longipalpis* que son responsables de la generación de una respuesta DTH en los perros. Las transcripciones que codifican las 35 proteínas secretadas más abundantes a partir de las glándulas salivales de esta especie se identificaron anteriormente. La identificación de candidatos capaces de inducir una respuesta inmune celular de un gran número de antígenos en animales grandes, como los perros, es
 10 prohibitiva en términos de coste y espacio. Para superar este obstáculo, se desarrolló un procedimiento de cribado de antígeno inverso que consistía en la exposición de un número mínimo de los perros (cinco) a las picaduras de moscas de la arena y la inyección de cada animal con hasta 38 muestras (35 plásmidos de ADN que codifican las proteínas salivales y tres controles) (Fig. 20A). De los 35 plásmidos de ADN inyectados, sólo 4 (LJM17, LJM11, LJL143 y LJL138) indujeron un eritema significativo en más de 3 perros, 48 horas después de la estimulación (Fig. 20B) y sólo 2 plásmidos de ADN (LJL143 y LJM17) produjeron una fuerte induración en 3 perros, 48 horas después de la estimulación (Fig. 20B). La mayoría de los plásmidos inyectados no produjeron un eritema significativo o induración (Fig. 20B) y la inyección de PBS y control de vector vacío indujo un eritema mínimo en el sitio de inyección en comparación con LJM17 y LJL143 (Fig. 20C). La especificidad y la reactividad de los plásmidos de ADN inyectados se muestran en la figura. 20D. En base a estos resultados LJM17 y LJL143 se eligieron para análisis
 20 adicional. LJL143 y LJM17 indujeron la producción de citoquinas indicativas de un entorno de Th1 en el sitio de inyección, incluyendo IL-12 e IFN- γ (Fig. 20E). Las secciones histológicas tomadas 48 horas después de la estimulación muestran que LJL143 y LJM17 reclutan linfocitos y macrófagos en el sitio de la inyección indicativo de una respuesta clásica de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) (Fig. 20F). Para validar la especificidad de este enfoque, se prepararon LJL143, LJM17 y LJM111 altamente purificadas solubles, entre varias otras proteínas
 25 recombinantes salivales (Fig. 21A). Las proteínas recombinantes LJL143 y LJM17 reprodujeron la respuesta DTH observada tras la inyección de sus respectivos plásmidos de ADN (Fig. 21B y 21C), incluyendo el reclutamiento de linfocitos y macrófagos al sitio de la inyección (Fig. 21D).

Perros inmunizados con LJL143 y LJM17 producen IFN- γ específica a las proteínas salivales recombinantes.

30 Los perros (5 por grupo) fueron inmunizados con plásmidos de ADN que codifican LJL143, LJM17 o plásmido de ADN de control, una sensibilización-refuerzo con las respectivas proteínas salivales recombinantes y una inmunización final con el virus de la viruela del canario que expresa las proteínas salivales respectivas (Tabla 1). Las PBMC de perros inmunizados se estimularon con hasta 4 ug de su respectiva proteína recombinante, ConA y 1 par de homogeneizado de glándulas salivales (SGH). Los perros vacunados con LJL143 produjeron niveles significativos de IFN- γ cinco semanas después de la cuarta vacunación y antes de la inyección de la viruela de canario (Fig. 22A). Más importante aún, la proteína LJL143 nativa presente en 1 par de homogeneizado de glándula salival fue capaz de generar una respuesta similar en perros vacunados con LJL143 (Fig. 22A). Los perros vacunados con LJM17 produjeron un niveles considerablemente menores de IFN- γ en comparación con perros vacunados con LJL143 (Fig. 22A). Un perfil similar se observó dos semanas después de la vacunación de viruela del canario, donde las PBMC de perros vacunados con LJL143 produjeron dos veces más IFN- γ en comparación con su estado pre-pox (Fig. 22B).

Tabla 1

45

Grupo	Antígeno	D0 (V1)	D14 (V2)	D28 (V3)	D42 (V4)	D192 (V5)
1	LJM17	ID-ADNc	TD-ADNc	TD-ADNc	IM/ET-ADNc	IM-vCP
2	LJM17	ID-ADNc	IM/ET-ADNc	IM/ET-ADNc	ID-proteína	IM-vCP
3	LJL143	ID-ADNc	TD-ADNc	TD-ADNc	IM/ET-ADNc	IM-vCP
4	LJL143	ID-ADNc	IM/ET-ADNc	IM/ET-ADNc	ID-proteína	IM-vCP
5	control	ID-ADNc	TD-ADNc	TD-ADNc	IM/ET-ADNc	IM-vCP

Vacunación con LJL143 y LJM17 genera una respuesta inmune protectora que mata amastigotes de *Leishmania chagasi* *in vitro*.

50 Macrófagos infectados de PBMC de dos perros vacunados con LJM17 y LJL143 mataron de manera eficiente amastigotes de *Leishmania chagasi* después de la adición de linfocitos autólogos estimulados con proteínas recombinantes LJM17 y LJL143, respectivamente (Fig. 23). La eficiencia de destrucción se midió mediante una reducción significativa en el porcentaje de macrófagos infectados (Fig. 23A), así como en el número de amastigotes por macrófagos (Fig. 23B). Este efecto de destrucción fue comparable al observado tras la adición del mitógeno no
 55 específico ConA (Fig. 23).

EJEMPLO 16: Producción de una respuesta inmune en perros

Doce perros de aproximadamente tres años de edad con la inmunidad natural contra Leishmaniasis se inyectan a

través de una vía intradérmica (ID) en la parte posterior después del afeitado, con 100 µg de cada plásmido individual suspendido en 100 µl de PBS. Cada plásmido se inyecta en un punto diferente. Los puntos están separados por al menos 3 cm para evitar la interferencia entre las respuestas de DTH. El control negativo (100 µl de tampón) también se inocula por vía ID.

5

La respuesta DTH se evalúa 72 horas después de la inyección mediante la medición del diámetro más grande de la zona de tumefacción de la piel. Los resultados se expresan como el valor promedio de la zona de tumefacción para todos los perros y como un porcentaje de perros que tienen una respuesta DTH positiva. Una DTH positiva es un diámetro del área de tumefacción mayor que o igual a 4 mm a las 72 horas después de la inyección.

10

En un segundo estudio, 10 perros sin tratar de 4 a 6 meses de edad se inmunizan mediante inyección ID en 10 puntos (100 µl por punto) en la oreja derecha con un conjunto de plásmidos que codifican un polipéptido de *Lu. Longipalpis*, 100 µg para cada uno suspendido en 1000 µl de PBS. En el día 21, los perros se inyectan en 10 puntos (100 µl por punto) en la oreja izquierda y en 10 puntos (100 µl por punto) en el vientre con un conjunto de plásmidos, 100 µg para cada uno suspendido en 2000 µl de PBS. Todos los perros se estimularon en el día 35 mediante la inoculación por vía ID en la parte posterior (después del afeitado), con 100 µg de cada plásmido individual suspendido en 100 µl de PBS. Cada plásmido se inyecta en un punto diferente. Los puntos están separados por al menos 3 cm para evitar interferencias. Como control negativo, 100 µl de tampón se inoculan por vía intradérmica. La respuesta DTH se evalúa 72 horas después del estímulo, midiendo el diámetro más grande del área de tumefacción de la piel. Los resultados se expresan como el valor promedio de la zona de tumefacción para todos los perros y como un porcentaje de perros que tienen una respuesta DTH positiva. Una DTH positiva es un diámetro del área tumefacción mayor o igual de 4 mm a las 72 horas después de la inyección.

15

20

Los resultados de este estudio muestran que los plásmidos pueden inducir una inmunidad celular en los perros después de la inyección, una inmunidad celular revelada por una respuesta DTH. La variación del nivel de respuesta DTH puede ser mediante la variación de la expresión del inserto.

25

Referencias

- 30 1. Adler and Theodor, Ann. Trop. Med. Parasitol. 20:109, 192 6
 2. Altenburger et al., 1989, Arch. Virol. 105, 15-27
 3. Altschul et al. J. Mol. Biol. 1990. 215. 403-410
 4. Altschul et al., Nucl. Acids Res. 25, 3389-3402
 5. Antoine G., Virology, 1998, 244, 365-396
 35 6. Bairoch, Nucleic Acids Res. 19 (Suppl.):2241,1991
 7. Barral et al., Am J Trop Med Hyg 62:740-5, 200
 8. Behr J. P., Bioconjugate Chemistry, 1994: 5: 382-389
 9. Berberich C. et al., Biochim. Biophys. Acta, 1998, 1442: 230-7
 10. Boshart M. et al., Cell, 1985, 41, 521-530
 40 11. Boshart M. et al., Gen 41:521-530, 1985
 12. Breathnach et al., Vet Dermatol 2006, 17:313-21
 13. Carroll M. W. et al., Vaccine, 1997, 15 (4), 387-394
 14. Charlab et al., Proc Natl Acad Sci USA 96:15155-60, 1999
 15. Chaudhuri P Res. Vet. Sci. 2001, 70(3), 255-6
 45 16. Chung J Y et al., FEMS Microbiol letters 1998, 166: 289-296
 17. Cochran et al., J. Virology, 1985, 54, 30-35
 18. D. Berg. et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 179, 1289-1296
 19. De Groot A. et al., Nature Biotechnology, 1999, 17, 533-561
 20. Desjeux P., Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2001, 95: 239-43
 50 21. Devereux J, Haerberlie P and Smithies O, "A comprehensive set of sequence analysis program for the VAX," Nucl. Acids Res., 12: 387-395 (1984)
 22. Dietze R. et al., Clin. Infect. Dis., 1997, 25: 1240-2
 23. Djoba Siawaya JF et al., PLoS ONE, 2008, 3(7), e2535
 24. Doree S M et al., J. Bacteriol. 2001, 183(6): 1983-9
 55 25. Dye C., Am. J. Trop. Med. Hyg., 1996, 55: 125-30
 26. Feng DF and Dolittle RF, "Progressive sequence alignment as a prerequisite to correct phylogenetic trees," J. ofMolec. Evol., 25:351-360 (1987)
 27. Fingerut E et al., Vaccine, 2005, 23(38): 4685-4696
 28. Funahashi et al., J. Gen. Virol., 1988, 69, 35-47
 60 29. Geysen H. M. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1984, 81 (13), 3998-4002
 30. Geysen H. M. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1985, 82 (1), 178-182
 31. Geysen H. M., Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 1990, 21 (4), 523-533
 32. Gradoni L. et al., Vaccine, 2005, 23: 5245-51
 33. Grosjean NL et al., Lindsay DS et al., McConkey SE et al., Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Cerón JJ:
 65 Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. Vet Rec 150:241-244, 2002

34. Grosjean NL, Vrable RA, Murphy AJ, Mansfield LS: Seroprevalence of antibodies against *Leishmania* spp among dogs in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 222:603-606, 2003
35. Guo P. et al. *J. Virol.*, 1989, 63, 4189-4198
36. Hartikka J. et al., *Human Gene Therapy*, 1996, 7, 1205-1217
- 5 37. Hemmer B. et al., *Immunology Today*, 1998, 19 (4), 163-168
38. Henikoff et al., *Bioinformatics* 15:471, 1999
39. Higgins DG and Sharp PM, "Fast and sensitive multiple sequence alignment on a microcomputer," *CABIOS*, 5: 151-153 (1989)
40. Hoop T. et al., *Mol. Immunol.* 1983, 20(4), 483-489
- 10 41. Immunogenicity of a killed *Leishmania* vaccine with Saponin adjuvant in dogs", R. Cordeiro Giunchetti et al., *Vaccine*, 2007, 25: 7674-7686
42. Israeli E et al., *Cryobiology* 1993, 30(5): 519-23
43. J. Fields et al., *Nature*, 186: 778-780, 4 June 1960
44. *J. Mol. Biol.* 48:444-453 (1970)
- 15 45. J. Sambrook et al. (*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989
46. Jardim A. et al., *Biochem. J.*, 1995, 305: 307-13
47. Jardim A. et al., *Biochem. J.*, 1995, 305: 315-20
48. Jeanmougin et al., *Trends Biochem. Sci.* 23:403, 1998
- 20 49. Jurk M et al., *Immunobiology* 2004, 209(1-2): 141-154
50. K. Otte et al. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1996, 102(1), 11-15
51. Kidd I. M. & Emery V.C., "The use of baculoviruses as expression; vectors," *Applied Biochemistry and Biotechnology* 42:37-159, 1993
52. Kwissa M. et al., *Vaccine*, 2000, 18, 2337-2344
- 25 53. Lanotte G. et al., *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1979, 54: 277-95
54. Lindsay DS, Zajac AM, Barr SC: *Leishmaniasis in American Foxhounds: An Emerging Zoonosis?* *Compend Cont Educ Pract Vet* 24:304-312, 2002
55. Luke C. et al., *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 175, 91-97
56. Muller M. et al. *Nucleic Acids Res.* 1990, 18(2), 364
- 30 57. Maniatis et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982
58. Maroli M. et al., *Med. Vet. Entomol.*, 2001, 15: 358-63
59. Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Cerón JJ: Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec* 150:241-244, 2002
60. Mazloumi Gavvani A.S. et al., *Lancet*, 2002, 360: 374-9
- 35 61. McConkey SE, López A, Shaw D, Calder J: *Leishmanial polyarthritis in a dog.* *Canine Vet J* 43:607-609, 2002
62. Melanby, *Nature*. 158, 554-555.13, 1946
63. Meyer et al., 1991, *J. Gen. Virol.* 72, 1031-1038
64. Mills C K et al., *Cryobiology* 1988, 25(2): 148-52
65. Miyazaki J. et al., *Gene*, 1989, 79, 269-277
- 40 66. Molina R. et al., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994, 88: 491-3 ; Courtenay O. et al., *J. Infect. Dis.*, 2002, 186: 1314-20
67. Montgomery et al., *Cell. Mol. Biol.* 43:285-292, 1997
68. Moreira Jr. E.D. et al., *Vet. Parasitol.*, 2004, 122: 245-52
69. Nielsen et al., *Protein Eng.* 10: 1, 1997
- 45 70. Ogata R T et al., *J. Biol. Chem.* 1989, 264(28): 16565-16572
71. Oliveira F. et al. *Vaccine* (2006) 24: 374-90
72. Olsen C W et al., *Vaccine*, 1997, 15(10): 1149-1156
73. *Optimal Alignments in Linear Space*", *CABIOS* 4, 11-17, 1988
74. O'Reilly et al., "Baculovirus expression vectors, A laboratory manual," New York Oxford, Oxford University Press, 50 1994
75. P. Delafontaine et al. *Gene* 1993, 130, 305-306
76. Pandher K et al., *Infect. Imm.* 1998, 66(12): 5613-9
77. Panicali et al., *Proc. Natl Acad Sci USA*, 1982, 79: 4927-4931
78. Parker K. et al., *Immunol. Res.* 1995, 14(1), 34-57
- 55 79. Piccini et al., *Methods Enzymol.*, 1987, 153: 545-563
80. Pasleau et al., *Gene* 38:227-232, 1985
81. Pennock et al., *Mol. Cell Biol.* 4: 399- 406, 1994
82. Peppoloni S et al., *Expert Rev Vaccines*, 2003, 2(2): 285-293
83. Perkus M. et al., *J. Virol.*, 1989, 63, 3829-3836
- 60 84. *Phameuropa* Vol. 8, No. 2, June 1996
85. *Pharmaceutical Biotechnology*, 1995, volume 6, edited by Michael F. Powell and Mark J. Newman, Plenum Press, New York and Lond on
86. Piccini et al., *Methods Enzymol.*, 1987, 153: 545-563
87. Ribeiro et al., *Insect Biochem.* 19:409-412, 1989
- 65 88. Rickles R. et al *J. Biol. Chem.* 1988, 263, 1563-1569
89. Riviere et al., *J. Virology*, 1992, 66, 3424-3434

90. S. Friezner Degen et al J. Biol. Chem. 1996, 261, 6972-6985
 91. S. Lien et al. Mamm. Genome 2000, 11(10), 877-882
 92. Shida, Virology, 1986, 150, 451-457
 93. Slappendel RJ, Ferrer L. In: Greene CE: Infectious Diseases of the Dog and Cat. WB Saunders Co, Philadelphia,
 5 1998, pp. 450-458
 94. Smith et al., Mol. Cell Biol. 3:2156-2165, 1983
 95. Smith TF and Waterman MS, "Comparison of Bio-sequences," Advances in Applied Mathematics 2:482-489
 (1981)
 96. Smith TF, Waterman MS and Sadler JR, "Statistical characterization of nucleic acid sequence functional
 10 domains," Nucleic Acids Res., 11:2205-2220 (1983)
 97. Soares et al., J. Immunol. 160:1811-6, 1998
 98. Staib C. et al., Biotechniques, 2000, 28(6): 1137-42, 1144-6, 1148
 99. Stickl & Hochstein-Mintzel, Munch. Med. Wschr., 1971, 113, 1149-1153
 100. Stittelaar K. J. et al., J. Virol., 2000, 74 (9), 4236-4243 ;
 15 101. Sutter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 10847-10851
 102. Sutter G. et al., 1994, Vaccine, 12 (11), 1032-1040
 103. Taylor et al. Vaccine. 6: 497-503, 1988a
 104. Taylor et al. Vaccine. 6: 504-508, 1988b
 105. Taylor J. et al., Vaccine, 1988, 6, 504-508
 20 106. Thompson JD, Higgins DG and Gibson TJ, "ClusterW: improving the sensitivity of progressive multiple
 sequence alignment through sequence weighing, positions-specific gap penalties and weight matrix choice," Nucleic
 Acid Res., 22:4673-480, 1994
 107. Titus and Ribeiro, Parasitol Today 6:157-159, 1990
 108. Tsvetkov T et al., Cryobiology 1983, 20(3): 318-23
 25 109. Vaccine Design, The subunit and adjuvant approach", Pharmaceutical Biotechnology, vol. 6, Edited by Michael
 F. Powell and Mark J. Newman, 1995, Plenum Press New York
 110. Valenzuela et al., J. Exp. Med. 194:331-42, 2001
 111. Van der Zee R. et al., Eur. J. Immunol., 1989, 19 (1), 43-47
 112. van Ooyen et al., Science, 1979, 206, 337-344
 30 113. Verne A., Virology- 167:56 71, 1988
 114. Vialard et al., J. Virol. 64:37-50, 1990
 115. VICAL Inc.; Luke C. et al., Journal of Infectious Diseases, 1997, 175, 91-97
 116. Von Heijne (1986), Nucleic Acid Research, 14; 4683-4691
 117. Ward C K et al., Infect. Imm. 1998, 66(7): 3326-36
 35 118. Wilbur and Lipman, 1983 PNAS USA 80:726
 119. Wolff E et al., Cryobiology 1990, 27(5): 569-75
 120. Y. Kajimoto et al. Mol. Endocrinol. 1989, 3(12), 1907-1913
 121. Zurbriggen R et al., Expert Rev Vaccines, 2003, 2(2): 295-304

40 LISTADO DE SECUENCIAS

- 110> Merial Limited
 THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA AS
 REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH AND
 45 HUMAN SERVICES
 Fischer, Laurent
 Valenzuela, Jesus
- <120> Vacuna contra la Leishmania utilizando inmunógenos salivares de la
 50 mosca de la arena
- <130> MER 08-111PCT
- <150> 61/051,635
 55 <151> 2008-05-08
- <150> 61/101,345
 <151> 2008-09-30
- 60 <160> 94
- <170> PatentIn version 3.5

ES 2 760 004 T3

<210> 1
 <211> 301
 <212> PRT
 5 <213> Lutzomyia longipalpis
 <400> 1
 Met Asn Ser Ile Asn Phe Leu Ser Ile Val Gly Leu Ile Ser Phe Gly
 1 5 10 15
 Phe Ile Val Ala Val Lys Cys Asp Gly Asp Glu Tyr Phe Ile Gly Lys
 10 20 25 30
 Tyr Lys Glu Lys Asp Glu Thr Leu Phe Phe Ala Ser Tyr Gly Leu Lys
 35 40 45
 Arg Asp Pro Cys Gln Ile Val Leu Gly Tyr Lys Cys Ser Asn Asn Gln
 50 55 60
 15 Thr His Phe Val Leu Asn Phe Lys Thr Asn Lys Lys Ser Cys Ile Ser
 65 70 75 80
 Ala Ile Lys Leu Thr Ser Tyr Pro Lys Ile Asn Gln Asn Ser Asp Leu
 85 90 95
 Thr Lys Asn Leu Tyr Cys Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Asp Asn Cys
 100 105 110
 Lys Leu Val Phe Lys Lys Arg Lys Arg Gln Ile Ala Ala Asn Ile Glu
 115 120 125
 Ile Tyr Gly Ile Pro Ala Lys Lys Cys Ser Phe Lys Asp Arg Tyr Ile
 130 135 140
 25 Gly Ala Asp Pro Leu His Val Asp Ser Tyr Gly Leu Pro Tyr Gln Phe
 145 150 155 160
 Asp Gln Glu His Gly Trp Asn Val Glu Arg Tyr Asn Ile Phe Lys Asp
 165 170 175
 Thr Arg Phe Ser Thr Glu Val Phe Tyr His Lys Asn Gly Leu Phe Asn
 180 185 190
 30 Thr Gln Ile Thr Tyr Leu Ala Glu Asp Ser Phe Ser Glu Ala Arg
 195 200 205
 Glu Ile Thr Ala Lys Asp Ile Lys Lys Lys Phe Ser Ile Ile Leu Pro
 210 215 220
 35 Asn Glu Glu Tyr Lys Arg Ile Ser Phe Leu Asp Val Tyr Trp Phe Gln
 225 230 235 240
 Glu Thr Met Arg Lys Lys Pro Lys Tyr Pro Tyr Ile His Tyr Asn Gly
 245 250 255
 Glu Cys Ser Asn Glu Asn Lys Thr Cys Glu Leu Val Phe Asp Thr Asp
 260 265 270
 40 Glu Leu Met Thr Tyr Ala Leu Val Lys Val Phe Thr Asn Pro Glu Ser
 275 280 285
 Asp Gly Ser Arg Leu Lys Glu Glu Asp Leu Gly Arg Gly
 290 295 300
 45

<210> 2
 <211> 906
 <212> ADN
 50 <213> Lutzomyia longipalpis
 <400> 2
 atgaattcga ttaatttcct atcaatagtt ggtttaatca gttttggatt cattgttgca 60
 gtaaagtgtg atgggtgatga atatttcatt ggaaaataca aagaaaaaga tgagacactg 120
 ttttttgcaa gctacggcct aaagagggat ccttgccaaa ttgtcttagg ctacaaaatgc 180
 55 tcaaacaatc aaaccactt tgtgcttaat tttaaaacca ataagaaatc ctgcatatca 240
 gcaattaagc tgacttctta cccaaaaatc aatcaaaaact cggatttaac taaaaatctc 300
 tactgccaaa ctggaggaat aggaacagat aactgcaaac ttgtcttcaa gaaacgtaaa 360
 agacaaatag cagctaatat tgaaatctac ggcattccag cgaagaaatg ttccttcaag 420
 gatcgttaca ttggagctga tccactccac gtcgattcct atgggcttcc gtatcagttt 480
 60 gatcaggaac atgggatggaa tgtggaacga tataacattt tcaaagacac aagattttcc 540

ES 2 760 004 T3

```

acagaagttt tctaccacaa aaatggttta tttaacaccc aaataactta tttggctgaa      600
gaagattcct tctctgaagc tcgagagatt actgcgaagg atattaagaa gaagttttca      660
attatthttgc ccaatgaaga gtataagagg attagtttct tggacgttta ttggttccag      720
gagactatgc gaaaaaagcc taaatatccc tacattcact acaatggaga atgcagcaat      780
5  gagaataaaa cttgtgaact tgtctttgac accgatgaac taatgaccta cgcccttggt      840
aaagtcttta ctaatcctga gagtgatgga tctaggctca aagaagagga tttgggaaga      900
ggataa                                          906

<210> 3
10 <211> 278
    <212> PRT
    <213> Lutzomyia longipalpis
    <400> 3
Asp Gly Asp Glu Tyr Phe Ile Gly Lys Tyr Lys Glu Lys Asp Glu Thr
15 1          5          10          15
Leu Phe Phe Ala Ser Tyr Gly Leu Lys Arg Asp Pro Cys Gln Ile Val
    20          25          30
Leu Gly Tyr Lys Cys Ser Asn Asn Gln Thr His Phe Val Leu Asn Phe
    35          40          45
20 Lys Thr Asn Lys Lys Ser Cys Ile Ser Ala Ile Lys Leu Thr Ser Tyr
    50          55          60
Pro Lys Ile Asn Gln Asn Ser Asp Leu Thr Lys Asn Leu Tyr Cys Gln
65          70          75          80
Thr Gly Gly Ile Gly Thr Asp Asn Cys Lys Leu Val Phe Lys Lys Arg
25          85          90          95
Lys Arg Gln Ile Ala Ala Asn Ile Glu Ile Tyr Gly Ile Pro Ala Lys
    100          105          110
Lys Cys Ser Phe Lys Asp Arg Tyr Ile Gly Ala Asp Pro Leu His Val
    115          120          125
30 Asp Ser Tyr Gly Leu Pro Tyr Gln Phe Asp Gln Glu His Gly Trp Asn
    130          135          140
Val Glu Arg Tyr Asn Ile Phe Lys Asp Thr Arg Phe Ser Thr Glu Val
145          150          155          160
Phe Tyr His Lys Asn Gly Leu Phe Asn Thr Gln Ile Thr Tyr Leu Ala
35          165          170          175
Glu Glu Asp Ser Phe Ser Glu Ala Arg Glu Ile Thr Ala Lys Asp Ile
    180          185          190
Lys Lys Lys Phe Ser Ile Ile Leu Pro Asn Glu Glu Tyr Lys Arg Ile
    195          200          205
40 Ser Phe Leu Asp Val Tyr Trp Phe Gln Glu Thr Met Arg Lys Lys Pro
    210          215          220
Lys Tyr Pro Tyr Ile His Tyr Asn Gly Glu Cys Ser Asn Glu Asn Lys
225          230          235          240
Thr Cys Glu Leu Val Phe Asp Thr Asp Glu Leu Met Thr Tyr Ala Leu
45          245          250          255
Val Lys Val Phe Thr Asn Pro Glu Ser Asp Gly Ser Arg Leu Lys Glu
    260          265          270
Glu Asp Leu Gly Arg Gly
    275

50
<210> 4
<211> 837
<212> ADN
<213> Lutzomyia longipalpis
55 <400> 4
gatggtgatg aatatttcat tggaaaatac aaagaaaaag atgagacact gttttttgca      60
agctacggcc taaagagggg tccttgccaa attgtcttag gctacaaatg ctcaaacaat      120
caaaccctact ttgtgcttaa ttttaaaacc aataagaaat cctgcataatc agcaattaag      180
ctgacttctt acccaaaaat caatcaaaac tcggatttaa ctaaaaatct ctactgccaa      240
60 actggaggaa taggaacaga taactgcaaa cttgtcttca agaaacgtaa aagacaaaata      300

```

ES 2 760 004 T3

```

gcagctaata ttgaaatcta cggcattcca gcgaagaaat gttccttcaa ggatcgttac      360
attggagctg atccactcca cgtcgattcc tatgggcttc cgtatcagtt tgatcaggaa      420
catggatgga atgtggaacg atataacatt ttcaaagaca caagattttc cacagaagtt      480
ttctaccaca aaaatggttt atttaacacc caaataactt atttggctga agaagattcc      540
5 ttctctgaag ctcgagagat tactgccaag gatattaaga agaagttttc aattattttg      600
cccaatgaag agtataagag gattagtttc ttggacgttt attggttcca ggagactatg      660
cgaaaaaagc ctaaatatcc ctacattcac tacaatggag aatgcagcaa tgagaataaa      720
acttgtgaac ttgtctttga caccgatgaa ctaatgacct acgcccttgt taaagtcttt      780
actaatcctg agagtgatgg atctaggctc aaagaagagg atttgggaag aggataa      837

10
<210> 5
<211> 412
<212> PRT
<213> Lutzomyia longipalpis
15 <400> 5
Met Arg Phe Phe Phe Val Phe Leu Ala Ile Val Leu Phe Gln Gly Ile
1 5 10 15
His Gly Ala Tyr Val Glu Ile Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Thr Phe
20 20 25 30
Asp Gly Leu Asp Thr Asp Asp Tyr Asn Pro Lys Phe Asn Ile Pro Thr
20 35 40 45
Gly Leu Ala Val Asp Pro Glu Gly Tyr Arg Leu Phe Ile Ala Ile Pro
50 55 60
Arg Arg Lys Pro Lys Val Pro Tyr Thr Val Ala Glu Leu Asn Met Val
25 65 70 75 80
Met Asn Pro Gly Phe Pro Val Glu Arg Ala Pro Ser Phe Glu Lys Phe
85 90 95
Lys Lys Phe Asn Gly Glu Gly Lys Lys Asp Leu Val Asn Val Tyr Gln
100 105 110
30 Pro Val Ile Asp Asp Cys Arg Arg Leu Trp Val Leu Asp Ile Gly Lys
115 120 125
Val Glu Tyr Thr Gly Gly Asp Ala Asp Gln Tyr Pro Lys Gly Lys Pro
130 135 140
Thr Leu Ile Ala Tyr Asp Leu Lys Lys Asp His Thr Pro Glu Ile His
35 145 150 155 160
Arg Phe Glu Ile Pro Asp Asp Leu Tyr Ser Ser Gln Val Glu Phe Gly
165 170 175
Gly Phe Ala Val Asp Val Val Asn Thr Lys Gly Asp Cys Thr Glu Ser
180 185 190
40 Phe Val Tyr Leu Thr Asn Phe Lys Asp Asn Ser Leu Ile Val Tyr Asp
195 200 205
Glu Thr Gln Lys Lys Ala Trp Lys Phe Thr Asp Lys Thr Phe Glu Ala
210 215 220
Asp Lys Glu Ser Thr Phe Ser Tyr Ser Gly Glu Glu Gln Met Lys Tyr
45 225 230 235 240
Lys Val Gly Leu Phe Gly Ile Ala Leu Gly Asp Arg Asp Glu Met Gly
245 250 255
His Arg Pro Ala Cys Tyr Ile Ala Gly Ser Ser Thr Lys Val Tyr Ser
260 265 270
50 Val Asn Thr Lys Glu Leu Lys Thr Glu Asn Gly Gln Leu Asn Pro Gln
275 280 285
Leu His Gly Asp Arg Gly Lys Tyr Thr Asp Ala Ile Ala Leu Ala Tyr
290 295 300
Asp Pro Glu His Lys Val Leu Tyr Phe Ala Glu Ser Asp Ser Arg Gln
55 305 310 315 320
Val Ser Cys Trp Asn Val Asn Met Glu Leu Lys Pro Asp Asn Thr Asp
325 330 335
Val Ile Phe Ser Ser Ala Arg Phe Thr Phe Gly Thr Asp Ile Leu Val
340 345 350
60 Asp Ser Lys Gly Met Leu Trp Ile Met Ala Asn Gly His Pro Pro Val

```


ES 2 760 004 T3

Ala Val Asp Val Val Asn Thr Lys Gly Asp Cys Thr Glu Ser Phe Val
 165 170 175
 Tyr Leu Thr Asn Phe Lys Asp Asn Ser Leu Ile Val Tyr Asp Glu Thr
 180 185 190
 5 Gln Lys Lys Ala Trp Lys Phe Thr Asp Lys Thr Phe Glu Ala Asp Lys
 195 200 205
 Glu Ser Thr Phe Ser Tyr Ser Gly Glu Glu Gln Met Lys Tyr Lys Val
 210 215 220
 Gly Leu Phe Gly Ile Ala Leu Gly Asp Arg Asp Glu Met Gly His Arg
 10 225 230 235 240
 Pro Ala Cys Tyr Ile Ala Gly Ser Ser Thr Lys Val Tyr Ser Val Asn
 245 250 255
 Thr Lys Glu Leu Lys Thr Glu Asn Gly Gln Leu Asn Pro Gln Leu His
 260 265 270
 15 Gly Asp Arg Gly Lys Tyr Thr Asp Ala Ile Ala Leu Ala Tyr Asp Pro
 275 280 285
 Glu His Lys Val Leu Tyr Phe Ala Glu Ser Asp Ser Arg Gln Val Ser
 290 295 300
 Cys Trp Asn Val Asn Met Glu Leu Lys Pro Asp Asn Thr Asp Val Ile
 20 305 310 315 320
 Phe Ser Ser Ala Arg Phe Thr Phe Gly Thr Asp Ile Leu Val Asp Ser
 325 330 335
 Lys Gly Met Leu Trp Ile Met Ala Asn Gly His Pro Pro Val Glu Asp
 340 345 350
 25 Gln Glu Lys Ile Trp Lys Met Arg Phe Val Asn Arg Lys Ile Arg Ile
 355 360 365
 Met Lys Val Asp Thr Glu Arg Val Phe Lys Tyr Ser Arg Cys Asn Pro
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Pro Pro Lys Glu Ile Glu Val
 30 385 390

<210> 8
 <211> 1185
 <212> ADN

35 <213> *Lutzomyia longipalpis*
 <400> 8

gcttatgtgg aaataggata ttctctgaga aatattacat tcgatggatt ggatacagat 60
 gactacaatc caaagttcaa cattccaacg ggtttggcag ttgatcccga aggatatagg 120
 ctcttcatag ccatcccaag gagaaagcca aaggttccct aactgtggc tgaactgaat 180
 40 atggtcatga atccccgatt tcccgtcgag agagctccga gctttgagaa attcaaaaaa 240
 ttcaatggcg agggcaaaaa ggatcttggt aatgtgtatc agccagtcac tgatgattgt 300
 cgctcgtcttt ggggtgcttga cattgggaag gtggaataca ccggtggtga tgctgatcaa 360
 tatcccaaag gaaagcctac cctaattgcc tacgacctca agaaggatca tactccggaa 420
 attcatcgat ttgaaattcc agacgatctc tatagctcac aagttgaatt tgggtggattt 480
 45 gccgttgatg ttgttaaacac gaaaggagac tgtacggagt catttgtcta cctgaccaat 540
 ttcaaggata actctctaat tgtctacgat gagacacaaa agaaagcttg gaaattcaca 600
 gataaaaacat ttgaagctga taaggaatcc acgttctcct actcgggaga ggaacaaatg 660
 aagtacaaaag tcggctcttt tgggatagct ctgggtgata gggatgaaat ggggcatcgt 720
 cctgcctgct acatcgctgg gagtagcacc aaagtctaca gtgtaaacac taaagaactc 780
 50 aaaacagaga atgggtcagtt aaatcctcag cttcacggtg atcgtggaaa gtacacagat 840
 gcaattgccc tagcctacga tcctgagcat aaagtcctct actttgctga atccgacagc 900
 aggcaggtgt cctggtggaa tgtaaatatg gagctaaaac cagacaatac ggatgtgatc 960
 ttctctagtg cccgttttac ttttggaaac gatattttgg ttgatagcaa gggaaatgctg 1020
 tggataatgg ctaatggaca tccaccagta gaggatcaag agaagatttg gaagatgaga 1080
 55 ttcgtaaacc ggaagatccg tattatgaaa gtggatacgg aacgtgtttt caaatattca 1140
 cgctgcaatc caaattataa gccccaaaag gaaattgaag tttga 1185

<210> 9
 <211> 6247
 60 <212> ADN

ES 2 760 004 T3

<213> artificial

<220>

<223> secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pVR2001 LJM17

<400> 9

5	aagggatcca	gatctgctgt	gccttctagt	tgccagccat	ctgttgtttg	cccctcccc	60
	gtgccttcct	tgaccctgga	aggtgccact	cccactgtcc	tttcctaata	aaatgaggaa	120
	attgcatcgc	attgtctgag	taggtgtcat	tctattctgg	ggggtggggg	ggggcagcac	180
	agcaaggggg	aggattggga	agacaatagc	aggcatgctg	gggatgcggt	gggctctatg	240
	ggtaccagg	tgctgaagaa	ttgacccggt	tctctctggg	ccagaaagaa	gcaggcacat	300
10	ccccttctct	gtgacacacc	ctgtccacgc	ccctggttct	tagttccagc	cccactcata	360
	ggacactcat	agctcaggag	ggctccgcct	tcaatcccac	ccgctaaagt	acttggagcg	420
	gtctctccct	ccctcatcag	cccaccaaac	caaacctagc	ctccaagagt	gggaagaaaat	480
	taaagcaaga	taggctatta	agtgcagagg	gagagaaaat	gcctccaaca	tgtgaggaag	540
	taatgagaga	aatcatagaa	tttcttccgc	ttcctcgctc	actgactcgc	tgcgctcggg	600
15	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacggg	tatccacaga	660
	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaagg	cagcaaaagg	ccaggaaccg	720
	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggtccgc	cccctgacg	agcatcacia	780
	aaatcgacgc	tcaagtcaga	gggggcgaaa	cccgcacagg	ctataaagat	accaggcgtt	840
	tccccctgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tgttccgacc	ctgccgctta	ccggatacct	900
20	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcaa	tgctcacgct	gtaggatatct	960
	cagttcggtg	taggtcgttc	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaacccc	ccgttcagcc	1020
	cgaccgctgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagctc	aaccggtaa	gacacgactt	1080
	atcgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	gcgaggtatg	taggcggtgc	1140
	tacagagttc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggctacact	agaaggacag	tatttggtat	1200
25	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagagtt	ggtagctctt	gatccggcaa	1260
	acaaccacc	gctggtagcg	gtgggttttt	tgtttgcaag	cagcagatta	cgcgcaaaaa	1320
	aaaaggatct	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	tctgacgctc	agtggaacga	1380
	aaactcacgt	taagggattt	tggtcatgag	attatcaaaa	aggatcttca	cctagatcct	1440
	tttaaattaa	aaatgaagtt	ttaaatcaat	ctaaagtata	tatgagtaaa	cttgggtctga	1500
30	cagttacca	tgcttaatca	gtgagggacc	tatctcagcg	atctgtctat	ttcgttcac	1560
	catagttgcc	tgactccggg	gggggggggg	gctgaggtct	gcctcgtgaa	gaaggtggtg	1620
	ctgactcata	ccaggcctga	atcgccccat	catccagcca	gaaagtgagg	gagccacggg	1680
	tgatgagagc	tttgttgtag	gtggaccagt	tgggtatttt	gaacttttgc	tttgccacgg	1740
	aacggctctg	gttgcgggga	agatgcgtga	tactctcctt	caactcagca	aaagtctgat	1800
35	ttattcaaca	aagccgcggt	cccgtcaagt	cagcgtaatg	ctctgccagt	gttacaacca	1860
	attaaccaat	tctgattaga	aaaactcatc	gagcatcaaa	tgaaactgca	atattattcat	1920
	atcaggatta	tcaataccat	atTTTTGAAA	aagccgtttc	tgtaatgaag	gagaaaactc	1980
	accgaggcag	ttccatagga	tggcaagatc	ctggatctcg	tctgcgattc	cgactcgtcc	2040
	aacatcaata	caacctatta	atTTCCCTC	gtcaaaaata	aggttatcaa	gtgagaaatc	2100
40	accatgagtg	acgactgaat	ccggtgagaa	tggcaaaagc	ttatgcattt	ctttccagac	2160
	ttgttcaaca	ggccagccat	tacgctcgtc	atcaaaatca	ctcgcatcaa	ccaaccggtt	2220
	attcattcgt	gattgcgctt	gagcgagacg	aaatacgcga	tgcgtgttaa	aaggacaatt	2280
	acaaacagga	atcgaatgca	accggcgcag	gaacactgcc	agcgcatcaa	caatattttc	2340
	acctgaatca	ggatattctt	ctaatacctg	gaatgctggt	ttcccgggga	tgcgagtggg	2400
45	gagtaaccat	gcatcatcag	gagtacggat	aaaatgcttg	atggtcggaa	gaggcataaa	2460
	ttccgctcagc	cagtttagtc	tgaccatctc	atctgtaaca	tcattggcaa	cgctaccttt	2520
	gccatgtttc	agaaacaact	ctggcgcctc	gggcttccca	tacaatcgat	agattgtcgc	2580
	acctgattgc	ccgacattat	cgcgagccca	tttataccca	tataaatcag	catccatggt	2640
	ggaatttaat	cgcggcctcg	agcaagacgt	ttcccggtga	atatggctca	taacaccctt	2700
50	tgtattactg	tttatgtaag	cagacagttt	tattgttcat	gatgatatat	ttttattctg	2760
	tgcaatgtaa	catcagagat	tttgagacac	aacgtggctt	tcccccccc	ccattatttg	2820
	aagcatttat	cagggttatt	gtctcatgag	cggatacata	tttgaatgta	tttagaaaaa	2880
	taaacaata	ggggttccgc	gcacatttcc	ccgaaaagtg	ccacctgacg	tctaagaaac	2940
	cattattatc	atgacattaa	cctataaaaa	taggcgtatc	acgaggccct	ttcgtctcgc	3000
55	gcgtttcggg	gatgacgggtg	aaaacctctg	acacatgcag	ctcccggaga	cggtcacagc	3060
	ttgtctgtaa	gcggatgccg	ggagcagaca	agcccgtcag	ggcgcgtcag	cggggtgttg	3120
	cgggtgtcgg	ggctggctta	actatgcggc	atcagagcag	attgtactga	gagtgacca	3180
	tatgcgggtg	gaaataccgc	acagatgcgt	aaggagaaaa	taccgcatca	gattggctat	3240
	tggccattgc	atacgttgta	tccatatcat	aatatgtaca	tttatattgg	ctcatgtcca	3300
60	acattaccgc	catgttgaca	ttgattattg	actagttatt	aatagtaatc	aattaccggg	3360

ES 2 760 004 T3

	tcattagttc	atagcccata	tatggagttc	cgcgttacat	aacttacggt	aaatggcccc	3420	
	cctggctgac	cgcccaacga	cccccgcca	ttgacgtcaa	taatgacgta	tgttcccata	3480	
	gtaacgccaa	tagggacttt	ccattgacgt	caatgggtgg	agtatttacg	gtaaactgcc	3540	
	cacttggcag	tacatcaagt	gtatcatatg	ccaagtacgc	cccctattga	cgtcaatgac	3600	
5	ggtaaattggc	ccgcctggca	ttatgcccag	tacatgacct	tatgggactt	tcctacttgg	3660	
	cagtacatct	acgtattagt	catcgctatt	accatggtga	tgcggttttg	gcagtacatc	3720	
	aatgggctgt	gatagcgggt	tgactcacgg	ggatttccaa	gtctccacc	cattgacgtc	3780	
	aatgggagtt	tgttttggca	ccaaaatcaa	cgggactttc	caaatgtcg	taacaactcc	3840	
	gccccattga	cgcaaatggg	cggtaggcgt	gtacgggtgg	aggctctatat	aagcagagct	3900	
10	cgtttagtga	accgtcagat	cgccctggaga	cgccatccac	gctgttttga	cctccataga	3960	
	agacaccggg	accgatccag	cctccgcggc	cgggaacggt	gcattggaac	gcggattccc	4020	
	cgtgccaaaga	gtgacgtaag	taccgcctat	agagtctata	ggcccacccc	cttggcttct	4080	
	tatgcatgct	atactgtttt	tggcttgggg	tctatacacc	cccgtttcct	catgttatag	4140	
	gtgatgggat	agcttagcct	ataggtgtgg	gttattgacc	attattgacc	actcccctat	4200	
15	tggtgacgat	actttccatt	actaatccat	aacatggctc	tttgccacaa	ctctctttat	4260	
	tggtctatag	ccaatacatg	gtccttcaga	gactgacacg	gactctgtat	ttttacagga	4320	
	tggggtctca	tttattattt	acaaattcac	atatacaaca	ccaccgtccc	cagtggccgc	4380	
	agtttttatt	aaacataacg	tgggatctcc	acgcgaatct	cgggtacgtg	ttccggacat	4440	
	gggtcttct	ccggtagcgg	cggagcttct	acatccgagc	cctgctccca	tgctccagc	4500	
20	gactcatggt	cgctcggcag	ctccttgctc	ctaacagtgg	aggccagact	taggcacagc	4560	
	acgatgccc	ccaccaccag	tgtgcccac	aaggccgtgg	cggtagggta	tgtgtctgaa	4620	
	aatgagctcg	gggagcgggc	ttgcaccgct	gacgcatttg	gaagacttaa	ggcagcggca	4680	
	gaagaagatg	caggcagctg	agttgttgtg	ttctgataag	agtcagaggt	aactcccgtt	4740	
	gcggtgctgt	taacgggtgga	gggcagtgtg	gtctgagcag	tactcgttgc	tgccgcgcgc	4800	
25	gccaccagac	ataatagctg	acagactaac	agactgttcc	tttccatggg	tcttttctca	4860	
	cgtcaccgct	gtcgaccaga	gctgagatcc	tacaggagtc	cagggctgga	gagaaaacct	4920	
	ctgcgaggaa	aggggaaggag	caagccgtga	athtaagggg	cgctgtgaag	caatcatgga	4980	
	tgcaatgaag	agagggctct	gctgtgtgct	gctgctgtgt	ggagcagtct	tcgtttcggc	5040	
	cagcggtagc	ggatccaccc	ttgcttatgt	ggaaatagga	tattctctga	gaaatattac	5100	
30	attcgatgga	ttggatacag	atgactacaa	tccaaagtcc	aacattccaa	cgggtttggc	5160	
	agttgatccc	gaaggatata	ggctcttcat	agccatccca	aggagaaagc	caaaggttcc	5220	
	ctacactgtg	gctgaactga	atatggtcat	gaatcccgga	tttccgctcg	agagagctcc	5280	
	gagctttgag	aaattcaaaa	aattcaatgg	cgagggcaaa	aaggatcttg	ttaatgtgta	5340	
	tcagccagtc	attgatgatt	gtcgtcgtct	ttgggtgctt	gacattggga	aggtggaata	5400	
35	caccggtggt	gatgctgatc	aatatcccaa	aggaaagcct	accctaattg	cctacgacct	5460	
	caagaaggat	catactccgg	aaattcatcg	athtgaaatt	ccagacgatc	tctatagctc	5520	
	acaagttgaa	tttgggtggat	ttgcccgttg	tgttgtaaac	acgaaaggag	actgtacgga	5580	
	gtcatttgtc	tacctgacca	athtcaagga	taactctcta	attgtctacg	atgagacaca	5640	
	aaagaaagct	tggaaattca	cagataaaa	athtgaagct	gataaggaat	ccacgttctc	5700	
40	ctactcggga	gaggaacaaa	tgaagtacaa	agtcggtctt	tttgggatag	ctctgggtga	5760	
	tagggatgaa	atggggcatc	gtcctgcctg	ctacatcgct	gggagtagca	caaagtcta	5820	
	cagtgttaac	actaaagaac	tcaaaacaga	gaatggctcag	ttaaactctc	agcttcacgg	5880	
	tgatcgtgga	aagtacacag	atgcaattgc	cctagcctac	gatcctgagc	ataaagtctc	5940	
	ctactttgct	gaatccgaca	gcaggcaggt	gtcctgttgg	aatgtaaata	tggagctaaa	6000	
45	accagacaat	acggatgtga	tcttctctag	tgcccgtttt	acttttggaa	cggatatttt	6060	
	ggttgatagc	aagggaatgc	tgtggataat	ggctaattgga	catccaccag	tagaggatca	6120	
	agagaagatt	tggaagatga	gattcgtaaa	ccggaagatc	cgtattatga	aagtggatac	6180	
	ggaacgtggt	ttcaaatatt	cacgctgcaa	tccaaattat	aagcccccaa	aggaaattga	6240	
	agtttga						6247	
50	<210>	10						
	<211>	5899						
	<212>	ADN						
	<213>	artificial						
55	<220>							
	<223>	secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pVR2001 LJL143						
	<400>	10						
	aagggatcca	gatctgctgt	gccttctagt	tgccagccat	ctgttgtttg	cccctcccc	60	
	gtgccttct	tgaccctgga	aggtgccact	cccactgtcc	tttccctaata	aaatgaggaa	120	
60	attgcatcgc	attgtctgag	taggtgtcat	tctattctgg	ggggtgggg	ggggcagcac	180	

ES 2 760 004 T3

	agcaaggggg	aggattggga	agacaatagc	aggcatgctg	gggatgcggt	gggctctatg	240
	ggtaccagg	tgctgaagaa	ttgaccgggt	tctctctggg	ccagaaagaa	gcaggcacat	300
	ccccttctct	gtgacacacc	ctgtccacgc	ccctggttct	tagttccagc	cccactcata	360
	ggacactcat	agctcaggag	ggctccgcct	tcaatcccac	ccgctaaagt	acttggagcg	420
5	gtctctccct	ccctcatcag	cccaccaaac	caaacctagc	ctccaagagt	gggaagaaat	480
	taaagcaaga	taggctatta	agtgcagagg	gagagaaaat	gcctccaaca	tgtgaggaag	540
	taatgagaga	aatcatagaa	tttcttccgc	ttctctgctc	actgactcgc	tgcgctcggg	600
	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacggg	tatccacaga	660
	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	cagcaaaagg	ccaggaaccg	720
10	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	ccccctgacg	agcatcacaa	780
	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgcacagga	ctataaagat	accaggcggt	840
	tccccctgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tgttccgacc	ctgccgctta	ccggatacct	900
	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcaa	tgctcacgct	gtaggatatct	960
	cagttcggtg	taggtcgttc	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaacccc	ccgttcagcc	1020
15	cgaccgctgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtcc	aaccgggtaa	gacacgactt	1080
	atcgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	gcgaggtatg	taggcggtgc	1140
	tacagagttc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggctacact	agaaggacag	tatttgggat	1200
	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaagaggtt	ggtagctctt	gatccggcaa	1260
	acaaaccacc	gctggtagcg	gtggtttttt	tgtttgcaag	cagcagatta	cgcgcagaaa	1320
20	aaaaggatct	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	tctgacgctc	agtggaacga	1380
	aaactcacgt	taagggattt	tggatcatgag	attatcaaaa	aggatcttca	cctagatcct	1440
	tttaaattaa	aaatgaagtt	ttaaatacaat	ctaaagtata	tatgagtaaa	cttgggtctga	1500
	cagttacca	tgcttaatca	gtgaggcacc	tatctcagcg	atctgtctat	ttcgttcatc	1560
	catagttgcc	tgactccggg	gggggggggg	gctgaggtct	gcctcgtgaa	gaaggtggtg	1620
25	ctgactcata	ccaggcctga	atcgccccat	catccagcca	gaaagtgagg	gagccacggg	1680
	tgatgagagc	tttgtttag	gtggaccagt	tgggtatctt	gaacttttgc	tttgccacgg	1740
	aacggctctg	gttgtcggga	agatgcgtga	tctgatcctt	caactcagca	aaagttcgat	1800
	ttattcaaca	aagccgcctg	cccgtcaagt	cagcgtaatg	ctctgccagt	gttacaacca	1860
	attaaccaat	tctgattaga	aaaactcatc	gagcatcaaa	tgaaactgca	atztatcat	1920
30	atcaggatta	tcaataccat	atTTTTGAAA	aagccgtttc	tgtaatgaag	gagaaaaactc	1980
	accgaggcag	ttccatagga	tggcaagatc	ctggatcggg	tctgcgattc	cgactcgtcc	2040
	aacatcaata	caacctatta	atTTCCCTC	gtcaaaaata	aggttatcaa	gtgagaaatc	2100
	accatgagtg	acgactgaat	ccggtgagaa	tggcaaaaagc	ttatgcattt	ctttccagac	2160
	ttgttcaaca	ggccagccat	tacgctcgtc	atcaaaatca	ctcgcatcaa	ccaaaccggt	2220
35	attcattcgt	gattgcgctt	gagcgagacg	aaatacgcga	tcgctgttaa	aaggacaatt	2280
	acaaacagga	atcgaatgca	accggcgcag	gaacactgcc	agcgcatcaa	caatatTTTC	2340
	acctgaatca	ggatattctt	ctaatacctg	gaatgctggt	ttccccgggga	tcgcagtggt	2400
	gagtaaccat	gcatcatcag	gagtaaggat	aaaatgcttg	atggtcggaa	gaggcataaaa	2460
	ttccgctcagc	cagtttagtc	tgaccatctc	atctgtaaca	tcattggcaa	cgctaccttt	2520
40	gccatgtttc	agaaacaact	ctggcgcatc	gggcttccca	tacaatcgat	agattgtcgc	2580
	acctgattgc	ccgacattat	cgcgagccca	tttataccca	tataaatcag	catccatggt	2640
	ggaatttaat	cgcgccctcg	agcaagacgt	ttcccgttga	atatggctca	taacaccctt	2700
	tgtattactg	tttatgtaag	cagacagttt	tattgttcat	gatgatatat	ttttatcttg	2760
	tgcaatgtaa	catcagagat	tttgagacac	aacgtggctt	tcccccccc	cccattattg	2820
45	aagcatttat	cagggttatt	gtctcatgag	cggatacata	tttgaatgta	tttagaaaaa	2880
	taaacaaata	ggggttccgc	gcacatttcc	ccgaaaagtg	ccacctgacg	tctaagaaaac	2940
	cattattatc	atgacattaa	cctataaaaa	taggcgtatc	acgaggccct	ttcgtctcgc	3000
	gcgtttcggg	gatgacgggtg	aaaacctctg	acacatgcag	ctcccggaga	cggtcacagc	3060
	ttgtctgtaa	gcggatgccg	ggagcagaca	agcccgctcag	ggcgcgtcag	cggtggttgg	3120
50	cgggtgctcg	ggctggctta	actatgcccg	atcacagcag	attgtactga	gagtgacca	3180
	tatggcgggtg	gaaataccgc	acagatgcgt	aaggagaaaa	taccgcatca	gattggctat	3240
	tggccattgc	atacgttgta	tccatatcat	aatatgtaca	tttatattgg	ctcatgtcca	3300
	acattaccgc	catgttgaca	ttgattattg	actagttatt	aatagtaatc	aattacgggg	3360
	tcattagttc	atagcccata	tatggagttc	cgcgttacat	aacttacggg	aaatggcccg	3420
55	cctggctgac	cgcccaacga	cccccgccca	ttgacgtcaa	taatgacgta	tgttcccata	3480
	gtaacgcca	tagggacttt	ccattgacgt	caatgggtgg	agtatTTACG	gtaaactgcc	3540
	cacttggcag	tacatcaagt	gtatcatatg	ccaagtacgc	cccctattga	cgtcaatgac	3600
	ggtaaattggc	ccgctgggca	ttatgcccag	tacatgacct	tatgggactt	tctacttgg	3660
	cagtacatct	acgtattagt	catcgtattt	accatgggtga	tgcggTTTTG	gcagtacatc	3720
60	aatgggcgtg	gatagcgggt	tgactcacgg	ggatttccaa	gtctccaccc	cattgacgctc	3780

ES 2 760 004 T3

aatgggagtt tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc caaaatgtcg taacaactcc 3840
gccccattga cgcaaattggg cggtaggcgt gtacgggtggg aggtctatat aagcagagct 3900
cgttttagtga accgctcagat cgcctggaga cgccatccac gctgttttga cctccataga 3960
agacaccggg accgatccag cctccgcggc cgggaacggg gcattggaac gcggattccc 4020
5 cgtgccaaaga gtgacgtaag taccgcctat agagtctata ggcccacccc cttggcttct 4080
tatgcatgct atactgtttt tggcttgggg tctatacacc cccgcttcct catgttatag 4140
gtgatgggat agcttagcct ataggtgtgg gttattgacc attattgacc actcccctat 4200
tggtgacgat actttccatt actaatccat aacatggctc tttgccacaa ctctctttat 4260
tggctatatg ccaatacact gtccttcaga gactgacacg gactctgtat ttttacagga 4320
10 tggggctctca tttattattht acaaattcac atatacaaca ccaccgtccc cagtgcccg 4380
agtttttatt aaacataacg tgggatctcc acgcgaatct cgggtacgtg ttccggacat 4440
gggctcttct ccggtagcgg cggagcttct acatccgagc cctgctccca tgcctccagc 4500
gactcatggg cgctcggcag ctcccttgcct ctaacagtgg aggccagact taggcacagc 4560
acgatgcccc ccaccaccag tgtgccgcac aaggccgtgg cggtagggta tgtgtctgaa 4620
15 aatgagctcg gggagcgggc ttgcaccgct gacgcatttg gaagacttaa ggcagcggca 4680
gaagaagatg caggcagctg agttgttgtg ttctgataag agtcagaggt aactcccgtt 4740
gcggtgctgt taacggtgga gggcagtgta gtctgagcag tactcgttgc tgcgcgcgc 4800
gccaccagac ataatagctg acagactaac agactgttcc tttccatggg tcttttctca 4860
cgtcaccgct gtcgaccaga gctgagatcc tacaggagtc cagggctgga gagaaaacct 4920
20 ctgcgaggaa aggggaaggag caagccgtga atttaagggg cgctgtgaag caatcatgga 4980
tgcaatgaag agagggctct gctgtgtgct gctgctgtgt ggagcagctc tcgtttcgcc 5040
cagcgggtacc ggatccaccc ttgatgggta tgaatatttc attggaaaat acaaagaaaa 5100
agatgagaca ctgttttttg caagctacgg cctaaagagg gatccttgcc aaattgtctt 5160
aggctacaaa tgctcaaaca atcaaaccct ctttgtgctt aattttaaaa ccaataagaa 5220
25 atcctgcata tcagcaatta agctgacttc ttacccaaaa atcaatcaaa actcggattt 5280
aactaaaaat ctctactgcc aaactggagg aataggaaca gataactgca aacttgtctt 5340
caagaaacgt aaaagacaaa tagcagctaa tattgaaatc tacggcattc cagcgaagaa 5400
atgttccttc aaggatcgtt acattggagc tgatccactc cacgtcgatt cctatgggct 5460
tccgtatcag tttgatcagg aacatggatg gaatgtggaa cgatataaca ttttcaaaga 5520
30 cacaagattt tccacagaag ttttctacca caaaaatggg ttatttaaca cccaaataac 5580
ttatttggct gaagaagatt ccttctctga agctcgagag attactgcga aggatattaa 5640
gaagaagttt tcaattattht tgcccaatga agagtataag aggattagtt tcttggacgt 5700
ttattggctc caggagacta tgcgaaaaaa gcctaaatat ccctacattc actacaatgg 5760
agaatgcagc aatgagaata aaacttgtga acttgtcttt gacaccgatg aactaatgac 5820
35 ctacgccctt gttaaagtct ttactaatcc tgagagtgat ggatctaggc tcaaagaaga 5880
ggatttggga agaggataa 5899

<210> 11

<211> 301

40 <212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 11

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

ES 2 760 004 T3

Gly Ala Asp Pro Leu His Val Asp Ser Tyr Gly Leu Ser Tyr Gln Phe
 145 150 155 160
 Asp Gln Glu His Gly Trp Asn Leu Glu Arg Asn Asn Ile Phe Lys Asp
 165 170 175
 5 Thr Arg Phe Ser Thr Glu Val Phe Tyr His Lys Asn Gly Leu Phe Asn
 180 185 190
 Thr Gln Ile Thr Tyr Leu Ala Glu Glu Asp Ser Phe Ser Glu Ala Arg
 195 200 205
 Glu Ile Thr Ala Lys Asp Ile Lys Lys Lys Phe Ser Ile Ile Leu Pro
 10 210 215 220
 Asn Glu Glu Tyr Lys Arg Ile Ser Phe Leu Asp Val Tyr Trp Phe Gln
 225 230 235 240
 Glu Thr Met Arg Lys Lys Pro Lys Tyr Pro Tyr Ile His Tyr Asn Gly
 245 250 255
 15 Glu Cys Ser Asn Glu Asn Lys Thr Cys Glu Leu Val Phe Asp Thr Asp
 260 265 270
 Glu Leu Met Thr Tyr Ala Leu Val Lys Val Phe Thr Asn Pro Glu Ser
 275 280 285
 Asp Gly Ser Arg Leu Lys Glu Glu Asp Leu Gly Arg Gly
 20 290 295 300

<210> 12
 <211> 906
 <212> ADN

25 <213> *Lutzomyia longipalpis*
 <400> 12

atgaattcga ttaatttcct atcaatagtt ggtttaatca gttttggatt cattgttgca 60
 gtaaagtgtg atggtgatga atatttcatt ggaaaataca aagaaaaaga tgagacactg 120
 ttttttgcaa gctacggcct aaagagggat ccttgccaga ttgtcttagg ctacaaatgc 180
 30 tcaaacaatc aaaccctact tgtgcttaat tttaaaacca ataagaaatc ctgcatatca 240
 gcaattaagc tgacttctta cccaaaaatc aatcaaaact cggatttaac tagaaatctc 300
 tactgccaag ctggaggaat aggaacagat aactgcaaac ttgtcttcaa gaaacgtaaa 360
 agacaaatag cagctaatat tgaaatctac ggcattccag cgaagaaatg ttccttcaag 420
 gatcgttaca ttggagctga tccactccac gtcgattcct atgggctttc gatacagttt 480
 35 gatcaggaac atggatggaa tttggaacga aataacattt tcaaagacac aagattttcc 540
 acagaagttt tctaccacaa aaatggttta tttaacaccc aaataactta tttggctgaa 600
 gaagattcct tctctgaagc tcgagagatt actgcgaagg atattaagaa gaagttttca 660
 attattttgc ccaatgaaga gtataagagg attagtttct tggacgttta ttggttccag 720
 gagactatgc gaaaaaagcc taaatatccc tacattcact acaatggaga atgcagcaat 780
 40 gagaataaaa cttgtgaact tgtctttgac accgatgaac taatgaccta cgcccttggt 840
 aaagtcttta ctaatcctga gagtgatgga tctaggctca aagaagagga tttgggaaga 900
 ggataa 906

<210> 13
 45 <211> 278
 <212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*
 <400> 13

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

ES 2 760 004 T3

Lys Arg Gln Ile Ala Ala Asn Ile Glu Ile Tyr Gly Ile Pro Ala Lys
 100 105 110
 Lys Cys Ser Phe Lys Asp Arg Tyr Ile Gly Ala Asp Pro Leu His Val
 115 120 125
 5 Asp Ser Tyr Gly Leu Ser Tyr Gln Phe Asp Gln Glu His Gly Trp Asn
 130 135 140
 Leu Glu Arg Asn Asn Ile Phe Lys Asp Thr Arg Phe Ser Thr Glu Val
 145 150 155 160
 Phe Tyr His Lys Asn Gly Leu Phe Asn Thr Gln Ile Thr Tyr Leu Ala
 10 165 170 175
 Glu Glu Asp Ser Phe Ser Glu Ala Arg Glu Ile Thr Ala Lys Asp Ile
 180 185 190
 Lys Lys Lys Phe Ser Ile Ile Leu Pro Asn Glu Glu Tyr Lys Arg Ile
 195 200 205
 15 Ser Phe Leu Asp Val Tyr Trp Phe Gln Glu Thr Met Arg Lys Lys Pro
 210 215 220
 Lys Tyr Pro Tyr Ile His Tyr Asn Gly Glu Cys Ser Asn Glu Asn Lys
 225 230 235 240
 Thr Cys Glu Leu Val Phe Asp Thr Asp Glu Leu Met Thr Tyr Ala Leu
 20 245 250 255
 Val Lys Val Phe Thr Asn Pro Glu Ser Asp Gly Ser Arg Leu Lys Glu
 260 265 270
 Glu Asp Leu Gly Arg Gly
 275

25
 <210> 14
 <211> 837
 <212> ADN
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

30 <400> 14
 gatggtgatg aatatttcat tggaaaatac aaagaaaag atgagacact gttttttgca 60
 agctacggcc taaagagga tccttgccag attgtcttag gctacaaatg ctcaaacaat 120
 caaacccact ttgtgcttaa ttttaaaacc aataagaaat cctgcataatc agcaattaag 180
 ctgacttctt acccaaaaat caatcaaaac tcggatttaa ctagaaatct ctactgccaa 240
 35 actggaggaa taggaacaga taactgcaaa cttgtcttca agaaacgtaa aagacaaata 300
 gcagctaata ttgaaatcta cggcattcca gcgaagaaat gttccttcaa ggatcgttac 360
 attggagctg atccactcca cgtcgattcc tatgggcttt cgtatcagtt tgatcaggaa 420
 catggatgga atttggaacg aaataacatt ttcaaagaca caagattttc cacagaagtt 480
 ttctaccaca aaaatggttt atttaacacc caaataactt atttggctga agaagattcc 540
 40 ttctctgaag ctcgagagat tactgccaag gatattaaga agaagttttc aattattttg 600
 cccaatgaag agtataagag gattagtttc ttggacgttt attggttcca ggagactatg 660
 cgaaaaaagc ctaaataatcc ctacattcac tacaatggag aatgcagcaa tgagaataaa 720
 acttgtgaac ttgtctttga caccgatgaa ctaatgacct acgcccttgt taaagtcttt 780
 actaatcctg agagtgatgg atctaggctc aaagaagagg atttgggaag aggataa 837

45
 <210> 15
 <211> 412
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

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

ES 2 760 004 T3

Met Asn Pro Gly Phe Pro Val Glu Arg Ala Pro Ser Phe Glu Lys Phe
 85 90 95
 Lys Lys Phe Asn Gly Glu Gly Lys Lys Asp Leu Val Asn Val Tyr Gln
 100 105 110
 5 Pro Val Ile Asp Asp Cys Arg Arg Leu Trp Val Leu Asp Ile Gly Lys
 115 120 125
 Val Glu Tyr Thr Gly Gly Asp Ala Asp Gln Tyr Pro Lys Gly Lys Pro
 130 135 140
 Thr Leu Ile Ala Tyr Asp Leu Lys Lys Asp His Thr Pro Glu Ile His
 10 145 150 155 160
 Arg Phe Glu Ile Pro Asp Asp Leu Tyr Ser Ser Gln Val Glu Phe Gly
 165 170 175
 Gly Phe Ala Val Asp Val Val Asn Thr Lys Gly Asp Cys Thr Glu Ser
 180 185 190
 15 Phe Val Tyr Leu Thr Asn Phe Lys Asp Asn Ser Leu Ile Val Tyr Asp
 195 200 205
 Glu Thr Gln Lys Lys Ala Trp Lys Phe Thr Asp Lys Thr Phe Glu Ala
 210 215 220
 Asp Lys Glu Ser Thr Phe Ser Tyr Ser Gly Glu Glu Gln Met Lys Tyr
 20 225 230 235 240
 Lys Val Gly Leu Phe Gly Ile Ala Leu Gly Asp Arg Asp Glu Met Gly
 245 250 255
 His Arg Pro Ala Tyr Tyr Ile Ala Gly Ser Ser Thr Lys Val Tyr Ser
 260 265 270
 25 Val Asn Thr Lys Glu Leu Lys Thr Glu Asn Gly Gln Leu Asn Pro Gln
 275 280 285
 Leu His Gly Asp Arg Gly Lys Tyr Thr Asp Ala Ile Ala Leu Ala His
 290 295 300
 Asp Pro Glu His Lys Val Leu Tyr Phe Ala Glu Ser Asp Ser Arg Gln
 30 305 310 315 320
 Val Ser Cys Trp Asn Val Asp Met Glu Leu Lys Pro Asp Asn Thr Asp
 325 330 335
 Val Ile Phe Ser Ser Ala Arg Phe Thr Phe Gly Thr Asp Ile Leu Val
 340 345 350
 35 Asp Ser Lys Gly Met Leu Trp Ile Met Ala Asn Gly His Pro Pro Val
 355 360 365
 Glu Asp Gln Glu Lys Ile Trp Lys Met Arg Phe Val Asn Arg Lys Ile
 370 375 380
 Ser Ile Met Lys Val Asp Thr Glu Arg Val Phe Lys Tyr Ser Arg Cys
 40 385 390 395 400
 Asn Pro Asn Tyr Lys Pro Pro Lys Glu Ile Glu Val
 405 410

<210> 16

45 <211> 1239

<212> ADN

<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 16

atgaggttct tctttgtttt ccttgccatc gtcctttttc aagggatcca cggagcttat 60
 50 gtggaaatag gatattctct gagaaatatt acattcgatg gattggatac agatgactac 120
 aatccaaagt tcaacattcc aacgggtttg gcagttgatc ccgaaggata taggctcttc 180
 atagccatcc caaggagaaa gccaaagggt ccctacactg tggctgaact gaatatggtc 240
 atgaatcccg gatttcccg tgcgagagct ccgagctttg agaaattcaa aaaattcaat 300
 ggcgagggca aaaaggatct tgttaatgtg tatcagccag tcattgatga ttgtcgtcgt 360
 55 ctttgggtgc ttgacattgg gaaggtggaa tacaccggtg gtgatgctga tcaatatccc 420
 aaaggaaagc ctacccta tgcctacgac ctcaagaagg atcactacc ggaaattcat 480
 cgatttgaaa ttccagacga tctctatagc tcacaagttg aatttgggtg atttgccgtt 540
 gatgttgtaa acacgaaagg agactgtacg gagtcatttg tctacctgac caatttcaag 600
 gataactctc taattgtcta cgatgagaca caaagaaag cttggaaatt tacagataaa 660
 60 acatttgaag ctgataagga atccacgttc tctactcgg gagaggaaca aatgaagtac 720

ES 2 760 004 T3

```

aaagttggtc tttttgggat agctctgggt gatagggatg aaatggggca tcgtcctgcc      780
tactatatcg ctgggagtag caccaaagtc tacagtgtta aactaaaga actcaaaaca      840
gagaatggtc agttaaatecc tcagcttcac ggtgatcgtg gaaagtacac ggatgcaatt      900
gccctagccc acgatcctga gcataaagtc ctctactttg ctgaatccga cagcaggcag      960
5 gtgtcctggt ggaatgtaga tatggagcta aaaccagaca atacggatgt gatcttctct    1020
  agtgcccgtt ttactttttgg aacggatatt ttggttgata gcaagggaat gctgtggata    1080
  atggctaata gacatccacc agtagaggat caagagaaga tttggaagat gagattcgta    1140
  aaccggaaga tcagtattat gaaagtggat acggaacgtg tattcaaata ttcacgctgc    1200
  aatccaaatt ataagcccc gaaagaaatt gaagtttga                                1239

10
<210> 17
<211> 394
<212> PRT
<213> Lutzomyia longipalpis
15 <400> 17
Ala Tyr Val Glu Ile Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Thr Phe Asp Gly
1      5      10      15
Leu Asp Thr Asp Asp Tyr Asn Pro Lys Phe Asn Ile Pro Thr Gly Leu
      20      25      30
20 Ala Val Asp Pro Glu Gly Tyr Arg Leu Phe Ile Ala Ile Pro Arg Arg
      35      40      45
Lys Pro Lys Val Pro Tyr Thr Val Ala Glu Leu Asn Met Val Met Asn
      50      55      60
Pro Gly Phe Pro Val Glu Arg Ala Pro Ser Phe Glu Lys Phe Lys Lys
25 65      70      75      80
Phe Asn Gly Glu Gly Lys Lys Asp Leu Val Asn Val Tyr Gln Pro Val
      85      90      95
Ile Asp Asp Cys Arg Arg Leu Trp Val Leu Asp Ile Gly Lys Val Glu
      100      105      110
30 Tyr Thr Gly Gly Asp Ala Asp Gln Tyr Pro Lys Gly Lys Pro Thr Leu
      115      120      125
Ile Ala Tyr Asp Leu Lys Lys Asp His Thr Pro Glu Ile His Arg Phe
      130      135      140
Glu Ile Pro Asp Asp Leu Tyr Ser Ser Gln Val Glu Phe Gly Gly Phe
35 145      150      155      160
Ala Val Asp Val Val Asn Thr Lys Gly Asp Cys Thr Glu Ser Phe Val
      165      170      175
Tyr Leu Thr Asn Phe Lys Asp Asn Ser Leu Ile Val Tyr Asp Glu Thr
      180      185      190
40 Gln Lys Lys Ala Trp Lys Phe Thr Asp Lys Thr Phe Glu Ala Asp Lys
      195      200      205
Glu Ser Thr Phe Ser Tyr Ser Gly Glu Glu Gln Met Lys Tyr Lys Val
      210      215      220
Gly Leu Phe Gly Ile Ala Leu Gly Asp Arg Asp Glu Met Gly His Arg
45 225      230      235      240
Pro Ala Tyr Tyr Ile Ala Gly Ser Ser Thr Lys Val Tyr Ser Val Asn
      245      250      255
Thr Lys Glu Leu Lys Thr Glu Asn Gly Gln Leu Asn Pro Gln Leu His
      260      265      270
50 Gly Asp Arg Gly Lys Tyr Thr Asp Ala Ile Ala Leu Ala His Asp Pro
      275      280      285
Glu His Lys Val Leu Tyr Phe Ala Glu Ser Asp Ser Arg Gln Val Ser
      290      295      300
Cys Trp Asn Val Asp Met Glu Leu Lys Pro Asp Asn Thr Asp Val Ile
55 305      310      315      320
Phe Ser Ser Ala Arg Phe Thr Phe Gly Thr Asp Ile Leu Val Asp Ser
      325      330      335
Lys Gly Met Leu Trp Ile Met Ala Asn Gly His Pro Pro Val Glu Asp
      340      345      350
60 Gln Glu Lys Ile Trp Lys Met Arg Phe Val Asn Arg Lys Ile Ser Ile

```


ES 2 760 004 T3

	355		360		365	
	Met Lys Val Asp Thr Glu Arg Val Phe Lys Tyr Ser Arg Cys Asn Pro					
	370		375		380	
	Asn Tyr Lys Pro Pro Lys Glu Ile Glu Val					
5	385		390			

<210> 18
 <211> 1185
 <212> ADN
 10 <213> *Lutzomyia longipalpis*
 <400> 18

	gcttatgtgg	aaataggata	ttctctgaga	aatattacat	tcgatggatt	ggatacagat	60
	gactacaatc	caaagttcaa	cattccaacg	ggtttggcag	ttgatcccga	aggatatagg	120
	ctcttcatag	ccatcccgaag	gagaaagcca	aaggttccct	acactgtggc	tgaactgaat	180
15	atgggtcatga	atcccggatt	tcccgtcgag	agagctccga	gctttgagaa	attcaaaaaa	240
	ttcaatggcg	agggcaaaaa	ggatcttggt	aatgtgtatc	agccagtcac	tgatgattgt	300
	cgctcgtcttt	gggtgcttga	cattgggaag	gtggaataca	ccggtggtga	tgctgatcaa	360
	tatcccaaag	gaaagcctac	cctaattgcc	tacgacctca	agaaggatca	tactccggaa	420
	attcatcgat	ttgaaattcc	agacgatctc	tatagctcac	aagttgaatt	tggtggattt	480
20	gccgttgatg	ttgttaaacac	gaaaggagac	tgtacggagt	catttgtcta	cctgaccaat	540
	ttcaaggata	actctctaata	tgtctacgat	gagacacaaa	agaaagcttg	gaaatttaca	600
	gataaaacat	ttgaagctga	taaggaatcc	acgttctcct	actcgggaga	ggaacaaatg	660
	aagtacaaag	ttgggtctttt	tgggatagct	ctgggtgata	gggatgaaat	ggggcatcgt	720
	cctgcctact	atatcgctgg	gagtagcacc	aaagtctaca	gtgtaaacac	taaagaactc	780
25	aaaacagaga	atgggtcagtt	aaatcctcag	cttcacgggtg	atcgtggaaa	gtacacggat	840
	gcaattgccc	tagcccacga	tcctgagcat	aaagtcctct	actttgctga	atccgacagc	900
	aggcaggtgt	cctgttggaa	tgtagatatg	gagctaaaac	cagacaatac	ggatgtgatc	960
	ttctctagtg	cccgttttac	ttttggaacg	gatattttgg	ttgatagcaa	gggaatgctg	1020
	tggataatgg	ctaattggaca	tccaccagta	gaggatcaag	agaagatttg	gaagatgaga	1080
30	ttcgtaaacc	ggaagatcag	tattatgaaa	gtggatacgg	aacgtgtatt	caaataattca	1140
	cgctgcaatc	caaattataa	gccccgaaa	gaaattgaag	tttga		1185

<210> 19
 <211> 6247
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pNBO002
 <400> 19

40	ttggctattg	gccattgcat	acgttgtatc	catatcataa	tatgtacatt	tatattggct	60
	catgtccaac	attaccgcca	tgttgacatt	gattattgac	tagttattaa	tagtaatcaa	120
	ttacgggggtc	attagttcat	agcccatata	tggagttccg	cgttacataa	cttacggtaa	180
	atggcccgcc	tggctgaccg	ccaacgacc	cccgccatt	gacgtcaata	atgacgtatg	240
	ttcccatagt	aacgccaata	gggactttcc	attgacgtca	atgggtggag	tatttacggt	300
45	aaactgcca	cttggcagta	catcaagtgt	atcatatgcc	aagtacgcc	cctattgacg	360
	tcaatgacgg	taaatggccc	gcctggcatt	atgcccagta	catgacctta	tgggactttc	420
	ctacttggca	gtacatctac	gtattagtca	tcgctattac	catgggtgatg	cggttttggc	480
	agtacatcaa	tgggctgga	tagcggtttg	actcacgggg	atttccaagt	ctccacccca	540
	ttgacgtcaa	tgggagtttg	ttttggcacc	aaaatcaacg	ggactttcca	aaatgtcgtg	600
50	acaactccgc	cccattgacg	caaattggcg	gtaggcgtgt	acggtgggag	gtctatataa	660
	gcagagctcg	tttagtgaac	cgtcagatcg	cctggagacg	ccatccacgc	tgttttgacc	720
	tccatagaag	acaccgggac	cgatccagcc	tccgcggccg	ggaacgggtc	attggaacgc	780
	ggattccccg	tgccaagagt	gacgtaagta	ccgcctatag	agtctatagg	cccaccccct	840
	tggcttctta	tgcatgctat	actgtttttg	gcttgggggtc	tatacacccc	cgcttctctca	900
55	tgttataggt	gatggtatag	cttagcctat	aggtgtgggt	tattgacat	tattgaccac	960
	tcccctattg	gtgacgatac	tttccattac	taatccataa	catggctctt	tgccacaact	1020
	ctctttattg	gctatatgcc	aatacactgt	ccttcagaga	ctgacacgga	ctctgtatct	1080
	ttacaggatg	gggtctcatt	tattatctac	aaattcacat	atacaacacc	accgtcccca	1140
	gtgcccgcag	tttttattaa	acataacgtg	ggatctccac	gcgaatctcg	ggtacgtggt	1200
60	ccggacatgg	gctcttctcc	ggtagcggcg	gagcttctac	atccgagccc	tgctcccatg	1260

ES 2 760 004 T3

	cctccagcga	ctcatggtcg	ctcggcagct	ccttgctcct	aacagtggag	gccagactta	1320
	ggcacagcac	gatgccacc	accaccagtg	tgccgcacaa	ggccgtggcg	gtagggtatg	1380
	tgtctgaaaa	tgagctcggg	gagcgggctt	gcaccgctga	cgcatTTgga	agacttaagg	1440
	cagcggcaga	agaagatgca	ggcagctgag	ttgttTgtt	ctgataagag	tcagaggtaa	1500
5	ctcccgttgc	ggtgctgtta	acggTggagg	gcagtgtagt	ctgagcagta	ctcgtTgctg	1560
	ccgcgcgcgc	caccagacat	aatagctgac	agactaacag	actgtTcctt	tccatgggtc	1620
	ttttctcacg	tcaccgctcg	cgaccagagc	tgagatccta	caggagtcca	gggctggaga	1680
	gaaaacctct	gcgaggaaag	ggaaggagca	agccgtgaat	ttaagggacg	ctgtgaagca	1740
	atcatggatg	caatgaagag	agggctctgc	tgtgtgctgc	tgctgtgtgg	agcagtcttc	1800
10	gtttcgccca	gcggtaccgg	atccaccctt	gcttatgtgg	aaataggata	ttctctgaga	1860
	aatattacat	tcgatggatt	ggatacagat	gactacaatc	caaagttcaa	cattccaacg	1920
	ggtttggcag	ttgatcccga	aggatatagg	ctcttcatag	ccatcccaag	gagaaaagcca	1980
	aaggTtccct	acactgtggc	tgaactgaat	atggTcatga	atcccggatt	tcccgtcgag	2040
	agagctccga	gctttgagaa	attcaaaaaa	ttcaatggcg	agggcaaaaa	ggatcttgtt	2100
15	aatgtgtatc	agccagtcat	tgatgattgt	cgTcgtcttt	gggtgcttga	cattgggaag	2160
	gtggaataca	ccggtggTga	tgctgatcaa	tatcccaaag	gaaagcctac	cctaattgcc	2220
	tacgacctca	agaaggatca	tactccggaa	attcatcgat	ttgaaattcc	agacgatctc	2280
	tatagctcac	aagTtgaatt	tggTggattt	gccgtTgatg	ttgttaacac	gaaaggagac	2340
	tgtacggagt	cattTgtcta	cctgaccaat	ttcaaggata	actctctaata	tgtctacgat	2400
20	gagacacaaa	agaaagcttTg	gaaatTtaca	gataaaacat	ttgaagctga	taaggaatcc	2460
	acgtTctcct	actcgggaga	ggaacaaatg	aagtacaaag	ttggtctttt	tgggatagct	2520
	ctgggtgata	gggatgaaat	ggggcatcgt	cctgcctact	atatcgctgg	gagtagcacc	2580
	aaagtctaca	gtgttaacac	taaagaactc	aaaacagaga	atggTcagtt	aaatcctcag	2640
	cttcacggTg	atcgtggaaa	gtacacggat	gcaattgccc	tagcccacga	tctgagcat	2700
25	aaagtctcct	actTtTgctga	atccgacagc	aggcaggTgt	cctgtTggaa	tgtagatatg	2760
	gagctaaaac	cagacaatac	ggatgtgatc	ttctctagTg	cccgtTttac	ttttggaacg	2820
	gatattTtTg	ttgatagcaa	gggaatgctg	tggataatgg	ctaataggaca	tccaccagta	2880
	gaggatcaag	agaagattTg	gaagatgaga	ttcgtaaacc	ggaagatcag	tattatgaaa	2940
	gtggatacgg	aacgtgtatt	caaatattca	cgctgcaatc	caaattataa	gcccccgaaa	3000
30	gaaattgaag	ttTgaaagg	atccagatct	gctgtgcctt	ctagTtgcca	gccatctgtt	3060
	gtTtTccccct	cccccgTgcc	ttcctTgacc	ctggaaggTg	ccactcccac	tgtcctttcc	3120
	taataaaatg	aggaaattTg	atcgcattgt	ctgagtaggt	gtcattctat	tctggggggT	3180
	ggggTggggg	agcacagcaa	gggggaggat	tgggaagaca	atagcaggca	tgctggggat	3240
	ggggTgggct	ctatgggtac	ccaggTgctg	aagaaatgac	ccggTtctc	ctgggccaaga	3300
35	aagaagcagg	cacatcccct	tctctgtgac	acaccctgtc	cacgcccctg	gttcttagTt	3360
	ccagccccac	tcataggaca	ctcatagctc	aggagggctc	cgcttccaat	cccaccgct	3420
	aaagtactTg	gagcggTctc	tccctcccctc	atcagcccac	caaaccaaac	ctagcctcca	3480
	agagtgggaa	gaaattaaag	caagataggc	tattaagtgc	agagggagag	aaaatgcctc	3540
	caacatgtga	ggaagtaatg	agagaaatca	tagaatttct	tccgcttcc	cgctcactga	3600
40	ctcgctgcgc	tcggTcgTtc	ggctgcggcg	agcggTatca	gctcactcaa	aggcggTaat	3660
	acggTtatcc	acagaatcag	gggataacgc	aggaaagaac	atgtgagcaa	aaggccaagca	3720
	aaaggccagg	aaccgTaaaa	aggccgcgTt	gctggcgTtt	ttccataggc	tccgcccccc	3780
	tgacgagcat	cacaaaaatc	gacgctcaag	tcagaggtgg	cgaaaccgga	caggactata	3840
	aagataccag	gcgTttcccc	ctggaagctc	cctcgtgcgc	tctcctgttc	cgaccctgcc	3900
45	gcttaccgga	tacctgtccg	cctttctccc	ttcgggaagc	gtggcgcttt	ctcaatgctc	3960
	acgctgtagg	tatctcagTt	cggTgtaggT	cgTtcgctcc	aagctgggct	gtgtgcacga	4020
	acccccgTt	cagcccagacc	gctgcgcctt	atccggtaac	tatcgtctTg	agtccaacc	4080
	ggtaagacac	gacttatcgc	cactggcagc	agccactggT	aacaggatta	gcagagcgag	4140
	gtatgtaggc	ggtgctacag	agTtctTgaa	gtggTggcct	aactacggct	acactagaag	4200
50	gacagtattt	ggTatctgcg	ctctgcTgaa	gccagTtacc	ttcggaaaaa	gagTtggtag	4260
	ctctTgatcc	ggcaaacaaa	ccaccgctgg	tagcggTggT	ttttTgttt	gcaagcagca	4320
	gattacgcgc	agaaaaaaag	gatctcaaga	agatcctTtTg	atcttttcta	cggggTctga	4380
	cgctcagTgg	aacgaaaact	cacgTtaagg	gattTtggTc	atgagattat	caaaaaggat	4440
	cttcacctag	atcctTttaa	attaaaaatg	aagTtTttaa	tcaatctaaa	gtatatatga	4500
55	gtaaactTgg	tctgacagTt	accaatgctt	aatcagTgag	gcacctatct	cagcgatctg	4560
	tctattTtctg	tcatccatag	ttgcctgact	ccgggggggg	ggggcgctga	ggTctgcctc	4620
	gtgaagaagg	tgtTgctgac	tcataaccagg	cctgaaatcgc	cccatcatcc	agccagaaaag	4680
	tgagggagcc	acggTtTgatg	agagctTtTgt	tgtaggTgga	ccagTtggTg	atTtTgaaact	4740
	ttTgctTtTgc	cacggaacgg	tctgcgTtTgt	cgggaaagatg	cgtgatctga	tcttTcaact	4800
60	cagcaaaagt	tcgattTtatt	caacaaagcc	gccgtcccgt	caagTcagcg	taatgctctg	4860

ES 2 760 004 T3

	ccagtgttac	aaccaattaa	ccaattctga	ttagaaaaac	tcatcgagca	tcaaatgaaa	4920	
	ctgcaattta	ttcatatcag	gattatcaat	accatatttt	tgaaaaagcc	gtttctgtaa	4980	
	tgaaggagaa	aactcaccga	ggcagttcca	taggatggca	agatcctggt	atcggctctgc	5040	
	gattccgact	cgtccaacat	caatacaacc	tattaatttc	ccctcgtcaa	aaataaggtt	5100	
5	atcaagtgag	aaatcaccat	gagtgacgac	tgaatccggt	gagaatggca	aaagcttatg	5160	
	cattttctttc	cagacttggt	caacaggcca	gccattacgc	tcgtcatcaa	aatcactcgc	5220	
	atcaacccaaa	ccgttattca	ttcgtgattg	cgctgagcg	agacgaaata	cgcgatcgct	5280	
	gttaaaagga	caattacaaa	caggaatcga	atgcaaccgg	cgcaggaaca	ctgccagcgc	5340	
	atcaacaata	ttttcacctg	aatcaggata	ttcttcta	acctggaatg	ctgttttccc	5400	
10	ggggatcgca	gtgggtgagta	accatgcatc	atcaggagta	cggataaaaat	gcttgatggt	5460	
	cggaagaggc	ataaattccg	tcagccagtt	tagtctgacc	atctcatctg	taacatcatt	5520	
	ggcaacgcta	cctttgccat	gtttcagaaa	caactctggc	gcatcgggct	tcccatacaa	5580	
	tcgatagatt	gtcgcacctg	attgcccagc	attatcgca	gcccatttat	acccatataa	5640	
	atcagcatcc	atggttgaat	ttaatcgcgg	cctcgagcaa	gacgtttccc	gttgaatatg	5700	
15	gctcataaca	ccccttgat	tactgtttat	gtaagcagac	agttttattg	ttcatgatga	5760	
	tatattttta	tcttgtagca	tgtaacatca	gagattttga	gacacaacgt	ggctttcccc	5820	
	cccccccat	tattgaagca	ttatcaggg	ttattgtctc	atgagcggat	acataattga	5880	
	atgtatttag	aaaaataaac	aaataggggt	tccgcgcaca	ttccccgaa	aagtgccacc	5940	
	tgacgtctaa	gaaaccatta	ttatcatgac	attaacctat	aaaaataggc	gtatcacgag	6000	
20	gccctttcgt	ctcgcgcggt	tcgggtgatga	cggtgaaaac	ctctgacaca	tcagactccc	6060	
	ggagacggtc	acagcttgtc	tgtaagcggg	tgccgggagc	agacaagccc	gtcagggcgc	6120	
	gtcagcgggt	gttggcgggt	gtcggggctg	gcttaactat	gcggcatcag	agcagattgt	6180	
	actgagagtg	caccatattg	ggtgtgaaat	accgcacaga	tcgtaagga	gaaaataccg	6240	
	catcaga						6247	
25	<210>	20						
	<211>	5899						
	<212>	ADN						
	<213>	Artificial						
30	<220>							
	<223>	secuencia de ácido nucleico de una cadena del plásmido pNB0003						
	<400>	20						
	ttggctattg	gccattgcat	acgttgtatc	catatcataa	tatgtacatt	tatattggct	60	
	catgtccaac	attaccgcca	tgttgacatt	gattattgac	tagttattaa	tagtaatcaa	120	
35	ttacggggtc	attagttcat	agcccatata	tggagttccg	cgttacataa	cttacggtaa	180	
	atggcccgcc	tggctgaccg	cccaacgacc	cccgccatt	gacgtcaata	atgacgtatg	240	
	ttcccatagt	aacgccata	gggactttcc	attgacgtca	atgggtggag	tatttacggt	300	
	aaactgcca	cttggcagta	catcaagtgt	atcatatgcc	aagtacgcc	cctattgacg	360	
	tcaatgacgg	taaattggccc	gcctggcatt	atgccagta	catgacctta	tgggactttc	420	
40	ctacttggca	gtacatctac	gtattagtca	tcgctattac	catgggtgatg	cggttttggc	480	
	agtacatcaa	tgggcgtgga	tagcggtttg	actcacgggg	atttccaagt	ctccaccca	540	
	ttgacgtcaa	tgggagtttg	ttttggcacc	aaaatcaacg	ggactttcca	aaatgtcgtg	600	
	acaactccgc	cccattgacg	caaatgggcg	gtagggcgtg	acgggtgggag	gtctatataa	660	
	gcagagctcg	tttagtgaac	cgtcagatcg	cctggagacg	ccatccacgc	tgttttgacc	720	
45	tccatagaag	acaccgggac	cgatccagcc	tccgcggccg	ggaacgggtgc	attggaacgc	780	
	ggattccccg	tgccaagagt	gacgtaagta	ccgcctatag	agtctatagg	cccacccccct	840	
	tggcttctta	tgcatgctat	actgtttttg	gcttggggtc	tatacacccc	cgcttctctca	900	
	tgttataggt	gatgggtatg	cttagcctat	aggtgtgggt	tattgacat	tattgaccac	960	
	tcccctattg	gtgacgatac	tttccattac	taatccataa	catggctctt	tgccacaact	1020	
50	ctctttattg	gctatattgc	aatacactgt	ccttcagaga	ctgacacgga	ctctgtattt	1080	
	ttacaggatg	gggtctcatt	tattatttac	aaattcacat	atacaacacc	accgtcccca	1140	
	gtgcccgcag	tttttattaa	acataacgtg	ggatctccac	gcgaatctcg	ggtacgtggt	1200	
	ccggacatgg	gctcttctcc	ggtagcggcg	gagcttctac	atccgagccc	tgctcccatg	1260	
	cctccagcga	ctcatggtcg	ctcggcagct	ccttgctcct	aacagtgagg	gccagactta	1320	
55	ggcacagcac	gatgccacc	accaccagtg	tgccgcacaa	ggccgtggcg	gtaggggatg	1380	
	tgtctgaaaa	tgagctcggg	gagcgggctt	gcaccgctga	cgcatttgga	agacttaagg	1440	
	cagcggcaga	agaagatgca	ggcagctgag	ttgttgtggt	ctgataagag	tcagaggtaa	1500	
	ctcccgttgc	ggtgctgtta	acgggtggagg	gcagtgtagt	ctgagcagta	ctcgttgctg	1560	
	ccgcgcgcgc	caccagacat	aatagctgac	agactaacag	actgttctct	tccatgggtc	1620	
60	ttttctcacg	tcaccgtcgt	cgaccagagc	tgagatccta	caggagtcca	gggctggaga	1680	

ES 2 760 004 T3

	gaaaacctct	gcgaggaaaag	ggaaggagca	agccgtgaat	ttaagggacg	ctgtgaagca	1740
	atcatggatg	caatgaagag	agggctctgc	tgtgtgctgc	tgctgtgtgg	agcagtcttc	1800
	gtttcgccca	gcggtaccgg	atccaccctt	gatggtgatg	aatatttcat	tggaaaatac	1860
	aaagaaaaag	atgagacact	gttttttgca	agctacggcc	taaagaggga	tccttgccag	1920
5	attgtcttag	gctacaaatg	ctcaacaat	caaaccact	ttgtgcttaa	ttttaaacc	1980
	aataagaaat	cctgcatatc	agcaattaag	ctgacttctt	acccaaaaat	caatcaaac	2040
	tcggatttaa	ctagaaatct	ctactgccaa	actggaggaa	taggaacaga	taactgcaa	2100
	cttgtcttca	agaaacgtaa	aagacaaata	gcagctaata	tgaaatcta	cggcattcca	2160
	gccaagaaat	gttccttcaa	ggatcgttac	attggagctg	atccactcca	cgctcgattcc	2220
10	tatgggcttt	cgtatcagtt	tgatcaggaa	catggatgga	atltggaaacg	aaataacatt	2280
	ttcaaagaca	caagattttc	cacagaagtt	ttctaccaca	aaaatggttt	atltaacacc	2340
	caaataactt	atltggctga	agaagattcc	ttctctgaag	ctcgagagat	tactgccaag	2400
	gatattaaga	agaagttttc	aattatlttg	cccaatgaag	agtataagag	gattagtttc	2460
	ttggacgltt	atltggttcca	ggagactatg	cgaaaaaagc	ctaaatatcc	ctacattcac	2520
15	tacaatggag	aatgcagcaa	tgagaataaa	acttgtgaac	ttgtctttga	caccgatgaa	2580
	ctaatgacct	acgcccttgt	taaagtcttt	actaatcctg	agagtgatgg	atctaggctc	2640
	aaagaagagg	atltgggaag	aggataaaaag	ggatccagat	ctgctgtgcc	ttctagtgtc	2700
	cagccatctg	ttgtttgccc	ctccccctg	ccttccttga	ccctggaagg	tgccactccc	2760
	actgtccttt	cctaataaaa	tgaggaaatt	gcctgcatt	gtctgagtag	gtgtcattct	2820
20	atltctggggg	gtgggggtggg	gcagcacagc	aagggggagg	atltgggaaga	caatagcagg	2880
	catgctgggg	atgctgggtggg	ctctatgggt	accaggtgc	tgaagaattg	accctggtcc	2940
	tcctgggcca	gaaagaagca	ggcacatccc	cttctctgtg	acacaccctg	tccacgcccc	3000
	tggttcttag	ttccagcccc	actcatagga	cactcatagc	tcaggagggc	tccgccttca	3060
	atcccaccgg	ctaaagtact	tggagcggtc	tctccctccc	tcacagccc	accaaaccac	3120
25	acctagcctc	caagagtggg	aagaaattaa	agcaagatag	gctattaagt	gcagagggag	3180
	agaaaatgcc	tccaacatgt	gaggaagtaa	tgagagaaat	catagaattt	cttccgcttc	3240
	ctcgctcact	gactcgctgc	gctcggctcg	tcggctgcgg	cgagcgggat	cagctcactc	3300
	aaaggcggta	atacggttat	ccacagaatc	aggggataac	gcaggaaaga	acatgtgagc	3360
	aaaaggccag	caaaaggcca	ggaaccgtaa	aaaggccggg	ttgtctggcgt	ttttccatag	3420
30	gctccgcccc	cctgacgagc	atcacaaaaa	tcgacgctca	agtcagaggt	ggcgaaaacc	3480
	gacaggacta	taaagatacc	aggcgtttcc	ccctggaagc	tccctcgtgc	gctctcctgt	3540
	tccgaccctg	ccgcttaccg	gatacctgtc	cgctttctc	ccttcgggaa	gcgtggcgct	3600
	ttctcaatgc	tcacgctgta	ggtatctcag	ttcgggtgag	gtcgttcgct	ccaagctggg	3660
	ttgtgtgacc	gaaccccccg	ttcagcccga	ccgctgcgcc	ttatccggta	actactgtct	3720
35	tgagtccaac	ccggtaagac	acgacttata	gccactggca	gcagccactg	gtaacaggat	3780
	tagcagagcg	aggatgtgag	gcggtgctac	agagttcttg	aagtgggtggc	ctaactacgg	3840
	ctacactaga	aggacagtat	ttggtatctg	cgctctgctg	aagccagtta	ccttcggaaa	3900
	aagagttggg	agctcttgat	ccggcaaaaa	aaccaccgct	ggtagcggtg	gtttttttgt	3960
	ttgcaagcag	cagattacgc	gcagaaaaaa	aggatctcaa	gaagatcctt	tgatcttttc	4020
40	tacggggctc	gacgctcagt	ggaacgaaaa	ctcacgttaa	gggattttgg	tcacagagatt	4080
	atcaaaaagg	atcttcacct	agatcctttt	aaattaaana	tgaagtttta	aatcaatcta	4140
	aagtatatat	gagtaaacct	ggtctgacag	ttaccaatgc	ttaatcagtg	aggcacctat	4200
	ctcagcgcac	tgtctatltc	gltcatccat	agttgcctga	ctccgggggg	ggggggcgct	4260
	gaggctcggc	tcgtgaagaa	ggtgttgctg	actcatacca	ggcctgaatc	gccccatcat	4320
45	ccagccagaa	agtgagggag	ccacggttga	tgagagcttt	gltgttaggtg	gaccagttgg	4380
	tgatlttgaa	ctlttgctlt	gccacggaac	ggtctgcggt	gtcgggaaga	tgctgtgatct	4440
	gatccttcaa	ctcagcaaaa	glttgatltta	ttcaacaaaag	ccgccgtccc	gtcaagtcag	4500
	cgtaatgctc	tgccagtgtt	acaaccaatt	aaccaattct	gattagaaaa	actcatcgag	4560
	catcaaatga	aactgcaatt	tattcatatc	aggattatca	ataccatatt	tttgaaaaag	4620
50	ccgtltctgt	aatgaaggag	aaaactcacc	gaggtcgttc	cataggatgg	caagatcctg	4680
	gtactcggct	gcgattccga	ctcgtccaac	atcaatacaa	cctattaatt	tcccctcgtc	4740
	aaaaataagg	ttatcaagtg	agaaatcacc	atgagtgcag	actgaaatccg	gtgagaatgg	4800
	caaaagctta	tgcatlttct	tccagacttg	ttcaacaggc	cagccattac	gctcgtcatc	4860
	aaaatcactc	gcatacaaca	aaccgttatt	cattcgtgat	tgccctgag	cgagacgaaa	4920
55	tacgcgatcg	ctgttaaaaag	gacaattaca	aacaggaatc	gaatgcaacc	ggcgcaggaa	4980
	cactgccagc	gcatacaaaa	tatlttccacc	tgaatcagga	tattcttcta	atacctggaa	5040
	tgctgtltttc	ccggggatcg	cagtggtgag	taaccatgca	tcacagggag	tacggataaa	5100
	atgcttgatg	gtcggaaagag	gcataaatlc	cgctcagccag	tttagtctga	ccatctcatc	5160
	tgtaacatca	ttggcaacgc	tacctttgcc	atgtttcaga	aacaactctg	gcgcatcggg	5220
60	cttcccatac	aatcgataga	ttgtcgcacc	tgattgcccg	acattatcgc	gagccattt	5280

ES 2 760 004 T3

atacccatat aaatcagcat ccatgttgga atttaatcgc ggcctcgcgc aagacgtttc 5340
 ccggtgaata tggctcataa cacccttgt attactgttt atgtaagcag acagttttat 5400
 tgttcatgat gatataatatt tatcttgtgc aatgtaacat cagagatttt gagacacaac 5460
 gtggccttcc ccccccccc attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg 5520
 5 atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg 5580
 aaaagtgcc aactgacgtct aagaaacat tattatcatg acattaacct ataaaaatag 5640
 gcgtatcacg aggcccttcc gtctcgcgcg tttcgggtgat gacggtgaaa acctctgaca 5700
 catgcagctc ccggagacgg tcacagcttg tctgtaagcg gatgccggga gcagacaagc 5760
 ccgtcagggc gcgtcagcgg gtggtggcgg gtgtcggggc tggcttaact atgcggcatc 5820
 10 agagcagatt gtactgagag tgcacccatat gcggtgtgaa ataccgcaca gatgcgtaag 5880
 gagaaaatac cgcatacaga 5899

<210> 21

<211> 1239

15 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia de ácidos nucleicos optimizada en codones para la expresión en mamífero (proteína LJM17 no procesada de *Lutzomyia longipalpis*)

20 <400> 21

tcacacttcg atttctttgg ggggcttgta gttggggttg caccggctgt acttgaacac 60
 ccgctcggtg tccaccttca tgatccggat cttccggttc acgaaccgca tcttccagat 120
 cttttcctgg tcttccacgg ggggggtggc gttggccatg atccacagca tgcccttgct 180
 gtccaccagg atgtcgggtg cgaaggtgaa ccgggcgctg ctgaagatca cgtcgggtgt 240
 25 gtcgggcttc agttccatgt tcacgttcca gcaggacacc tgccggctgt cgtctcggc 300
 gaagtacagc accttgtgct cggggtcgta ggccaaggca atggcgtcgg tgtacttgcc 360
 ccggtcgcgg tgcagctggg ggttcagctg gccgttctcg gttttcagct ctttgggtatt 420
 cacgctgtac accttgggtg tgetgcgggc gatgtagcag gccggcctgt ggcccatctc 480
 gtcccggctg cccagggcga tgccgaacag gcccaacttg tacttcatct gttcctcggc 540
 30 gctgtagctg aaggtgctct ctttgtcggc ctggaaggtc ttgtcgggtg acttccaggc 600
 cttcttctgg gtctcgtcgt acacgatcag gctgttgtcc ttgaagttgg tcaggatcac 660
 gaagctctcg gtgcagtcgc ccttgggtgt caccacgtcc acggcaaagc cgccgaactc 720
 cactctcagg ctgtacaggt cgtcggggat ctgcaaccgg tggatctcgg ggggtgtggtc 780
 cttcttccgt tctgtagcga tcaggggtgg cttgcccttg gggactggt cggcgtcggc 840
 35 gcctgtgtac tccaccttgc cgatgtccag caccacagc cgcctgcagt cgtcagatcac 900
 gggctggtac acgttcacca ggtctttctt gccctcggcg ttaaacttct tgaacttctc 960
 gaagctgggg gccctctcca cggggaagcc ggggttcata accatgttca gctcggccac 1020
 ggtgtagggc accttgggct tccgcctggg gatggcgatg aacagccggg agccctcggg 1080
 gtccacggcc aggcgggtgg ggatgtttaa cttgggggtg tagtcgtcgg tgtccaggcc 1140
 40 gtcgaaggtg atgttccgca ggctgtagcc gatctccacg taggcgccgt ggatgccctg 1200
 gaacagcacg atggccagga acacgaagaa gaaccgcat 1239

<210> 22

<211> 906

45 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia de ácidos nucleicos optimizada en codones para la expresión en mamífero (proteína LJL143 no procesada de *Lutzomyia longipalpis*)

50 <400> 22

atgaacagca tcaactttct gagcatcgtg ggcctgatca gcttcggctt catcgtggcc 60
 gtgaagtgcg acggcgacga gtacttcata ggcaagtaca aagagaagga cgagaccctg 120
 ttcttcgcca gctacggcct gaagcgggac cctcggcaga tctgtctggg ctacaagtgc 180
 agcaacaacc agaccactt cgtgctgaac ttcaagacca acaagaagag ctgcatcagc 240
 55 gccatcaagc tgaccagcta ccccaagatc aaccagaaca gcgacctgac caagaacctg 300
 tactgcccaga ccggcggcat cggcaccgac aactgcaagc tgggtgttcaa gaagcgggaa 360
 cggcagatcg ccgccaacat cgagatctac ggcattcccc ccaagaagtg cagcttcaag 420
 gaccggtaca tcggcgccga cccctgcac gtggactcct acggcctgcc ctaccagttc 480
 gaccaggaac acggctggaa cgtcagcggg tacaacatct tcaaggacac ccggttcagc 540
 60 accgaggtgt tctaccacaa gaacggcctg ttcaacaccc agatcaccta cctggccgaa 600

ES 2 760 004 T3

gaggacagct tcagcgaggc ccgggagatc accgccaagg acatcaagaa gaagttcagc 660
 atcatcctgc ccaacgagga atacaagcgg atcagcttcc tggacgtgta ctggttccag 720
 gaaaccatgc ggaagaagcc caagtacccc tacatccact acaacggcga gtgctccaac 780
 gagaacaaga cctgcgaact ggtgttcgac accgacgagc tgatgacctc cgccctggtg 840
 5 aaggtgttca ccaacccccga gagcgacggc agccggctga aagaagagga cctgggcagg 900
 ggctga 906

<210> 23

<211> 271

10 <212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 23

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

20 Val Asn Ala Gln Ser Asn Tyr Cys Lys Gln Glu Ser Cys Ser Ser Gly
 20 25 30

25 Gly Val Glu Arg Pro His Ile Gly Cys Lys Asn Ser Gly Asp Phe Ser
 35 40 45

Glu Thr Cys Ser Gly Asp Ala Glu Ile Val Lys Met Asp Lys Lys Lys
 50 55 60

30 Gln Asn Leu Leu Val Lys Met His Asn Arg Leu Arg Asp Arg Phe Ala
 65 70 75 80

35 Arg Gly Ala Val Pro Gly Phe Ala Pro Ala Ala Lys Met Pro Met Leu
 85 90 95

40 Lys Trp Asn Asp Glu Leu Ala Lys Leu Ala Glu Tyr Asn Val Arg Thr
 100 105 110

45 Cys Lys Phe Ala His Asp Lys Cys Arg Ala Ile Asp Val Cys Pro Tyr
 115 120 125

Ala Gly Gln Asn Leu Ala Gln Met Met Ser Tyr Pro Thr His Arg Asp
 130 135 140

50 Leu Asn Tyr Val Leu Lys Asn Leu Thr Arg Glu Trp Phe Trp Glu Tyr
 145 150 155 160

55 Arg Trp Ala Lys Gln Ser Gln Leu Asp Asn Tyr Val Gly Gly Pro Gly
 165 170 175

60 Lys Asp Asn Lys Gln Ile Gly His Phe Thr Ala Phe Val His Glu Lys
 180 185 190

ES 2 760 004 T3

Thr Asp Lys Val Gly Cys Ala Ile Ala Arg Phe Thr Asn Glu His Asn
 195 200 205
 5
 Phe Lys Glu Thr Leu Leu Ala Cys Asn Tyr Cys Tyr Thr Asn Met Met
 210 215 220
 10
 Lys Glu Arg Ile Tyr Thr Gln Gly Lys Pro Cys Ser Gln Cys Gln Ser
 225 230 235 240
 15 Lys Lys Cys Gly Pro Val Tyr Lys Asn Leu Cys Asp Pro Ser Glu Lys
 245 250 255
 Val Asp Pro Thr Pro Asp Val Leu Lys Gln Trp Lys His Gly Lys
 260 265 270
 20

<210> 24
 <211> 905
 25 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis
 <400> 24
 agttgtggag cttttggtca ttttacgtga tgttgcaaat taaacatctt ctgatttttg 60
 30 tgggattgct cgtggttggt aatgcacaga gcaattactg caaacaggaa tcgtgctcat 120
 cgggaggtgt tgagagaccc catattgggt gcaaaaactc tggagatttt tccgaaactt 180
 35 gctccggaga tgcagaaatt gttaagatgg acaagaagaa gcagaacctc cttgtgaaaa 240
 tgcacaatcg cctgagagat agatttgctc gtggtgcagt gccaggtttt gcaccagctg 300
 cgaaaatgcc aatgcttaaa tggaacgatg aactggccea attggcagag tacaacgtga 360
 40 gaacgtgcaa atttgcccac gataaatgcc gcgcaattga tgtctgcccc tatgctggac 420
 agaatctagc tcaaatgatg tcctatccta cccatcgaga tctaaactat gttcttaaga 480
 45 atctcacaag ggaatggttc tgggagtaca gatgggctaa gcaatctcag cttgataatt 540
 acgtgggttg tcttgggaaa gacaacaaac aaattggaca tttcacagct tttgtgcatg 600
 agaaaacaga caaagttgga tgcgctatag ctogatttac aatgagcac aattttaagg 660
 50 agaccctcct agcttgcaac tactgctaca cgaatatgat gaaggagagg atctacacgc 720
 agggaaaacc ttgttcacag tgtcagagca aaaagtgtgg gccagtctac aagaacctgt 780
 55 gtgatccttc ggagaaggtt gatccaactc ctgatgtcct taagcaatgg aagcatggaa 840
 aatgattatt aagctcactt caaatgtttc caatccaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900
 aaaaa 905
 60

ES 2 760 004 T3

<210> 25
 <211> 159
 <212> PRT
 5 <213> Lutzomyia longipalpis

 <400> 25

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

 Cys Asn Ala Glu Glu Glu Leu Ile Glu Arg Lys Leu Thr Gly Lys Thr
 15 20 25 30

 Ile Tyr Ile Ser Thr Ile Lys Leu Pro Trp Phe Gln Ala Leu Asn His
 20 35 40 45

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

 25 Asn Lys Glu Leu Leu Lys Glu Leu Lys Arg Val Ile Arg Thr Glu Asp
 65 70 75 80

 Thr Gln Val Trp Ile Gly Gly Leu Lys His His Gln Phe Ala Asn Phe
 30 85 90 95

 Arg Trp Val Ser Asp Gly Ser His Val Ala Thr Ala Ser Gly Tyr Thr
 35 100 105 110

 Asn Trp Ala Pro Gly Glu Pro Ala Asp Ser Phe Tyr Tyr Asp Gln Phe
 115 120 125

 40 Cys Met Ala Met Leu Phe Arg Lys Asp Gly Ala Pro Trp Asp Asp Leu
 130 135 140

 45 Asn Cys Trp Val Lys Asn Leu Phe Val Cys Glu Lys Arg Asp Asp
 145 150 155

 <210> 26
 50 <211> 617
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

 <400> 26
 55 ttttgagaaa aacatttcct tgtgagttaa atagttggta aattaaatca agagaatgtt 60

 gcttcgttcc ttgtttgttc tttttctaata tttcttaaca ttctgcaacg ctgaggaaga 120

 acttattgag agaaagttaa caggaaaaac gatctatatc tcaacaataa agcttccgtg 180
 60

ES 2 760 004 T3

gttccaagct cttaatcatt gtgttaaaaa tggctacaca atgggtgtcaa ttaagacatt 240
 tgaagagaat aaagaactcc ttaaagaact caaaagggtg attaggacag aagatacaca 300
 5 agtttggatt ggaggcctca aacatcatca atttgcaaac tttcgttggg taagcgatgg 360
 aagccacgta gcaacagctt cagggtacac caattgggcc ccaggggagc cagctgattc 420
 cttctattac gatcaatfff gcatggcgat gttgttcaga aaagacggcg ctccgtggga 480
 10 tgatttgaat tgttgggtta agaatctfff tgtttgtgag aaacgagatg attgagaggg 540
 tatttttgtt atctcaccgt tttgttgaat aaaaaagaag aagaaagaca aaaaaaaaaa 600
 15 aaaaaaaaaa aaaaaaa 617

<210> 27
 <211> 304
 20 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis
 <400> 27

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

ES 2 760 004 T3

	Gln	Gly	Val	Phe	Gly	Leu	Pro	Tyr	Cys	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Thr	
	145					150					155					160	
5	Cys	Glu	Tyr	Phe	Arg	Lys	Leu	Leu	Asn	Tyr	Ala	Ala	Tyr	Glu	Lys	Trp	
					165					170					175		
10	Val	Gln	Lys	Leu	Leu	Val	Gln	Ala	Thr	Tyr	Trp	His	Asp	Pro	Leu	Asn	
				180					185					190			
15	Glu	Asp	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gly	Ser	Thr	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Asn	
			195					200					205				
20	Glu	Arg	Gln	Ile	Asn	Asn	Asp	Tyr	Ile	Asn	Asn	Ile	Arg	Lys	Leu	Asn	
		210					215					220					
25	Arg	Phe	Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Met	Val	Gln	Pro	Ile	
	225					230					235					240	
30	Glu	Ser	Ser	Phe	Phe	Gly	Phe	Tyr	Ala	Pro	Gly	Thr	Asp	Thr	Glu	Val	
					245					250					255		
35	Gln	Ser	Val	Pro	Ile	Asp	Tyr	Leu	Glu	Cys	Gly	Gly	Asp	His	Leu	Gln	
			275					280					285				
40	Phe	Thr	Lys	Glu	Trp	Phe	Ile	Lys	Phe	Ile	Ile	Pro	Tyr	Leu	Lys	Gln	
		290					295					300					
45	<210>	28															
	<211>	1273															
	<212>	ADN															
	<213>	Lutzomyia longipalpis															
50	<400>	28															
	tacttcgtac	tctcagaatt	tcttacaagt	tcctttttct	cttaactttt	aaagttttat										60	
	ttaacaaaat	tgctccattt	tttcgttttc	tgaatattct	gttgaaattt	tgattaatct										120	
	atthttatgtg	cagtttttac	taaaaatccc	ttatcagcaa	cccgggtgtct	acagttttgt										180	
	cacgctcagt	agcatcttca	aggtggtaag	aaaaaatgaa	actcctgcaa	atcatcttct										240	
55	ctctcttctc	ggtctttttc	ccgacctcaa	atggggccct	gaccggaaat	gaaagtgcag										300	
	caaatgcagc	tccttgcct	gtcgtcctgt	ggcacgggat	gggcgattct	tgctgctttc										360	
	ccttcagttt	gggaagcata	aaaaaattaa	ttgaacaaca	aattcctggg	attcatgttg										420	
60																	

ES 2 760 004 T3

ttagcctgaa aattggaaag tctctcattg aggactatga aagtggattt tttgttcac 480
 cagacaagca aattcaggaa gtttgtgagt cacttcagaa cgatctaaca ctcgcaaag 540
 5 gattcaatgc aattggattt tctcagggta gtcagttcct gcgaggtcct gtgcaacgat 600
 gttcttctat acaagtaagg aatctcattt ccattggagg acagcatcaa ggggtttttg 660
 gtctgcccta ttgtccttcg ttgagcagaa agacttgcca atactttaga aagctcctga 720
 10 attatgcagc ttatgaaaaa tgggtacaga aactcctagt tcaagccacc tactggcatg 780
 atcctctaaa tgaggatgca tatcggactg gaagcacttt ccttgctgat ataaataatg 840
 15 agagacaaat caataatgac tatattaata atattcggaa gctaaatcgt tttgtgatgg 900
 taaagttcct caacgacagc atggttcagc caattgaatc tagtttcttt ggattctacg 960
 ctccaggaac tgatacagaa gttctcccat taaaacaaag caagatttat ttggaagatc 1020
 20 gtttgggact tcaatcagta ccgatagatt atctagaatg cggaggagat catttgcaat 1080
 ttacaaaaga atggttcata aagtttatca taccctatct gaagcaataa gagctgcaat 1140
 25 gtaattgatt aaaaaatggt aaccatttca ggatgattgg gtgaccctt aaaaatataa 1200
 atgaaaaaat atacaaaaga aataaat tttt tatattgatc ccacaaaaaa aaaaaaaaaa 1260
 aaaaaaaaaa aaa 1273

30

<210> 29
 <211> 102
 <212> PRT

35 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 29

Met Arg Asn Phe Ala Val Val Ser Leu Ala Val Ala Val Leu Leu Phe
 40 1 5 10 15

Cys Ala Trp Pro Ile Asn Ala Glu Asp Asn Glu Glu Val Gly Lys Ala
 45 20 25 30

Arg Glu Lys Arg Gly Leu Lys Asp Ala Met Glu His Phe Lys Asn Gly
 50 35 40 45

Phe Lys Glu Leu Thr Lys Asp Phe Lys Leu Pro Ser Leu Pro Ser Leu
 55 50 55 60

Pro Gly Phe Gly Lys Lys Pro Glu Ser Gly Ser Ser Glu Asp Ser Gly
 60 65 70 75 80

Asp Lys Thr Glu Asp Thr Ser Gly Ser Lys Asp Asp Gln Ser Lys Asp
 65 85 90 95

ES 2 760 004 T3

Asn Thr Val Glu Glu Ser
100

5

<210> 30
<211> 466
<212> ADN

10 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 30

ggatcggcca ttatggccgg ggcagttaat cgccacaatt taataaaatg aggaactttg 60

15 ctgtagtcag tttagccggt gctgtcctgc tcttctgtgc atggcctata aatgcggaag 120

ataatgaaga agttggaaag gcgagagaaa aaagaggctt aaaagacgca atggaacact 180

tcaaaaatgg atttaaggag ctgacaaaagg actttaaact tccaagcctt ccaagtcttc 240

20

ctggatttgg taaaaagcct gaatctggaa gttctgaaga ttctggagat aaaactgagg 300

ataccagtgg atctaaggac gaccaatcaa aggataatac ggtcgaagaa tcttaagaaa 360

25 ggcgcaaata gctatthtca aagtggcgaa tgthtctttc tttatctgaa ataaatattt 420

ttaaacttt cgaaaccaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 466

30 <210> 31

<211> 247

<212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*

35 <400> 31

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

40

Gly Tyr Ser Trp Gln Asp Val Arg Asn Ala Asp Gln Thr Leu Trp Ala
20 25 30

45 Tyr Arg Ser Cys Gln Lys Asn Pro Glu Asp Lys Asp His Val Pro Gln
35 40 45

Trp Arg Lys Phe Glu Leu Pro Asp Asp Glu Lys Thr His Cys Tyr Val
50 55 60

Lys Cys Val Trp Thr Arg Leu Gly Ala Tyr Asn Glu Asn Glu Asn Val
65 70 75 80

55

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

60

ES 2 760 004 T3

	Val	Pro	Ala	Gly	Leu	Asp	Gln	Glu	Leu	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Gly	Thr	
				100					105					110			
5	Cys	Lys	Ala	Val	Tyr	Asp	Lys	Ser	Met	Lys	Phe	Phe	Lys	Ser	His	Phe	
			115					120					125				
10	Met	Asp	Phe	Arg	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asp	Glu	
		130					135					140					
15	Trp	Phe	Ser	Lys	Asn	Pro	Asp	Val	Lys	Pro	Lys	Gly	Thr	Lys	Val	Ser	
	145					150					155					160	
20	Glu	Tyr	Cys	Lys	Asn	Lys	Asp	Asp	Gly	Asp	Cys	Lys	His	Ser	Cys	Ser	
					165					170					175		
25	Met	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Leu	Ile	Asp	Glu	Asp	Asn	Leu	Val	Ile	Pro	Phe	
				180					185					190			
30	Ser	Asn	Leu	Pro	Asp	Tyr	Pro	Glu	Asp	Lys	Leu	Glu	Glu	Cys	Arg	Asn	
			195					200					205				
35	Glu	Ala	Lys	Ser	Ala	Asn	Glu	Cys	Lys	Ser	Ser	Val	Ile	Tyr	Gln	Cys	
	210						215					220					
40	Leu	Glu	Asn	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Leu	Asp	Ala	Ser	Leu	Asn	Ile	Leu	
	225					230					235					240	
45	Asp	Glu	Phe	Ser	Gly	Arg	Tyr										
					245												
50	<210>	32															
	<211>	955															
	<212>	ADN															
	<213>	Lutzomyia longipalpis															
55	<400>	32															
	acttaaagat	ttttgtttta	gcaaaatgaa	cttcttggtg	aaaatcttct	ctttgctctg											60
60	tctctgtgga	ctggggtatt	catggcagga	tgtgagaaat	gccgatcaaa	ccctctgggc											120
65	gtatagatcg	tgccaaaaga	atcctgaaga	taaggatcac	gtacctcaat	ggaggaagtt											180
70	cgaattacc	gacgatgaaa	agactcattg	ctacgtcaag	tgcgatgga	cgcgtttg											240
75	agcttacaat	gaaaatgaaa	atgttttcaa	aattgatgtc	attactaagc	aatttaata											300
80	acgtggccta	gaagttccgg	ctggacttga	tcaagaattg	ggtggttcta	cagatggaac											360
85	ttgcaaagca	gtttacgata	aatccatgaa	gttcttcaaa	tctcatttta	tggactttag											420

ES 2 760 004 T3

gaatgcttac tacgcaactt atgacgggttc tgatgaatgg ttttagcaaga accctgatgt 480
 aaaaccgaaa ggaacaaaag tttccgaata ctgcaaaaat aaagatgatg gagattgcaa 540
 5 acatttctgc agtatgtact actaccgctt aatcgatgaa gacaacttag ttattccggt 600
 cagcaactta cctgactatc ccgaagataa gctcgaggaa tgcaggaatg aagccaagtc 660
 cgcaaatgag tgcaaatcat ctgttatcta tcagtgtttg gaaaatgcgg ataagtcagc 720
 10 ttttagacgcg tctttgaata tactcgatga gttttctgga agatattaaa acaaactgga 780
 taaaaaactt aggccaacct atgattcgaa cttacgattt tgaacttgaa attcatgtgc 840
 15 tttaacctat tgtcccacta ggaagaaaaa tccatatttg gtgatgttaa actatttttg 900
 aacctttca aaataaacia ttttcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 955

20 <210> 33
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

25 <400> 33

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

ES 2 760 004 T3

Lys Asp Asp Thr Ile Tyr Val Gly Ser Thr Gly Met Leu Lys Phe Thr
 145 150 155 160
 5

Ser Ser Leu Trp Val Lys Lys Ile Thr Lys Asp Gly Val Val Thr Ser
 165 170 175

10

His Asp Trp Thr Asp Lys Tyr Arg Lys Ile Leu Lys Ala Leu Asn Met
 180 185 190

15 Pro Asn Gly Phe Val Trp His Glu Ala Val Thr Trp Ser Pro Phe Arg
 195 200 205

Lys Gln Trp Val Phe Met Pro Arg Lys Cys Ser Arg His Pro Phe Ser
 20 210 215 220

Gln Glu Leu Glu Glu Arg Thr Gly Cys Asn Lys Ile Val Thr Ala Asp
 225 230 235 240
 25

Glu Asn Phe Asn Asp Ile Gln Val Ile His Ile Gln Asp Gln Pro Tyr
 245 250 255

30

Asn Leu Ala Ser Gly Phe Ser Ser Phe Arg Phe Ile Pro Gly Thr Lys
 260 265 270

35 Asn Glu Arg Leu Leu Ala Leu Arg Thr Val Glu Gln Glu Asp Gln Val
 275 280 285

Lys Thr Trp Ala Val Val Met Asp Met Lys Gly Thr Val Leu Met Tyr
 40 290 295 300

Glu Lys Glu Leu Tyr Asp Glu Lys Phe Glu Gly Leu Ala Phe Phe Gly
 305 310 315 320
 45

Gly Ile Lys Lys Asn
 325

50

<210> 34
 <211> 1071
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

55

<400> 34
 aaagagaagt agtgagaatg tttcttaagt gggttgtttg tgcttttgcg actgtcttcc 60
 ttgttggggg gagtcaggca gccccaccgg gggttgaatg gtatcacttt ggtctgattg 120
 60

ES 2 760 004 T3

ctgatatgga caaaaaatcc atcgcgagtg acaaaaaccac ctttaacagc gtcctaaaga 180
 tcgatgaatt gcgccacaac acaaaaaacgg atcaatacat ttatgtgcgt agtcgagtgga 240
 5 agaagcccgt ttccacgagg tatgggttca aaggacgcgg tgcggaattg tcggaaattg 300
 ttgtcttcaa caataaactt tacacagttg atgataaatc tgggaattacg ttccgcataa 360
 cgaaagacgg aaaactcttc ccgtgggtta ttctcgcaga tgccgatgga cagcgacccg 420
 10 atggctttaa gggatgaatgg gctacaatta aggatgatac aatctatggt ggatctacgg 480
 ggatgctcaa gttcacttca tccctttggg tgaagaagat cacgaaagat ggcgttggtta 540
 15 cgagtcacga ttggactgat aaataccgaa agattctcaa agctctaaac atgccaaatg 600
 gttttgtctg gcatgaggct gttacgtggt ctccattcag gaagcaatgg gtcttcatgc 660
 cgagaaagtg ctcaaggcat cccttctcac aggaactcga agaacgcaca gggtgcaata 720
 20 aaatagtac ggcagatgag aatttcaacg acattcaagt tattcacatt caagatcagc 780
 catataattt agcttctggt ttctcttctt tccgctttat tcttggtagc aaaaatgaaa 840
 25 gacttctcgc cttgaggaca gtagagcagg aagatcaggt taaaacttgg gctgtggtca 900
 tggatatgaa aggaacagtt ctgatgtacg aaaaggaact ttatgacgaa aaattcgaag 960
 gtttagcatt ctttggtggt attaaaaaga attaatgtt tccagaagct tttagatgaa 1020
 30 ataataaatt ttatttcatt ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1071

<210> 35
 35 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

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

ES 2 760 004 T3

Lys Lys Leu Ala His Val Trp Thr Gly Gly Ile Arg His Ser Gln Asp
 85 90 95

5 Lys Tyr Phe Arg Trp Ile Asn Asp Gly Thr Lys Val Val Lys Arg Val
 100 105 110

10 Tyr Thr Asn Trp Phe Thr Gly Glu Pro Asn Asn Gly Tyr Trp Lys Asp
 115 120 125

15 Glu Phe Cys Leu Glu Ile Tyr Tyr Lys Thr Glu Glu Gly Lys Trp Asn
 130 135 140

Asp Asp Lys Cys His Val Lys His His Phe Val Cys Gln Glu Lys Lys
 145 150 155 160

20
 <210> 36
 <211> 648
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

25
 <400> 36
 cgcgccgcg tgcaccgaca gaaggggtag tttgtagaga actttgagtt ctaaaggaaa 60
 ttctcaagaa gaaaatattc aaaagtaaag aatggcgttg aagtttcttc cggttctcct 120
 30 tctaagctgc ttcgcaatga gcacggcact acaagttact gagaaggaac tttctgatgg 180
 gaaaaagatc ttcactctcca aagttgagct aaactggttc gaagctcttg atttctgtat 240
 35 ccatcgtggt cttacgttgc tctcaattaa atccgccaag gaaaatgtag acgtaacaaa 300
 agcaattcgg gctgaattga attttgattc aaagaaattg gctcatgtgt ggactggagg 360
 tattcgccat agtcaagata agtattttccg ttggataaat gatggaacta aagttgttaa 420
 40 acgagtctac accaattggt tcaactggaga accaaataat ggttactgga aggatgaatt 480
 ttgtctggaa atttactata aaaccgaaga aggggaagtgg aatgatgata aatgtcacgt 540
 45 gaagcatcat tttgtatgtc aagaaaagaa ataaattgat tgattttggt tgctgatttg 600
 cagttcagaa ttgaaaagcc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 648

50
 <210> 37
 <211> 161
 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

55
 <400> 37
 Met Ala Phe Ser Asn Thr Leu Phe Val Leu Phe Val Ser Phe Leu Thr
 1 5 10 15

60

ES 2 760 004 T3

Phe Cys Gly Ala Asp Gln Thr Leu Ile Glu Lys Glu Leu Thr Gly Arg
 20 25 30

5
 Thr Val Tyr Ile Ser Lys Ile Lys Leu Asn Trp Asn Asp Ala Phe Asp
 35 40 45

10 Tyr Cys Ile Arg Asn Gly Leu Thr Phe Ala Lys Ile Lys Ser Ala Glu
 50 55 60

Glu Asn Thr Glu Leu Ser Glu Lys Leu Lys Thr Val Ile Arg Thr Glu
 15 65 70 75 80

Glu Phe Gln Val Trp Ile Gly Gly Ile Glu His His Gln Asp Ser Ser
 85 90 95

20
 Phe Arg Trp Val Ser Asp Ser Gln Pro Ile Thr Asn Lys Leu Gly Tyr
 100 105 110

25
 Lys Tyr Thr Asn Trp Asn Thr Gly Glu Pro Thr Asn Tyr Gln Asn Asn
 115 120 125

30 Glu Tyr Cys Leu Glu Ile Leu Phe Arg Lys Glu Asp Gly Lys Trp Asn
 130 135 140

Asp Phe Pro Cys Ser Ala Arg His His Phe Val Cys Glu Lys Arg Thr
 35 145 150 155 160

Lys

40
 <210> 38
 <211> 586
 <212> ADN
 45 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 38
 aatagatctt caaaacgtct aagaatggct ttcagcaaca ctttatttgt tctttttgtg 60
 50 agtttttttaa cgttttgtgg cgctgatcag acacttattg agaaggaatt aaccggaaga 120
 actgtttata tctccaaaat taagctaaat tggaacgatg ccttcgatta ctgcatccgc 180
 aatggcctca cctttgctaa gattaaatca gctgaagaaa acaccgaact gagtgagaaa 240
 55 ctcaagacag tcattcgtac ggaggagttt caagtttggga ttggaggcat tgaacatcat 300
 caagacagtt ccttccgctg ggtaagcgac tccaaccaa taaccaacaa attgggctac 360
 60 aaatacacia actggaatac cggagagccc acaaattacc aaaacaacga atattgcttg 420

ES 2 760 004 T3

gaaatattat tccggaagga agatggaaaa tggaatgatt ttccctgcag tgcaagacat 480
cattttgttt gtgaaaaaag aacaaaataa aatgaagaaa atgtgatttt cctttggttg 540
5 aagaataaaa ttctgttgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 586

<210> 39
10 <211> 105
<212> PRT
<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 39
15 Met Gln Asn Phe Leu Leu Val Ser Leu Ala Leu Ala Ala Leu Met Leu
1 5 10 15
20 Cys Ala Glu Ala Lys Pro Tyr Asp Phe Pro Leu Tyr Gln Asp Leu Ile
20 25 30
Gln Gly Val Ile Gln Arg Glu Ser Gln Ala Glu Arg Glu Lys Arg Ser
25 35 40 45
Pro Asn Glu Asp Tyr Glu Lys Gln Phe Gly Asp Ile Val Asp Gln Ile
30 50 55 60
Lys Glu Ile Ser Phe Asn Val Met Lys Met Pro His Phe Gly Ser Ser
65 70 75 80
35 Asp Asp Asn Arg Asp Asp Gly Glu Tyr Val Asp His His Tyr Gly Asp
85 90 95
40 Glu Asp Asp Arg Asp Tyr Asp His Tyr
100 105

<210> 40
45 <211> 457
<212> ADN
<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 40
50 atttagtttg tgtttaacaa aacaagaatg cagaacttcc ttttagtttc cttggcttta 60
gctgccttaa tgctatgtgc cgaagcaaag ccgtacgatt ttccgcttta tcaggactta 120
attcagggcg ttattcagcg cgaagagtaa gctgagaggg agaagagaag cccaatgag 180
55 gactatgaga agcaatttgg ggatattggt gatcaaatta aggaaattag tttcaatgct 240
atgaaaatgc ccatttttgg aagctctgat gataatcgtg atgatggcga gtacgttgat 300
60 catcattatg gtgacgaaga tgatcgtgat tatgatcatt actaaatact acttgctcct 360

ES 2 760 004 T3

gctgaatgac ttgaaggaat catttttttg caaaaatatac catcaaatta ttgaattaat 420
aaagttgcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 457
5
<210> 41
<211> 157
<212> PRT
10 <213> Lutzomyia longipalpis
<400> 41
Met Lys Phe Tyr Ile Phe Gly Val Phe Leu Val Ser Phe Leu Ala Leu
15 1 5 10 15
Cys Asn Ala Glu Asp Tyr Asp Lys Val Lys Leu Thr Gly Arg Thr Val
20 20 25 30
Tyr Ile Ser Arg Ser Lys Ala Pro Trp Phe Thr Ala Leu Asp Asn Cys
25 35 40 45
Asn Arg Arg Phe Thr Phe Ala Met Ile Lys Ser Gln Lys Glu Asn Glu
30 50 55 60
Glu Leu Thr Asn Ala Leu Leu Ser Val Ile Lys Ser Asp Glu Glu Asn
65 70 75 80
Val Trp Ile Gly Gly Leu Arg His Asp Leu Asp Asp Tyr Phe Arg Trp
85 90 95
Ile Ser Phe Gly Thr Ala Leu Ser Lys Thr Ser Tyr Thr Asn Trp Ala
100 105 110
40 Pro Lys Glu Pro Thr Gly Arg Pro His Arg Thr Gln Asn Asp Glu Phe
115 120 125
45 Cys Met Gln Met Ser Phe Lys Asp Gly Gly Lys Trp Ser Asp Asn Thr
130 135 140
50 Cys Trp Arg Lys Arg Leu Tyr Val Cys Glu Lys Arg Asp
145 150 155
<210> 42
55 <211> 596
<212> ADN
<213> Lutzomyia longipalpis
<400> 42
60 gtttaaggaa tttctttcat ctcagtcttc gattttcttt aaacaaataa tgaagtttta 60

ES 2 760 004 T3

tatTTTTTgga gTTTTcctgg tgagctttct tgcattatgc aatgctgagg attatgataa 120
 agtaaaactt actggaagaa ctgTTTtacat ctccagatca aaggctccgt ggTtcacagc 180
 5 tttagacaat tgtaatcggt tacgcttcac cttcgccatg atcaagtctc agaaggagaa 240
 tgaagagcta acaaatgCGc tTTtaagtgt aattaaatct gacgaagaaa atgTttggat 300
 10 tggaggTctt aggcacgatc tggatgacta cttccgTtgg attagTtttg gaactgcatt 360
 gtcaaagact tcgtacacca attgggcccc aaaggaaccc acaggaaggc cccatagaac 420
 tcaaaatgat gaattctgca tgcaaatgtc tttcaaagat ggtggcaaat ggagtgataa 480
 15 cacctgTtgg cgtaaacggt tgtacgTttg tgaaaagcgt gattaaataa aggaacactg 540
 ccaatgaata ttgggcaatt tgagagaaat taaattaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 596

20

<210> 43
 <211> 295
 25 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*
 <400> 43

30 Met Ile Lys Glu Val Phe Ser Leu Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Gln
 1 5 10 15

35 Cys Ala Asn Glu Ile Pro Ile Asn Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

40 Pro Ile Ile Asp Pro Asn Lys Ser Ser Ser Asp Asp Tyr Phe Asp Asp
 35 40 45

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

45 Asp Asn Arg Gly Lys Ser Arg Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Arg Glu
 65 70 75 80

50 Gly Arg Leu Gly Thr Asn Gly Ala Lys Pro Gly Gln Gly Gly Thr Arg
 85 90 95

55 Pro Gly Gln Gly Gly Thr Arg Pro Gly Gln Gly Gly Thr Arg Pro Gly
 100 105 110

Gln Gly Gly Thr Arg Pro Gly Gln Gly Gly Thr Arg Pro Gly Gln Gly
 115 120 125

60

ES 2 760 004 T3

Arg Thr Lys Pro Ala Gln Gly Thr Thr Arg Pro Ala Gln Gly Thr Arg
 130 135 140
 5
 Asn Pro Gly Ser Val Gly Thr Lys Glu Ala Gln Asp Ala Ser Lys Gln
 145 150 155 160
 10 Gly Gln Gly Lys Arg Arg Pro Gly Gln Val Gly Gly Lys Arg Pro Gly
 165 170 175
 15 Gln Ala Asn Ala Pro Asn Ala Gly Thr Arg Lys Gln Gln Lys Gly Ser
 180 185 190
 Arg Gly Val Gly Arg Pro Asp Leu Ser Arg Tyr Lys Asp Ala Pro Ala
 195 200 205
 20
 Lys Phe Val Phe Lys Ser Pro Asp Phe Ser Gly Glu Gly Lys Thr Pro
 210 215 220
 25
 Thr Val Asn Tyr Phe Arg Thr Lys Lys Lys Glu His Ile Val Thr Arg
 225 230 235 240
 30 Gly Ser Pro Asn Asp Glu Phe Val Leu Glu Ile Leu Asp Gly Asp Pro
 245 250 255
 35 Thr Gly Leu Gly Leu Lys Ser Glu Thr Ile Gly Lys Asp Thr Arg Leu
 260 265 270
 Val Leu Glu Asn Pro Asn Gly Asn Ser Ile Val Ala Arg Val Lys Ile
 275 280 285
 40
 Tyr Lys Asn Gly Tyr Ser Gly
 290 295
 45
 <210> 44
 <211> 989
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis
 50
 <400> 44
 actaaagcgt ctcaccgaaa tcagggaaaa tgattaagga agttttctct ctggctctac 60
 ttgtggcctt ggcacagtgt gctaataaaa tccctattaa tcgtcagggg aaagattatc 120
 55 cagttccgat cattgatcca aataaatcat cttcggatga ttatttcgat gatcgcttct 180
 accctgatat tgatgatgag ggcatagctg aggctcctaa ggataatagg ggaaaatccc 240
 60 gtggtggtgg tgcggctggc gcaagagaag gtaggttagg tacgaatggg gctaaaccgg 300

ES 2 760 004 T3

gtcaggggtg aactagacca ggacaggggtg gaactaggcc aggacaggggt ggaactaggc 360
 caggtcaggg tggaaactagg ccaggtcagg gtggaactag acctgggcaa ggtagaacta 420
 5 agcctgctca gggaaactact aggccagctc agggaaactag aatccagga tcggttgga 480
 cgaaagaagc ccaggatgcg tcaaaacaag gtcaaggtaa aagaaggcca gggcaagttg 540
 10 gtggtaaaag accaggacaa gcaaatgctc ctaatgcagg cactagaaaag caacagaaaag 600
 gcagtagagg cgttggaagg cctgatctat cgcgctacaa agatgccct gctaaattcg 660
 ttttcaaate tcccgatttc agtggagaag gcaaaactcc aactgtaaate tactttagaa 720
 15 cgaagaagaa ggagcacatt gtgaccctg gtatgcctaa tgatgaattt gttctggaga 780
 ttctcgatgg ggatccaact gggcttggac taaagagtga aaccataggc aaagatacgc 840
 20 gtttagtgct ggagaatcct aatggaaatt ccatcgtggc tcgtgtaag atctacaaga 900
 acggttattc aggatgaaga agaaatcctt tgatttcccc cccccctct tcctttaaaa 960
 ttcaacataa taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 989

25

<210> 45
 <211> 148
 <212> PRT

30 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 45

Met Asn Ser Val Asn Thr Leu Ile Leu Thr Leu Leu Phe Ala Ile Phe
 35 1 5 10 15

Leu Leu Val Lys Arg Ser Gln Ala Phe Leu Pro Ser Asp Pro Ser Ile
 40 20 25 30

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

Glu Tyr Phe Pro Asp Ile Lys Asn Val Lys Asn Gly Lys Arg Val Tyr
 50 50 55 60

Ile Val Cys Thr Asp Ser Asp Ala Val Asp Tyr Lys Phe Tyr Ile Cys
 55 65 70 75 80

Phe Asp Met Asn Arg Leu Ser Gly Pro Pro Tyr Pro Glu Glu Glu Ile
 60 85 90 95

Leu Arg Glu Ser Thr Val Thr Tyr Ala Gln Ile Tyr Glu Leu Met Thr
 65 100 105 110

70

ES 2 760 004 T3

Thr Glu Thr Thr Glu Thr Lys Lys Pro Lys Lys Lys Pro Lys Asn Ser
 115 120 125

5
 Lys Thr Asp Asp Pro Pro Ala Ile Arg Pro Gly Phe Ser Phe Arg Asn
 130 135 140

10 Ser Ile Ser Val
 145

<210> 46

15 <211> 826

<212> ADN

<213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 46

20 gtcttttctt gagtggtttca ttaacaaaat gaattcagta aacactttta ttttaactct 60
 tctatattgca atttttttat tagtgaaaag gtctcaggct tttcttccat ctgacccaag 120
 tatctgtggt aaaaatttag tattggatac aggaaggact tgtgaggaaa gtgaatattt 180
 25 tccggatata aagaacgtta aaaatggaaa aagagtttac attgtctgca ctgattcaga 240
 tgcagttgat tataaatttt atatttggtt cgatatgaat cgtctttctg gaccaccgta 300
 30 tcctgaggaa gaaatccttc gtgaatcaac ggtaacttat gcccaaattt atgagctgat 360
 gactacggaa accactgaaa ccaaaaagcc aaaaaagaaa ccaaagaatt caaaaacgga 420
 cccagaccct ccagcaattc gtccaggatt ttcatttaga aattcaattt ctgtttaatt 480
 35 ttacaattta ttttgaaaga aaaatgatata ttcgaaatat tctatacaaaa aaaacaacag 540
 ttataaaacg aaaattcaat catttcaatg agaaaactta gtcttgagta aggtttattc 600
 40 accacccgac gccacgctat ggtgaataat tttctttatt caccacatca aaatgacggc 660
 ttataaactt caacaaatag tttggaaaat acatttctaa ctaatgcaat gtttacttaa 720
 aatcacttta caaattcacg catttgagat gcaacaaata tatacaattc aacgatataa 780
 45 actttccaca aggaaaactt tcaaccaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 826

<210> 47

50 <211> 397

<212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 47

55 Met Lys Leu Phe Phe Phe Leu Tyr Thr Phe Gly Leu Val Gln Thr Ile
 1 5 10 15

60 Phe Gly Val Glu Ile Lys Gln Gly Phe Lys Trp Asn Lys Ile Leu Tyr

ES 2 760 004 T3

	260		265		270	
5	Glu Leu Lys Gln Lys Gly Ser Lys Val Asn Ala Asn Tyr Leu Gly Asp	275	280	285		
10	Arg Gly Glu Ser Thr Asp Ala Ile Gly Leu Val Tyr Asp Pro Lys Thr	290	295	300		
15	Lys Thr Ile Phe Phe Val Glu Ser Asn Ser Lys Arg Val Ser Cys Trp	305	310	315		320
20	Asn Thr Gln Glu Thr Leu Asn Lys Asp Lys Ile Asp Val Ile Tyr His		325	330		335
25	Asn Ala Asp Phe Ser Phe Gly Thr Asp Ile Ser Ile Asp Ser Gln Asp	340	345	350		
30	Lys Phe Val Phe Thr Lys Pro Arg Tyr Gln Ile Phe Lys Val Asn Ile	370	375	380		
35	Gln Glu Ala Ile Ala Gly Thr Lys Cys Glu Lys Asn Leu	385	390	395		
40	<210> 48					
	<211> 1325					
	<212> ADN					
	<213> Lutzomyia longipalpis					
45	<400> 48					
	atcattcaaa aggcagcagc acaatgaagt tatttttctt tctttacact tttggtctag					60
	tccaaacgat ttttggagta gaaattaaac aaggatttaa atggaataaa atcctttatg					120
	agggcgatac atcagaaaac ttcaatccag ataacaacat ccttacggct tttgcgtacg					180
	atcctgagag tcagaaactc ttctaactg tcccaggaa atatcccga actatgtaca					240
50	ctttggcaga agttgatact gagaaaaatt cttttgaatc gggagatact tccccgctcc					300
	ttggaaaatt cagtgggtcat gaaactggga aagaacttac atcagtttat cagccagtta					360
	tcgatgaatg tcatcgtctt tgggttggtg atgttggatc agtagaacgt aactcagacg					420
55	gcacagaagg tcagccagaa cataatccta cccttgtggc gtacgatctc aaagaagcca					480
	actatcctga agttattcgt tacacgtttc ccgataattc cattgagaag cccacatttc					540
60	tgggtggatt tgccgttgat gttgtaaagc cggatgaatg cagtgaaact tttgtctaca					600

ES 2 760 004 T3

tcacaaactt cctcaccaac gccctcatag tatacgatca taagaataag gactcctgga 660
 5 cgggtacaaga ttcaactttt ggaccagata aaaagtcaaa gtttgaccac gatggacaac 720
 agtatgaata cgaagcagga atcttcggga ttacccttgg agagagagat aacgaaggaa 780
 atcgtcaagc gtactattta gtagcaagta gtaccaaaact tcacagcatc aacaccaaag 840
 10 aactgaagca aaaaggaagc aaagttaatg caaattattht gggagatcgt ggtgaatcca 900
 ccgatgccat aggcttagtt tacgatccaa aaacccaaaac tatcttcttc gttgagtcaa 960
 atagcaaaaag agtatcatgc tggaataccc aggaaacact aaacaaggat aaaattgatg 1020
 15 taatctatca caatgcagac ttttcctttg gaacagatat atcgattgat agtcaggata 1080
 atttgtgggt cctagcaaat ggacttccac ctctggaaaa ttctgataaa tttgtcttta 1140
 20 caaagccacg ttatcaaata ttcaaagtca acattcaaga agcaattgct ggaactaaat 1200
 gtgaaaagaa tctttaacaa atgaaacttt gtagaaaaat acataatatc tgaataaaaa 1260
 gtcataaatg taccataaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320
 25 aaaaa 1325

<210> 49
 30 <211> 350
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 49
 35 Met Thr Phe Leu Ile Ile Leu Gly Ala Phe Leu Leu Val Gln Ile Ile
 1 5 10 15
 40 Thr Ala Ser Ala Leu Gly Leu Pro Glu Gln Phe Lys Gly Leu Glu Asp
 20 25 30
 Leu Pro Lys Lys Pro Leu Ala Glu Thr Tyr Tyr His Glu Gly Leu Asn
 45 35 40 45
 Asp Gly Lys Thr Asp Glu Met Val Asp Ile Phe Lys Ser Leu Ser Asp
 50 50 55 60
 Glu Phe Lys Phe Ser Asp Glu Asn Leu Asp Val Gly Glu Glu Lys Asn
 65 70 75 80
 55 Tyr Lys Lys Arg Asp Ile Thr Gln Asn Ser Val Ala Arg Asn Phe Leu
 85 90 95
 60 Ser Asn Val Lys Gly Ile Pro Ser Met Pro Ser Leu Pro Ser Met Pro

ES 2 760 004 T3

			100					105					110			
5	Ser	Met	Pro	Ser	Ile	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Ser	Gln	Thr	Gln	Ala	Ala
			115					120					125			
10	Pro	Asn	Thr	Ala	Leu	Ala	Leu	Pro	Glu	Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu	Leu	Asp
		130					135					140				
15	Met	Pro	Asn	Ile	Val	Lys	Asn	Phe	Leu	Lys	Glu	Thr	Arg	Asp	Leu	Tyr
	145					150					155					160
20	Asn	Asp	Val	Gly	Ala	Phe	Leu	Lys	Ala	Ile	Thr	Glu	Ala	Leu	Thr	Asn
					165					170					175	
25	Arg	Ser	Ser	Ser	Ser	Gln	Leu	Leu	Ser	Ser	Pro	Met	Val	Ser	Thr	Asn
				180					185					190		
30	Lys	Thr	Lys	Glu	Phe	Ile	Arg	Asn	Glu	Ile	Gln	Lys	Val	Arg	Lys	Val
			195					200					205			
35	Arg	Asn	Phe	Val	Gln	Glu	Thr	Leu	Gln	Lys	Ile	Arg	Asp	Ile	Ser	Ala
		210					215					220				
40	Ala	Ile	Ala	Lys	Lys	Val	Lys	Ser	Ser	Glu	Cys	Leu	Ser	Asn	Leu	Thr
	225				230						235					240
45	Asp	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Ser	Asp	Gly	Ile	Asn	Cys	Leu	Lys	Glu	Lys
					245					250					255	
50	Phe	Asn	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Leu	Gln	Leu	Tyr	Asn	Asn	Leu	Leu
				260					265					270		
55	Lys	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Asn	Asp	Leu	Met	Val	Glu	Leu	Lys	Lys	Cys
			275					280					285			
60	Asp	Thr	Asn	Gln	Asn	Asn	Thr	Leu	Gly	Arg	Ile	Ile	Cys	Tyr	Phe	Leu
		290					295					300				
65	Thr	Pro	Leu	Gln	Leu	Glu	Lys	Glu	Gln	Ile	Leu	Leu	Pro	Val	Glu	Phe
	305					310					315					320
70	Ile	Lys	Arg	Ile	Leu	Glu	Leu	Thr	His	Tyr	Phe	Ser	Thr	Met	Lys	Glu
					325					330					335	
75	Asp	Leu	Ile	Asn	Cys	Gly	Ile	Thr	Thr	Ile	Ala	Ser	Ile	Thr		

ES 2 760 004 T3

340

345

350

<210> 50

5 <211> 1275

<212> ADN

<213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 50

10 ctttaaagca aaaatTTTgt gggaaaggaa gttaccCGga gatgacgTtt ctaattatac 60
 ttggtgcatt tctccttGtt caaattatta cagcttcagc tttaggattg cctgaacagt 120
 ttaaaggTtt agaggattta cctaaaaaac ctttggcaga gacttattat cacgaaggat 180
 15 tgaatgatgg aaaaacggat gaaatggtgg atatTTTtaa agtcttagc gatgaattta 240
 aattcagtga tgaaaattta gatgTtggTg aggagaaaa ttacaagaaa cgtgatataa 300
 20 cccaaaattc agtggcaagg aacttcctat caaacgtaa gggaaTtCct tcaatgccat 360
 cactcccttc aatgccttca atgcatcaa ttccttcaact ttggtcaagt cagacacagg 420
 cggcaccaaa taccgcactt gcccttctg aatctgatta ttccttcta gatatgccga 480
 25 atattgtgaa aaatTtCcta aaggaaaca gagacctcta taacgatgtt ggagctTttc 540
 ttaaggcaat tacagaagct ttaacaaata gatcttcatc atctcaactt ctttctccc 600
 30 caatggtgag cacgaataaa accaaagaat ttattcggaa tgaaatacaa aaagtccgaa 660
 aagtgagaaa tttcgtccag gaaactctc agaaaatccg agacatttct gctgctattg 720
 ccaaaaaggt aaaatcatca gaatgtctgt ccaatcttac ggacatcaaa ggacttgtat 780
 35 cagacggaat taattgttta aaggaaaaat tcaatgatgg aaaacgaatt atcctgcaat 840
 tgtacaataa ttactaaaa ggactcaaaa ttccaaatga cctaattggtt gaattgaaga 900
 40 aatgtgatac aatcaaaac aatactttgg gaagaataat ctgttatttt ttgacaccat 960
 tgcaactgga aaaagaaca attcttctac ctgtagaatt tataaagcgc attcttgaat 1020
 taaccacta cttttccaca atgaaagaag atcttatcaa ctgtggcatc acaacgattg 1080
 45 catccattac gtaaaaaatg gaaaaatgtg ccggtgaaat gcttgaaatc accaaagaaa 1140
 tttcatcgca aataacagtt ccagaataac caaattTtaa tgattacttc tcaaggaaaa 1200
 50 tactaccaa aggcatat taaaacgatg tttttataa acaatgtaag aaaaaaaaaa 1260
 aaaaaaaaaa aaaaa 1275

55 <210> 51

<211> 60

<212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*

60 <400> 51

ES 2 760 004 T3

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

5
 Cys Val Ala Ala Met Pro Gly Ser Asn Val Pro Trp His Ile Ser Arg
 20 25 30

10 Glu Glu Leu Glu Lys Leu Arg Glu Ala Arg Lys Asn His Lys Ala Leu
 35 40 45

Glu Lys Ala Ile Asp Glu Leu Ile Asp Lys Tyr Leu
 15 50 55 60

<210> 52
 <211> 413
 20 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 52
 agttaatctt ctgtcaagct acaaaaatgc ttaaaatcgt tttatttcta tcagttttgg 60
 25 ctgtattagt gatttgtgta gcagcaatgc caggatccaa tgttccttgg cacatttcac 120
 gagaagagct tgagaagctt cgtgaagctc gaaagaatca caaggcactc gagaaggcaa 180
 30 ttgatgaatt aattgacaaa tatctctgat tttgaagagc aaggaagagg aaataaacgg 240
 ccgaggaagg attttcttta gagattcttc tttttattac ttcaaacctt acttcaaaat 300
 cagtctgata tttttttaat ttgaaaaaaaa tattgaaaat ttttaactatt tgtgaaat 360
 35 aaataaataa agaatgtcag aagcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 413

<210> 53
 40 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 53
 45 Met Lys Phe Ser Cys Pro Val Phe Val Ala Ile Phe Leu Leu Cys Gly
 1 5 10 15

50 Phe Tyr Arg Val Glu Gly Ser Ser Gln Cys Glu Glu Asp Leu Lys Glu
 20 25 30

Glu Ala Glu Ala Phe Phe Lys Asp Cys Asn Glu Ala Lys Ala Asn Pro
 55 35 40 45

Gly Glu Tyr Glu Asn Leu Thr Lys Glu Glu Met Phe Glu Glu Leu Lys
 50 55 60

60

ES 2 760 004 T3

Glu Tyr Gly Val Ala Asp Thr Asp Met Glu Thr Val Tyr Lys Leu Val
 65 70 75 80

5

Glu Glu Cys Trp Asn Glu Leu Thr Thr Thr Asp Cys Lys Arg Phe Leu
 85 90 95

10

Glu Glu Ala Glu Cys Phe Lys Lys Lys Asn Ile Cys Lys Tyr Phe Pro
 100 105 110

15

Asp Glu Val Lys Leu Lys Lys Lys
 115 120

<210> 54
 <211> 428
 20 <212> ADN
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 54
 aathttcacc atgaagtttt cttgcccagt tttcgttgca attttccttt tgtgctggatt 60
 25 ttatcgtggt gaggggtcat cacaatgtga agaagattta aaagaagaag ctgaagcttt 120
 ctttaaggat tgcaatgaag caaaagccaa tcttggtgaa tacgagaatc tcaccaaaga 180
 30 agaaatgttt gaagaattga aagaatatgg agttgctgac acagacatgg agacagttta 240
 caaacttggtg gaagaatggt ggaatgaatt aacaacaacg gattgtaaga gatttctcga 300
 agaggctgaa tgcttcaaga agaagaatat ttgtaaatat ttcccagatg aagtgaaatt 360
 35 gaagaagaaa taaattttta gcttgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420
 aaaaaaaaaa 428

40

<210> 55
 <211> 572
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

45

<400> 55

Met Leu Phe Phe Leu Asn Phe Phe Val Leu Val Phe Ser Ile Glu Leu
 1 5 10 15

50

Ala Leu Leu Thr Ala Ser Ala Ala Ala Glu Asp Gly Ser Tyr Glu Ile
 20 25 30

55

Ile Ile Leu His Thr Asn Asp Met His Ala Arg Phe Asp Gln Thr Asn
 35 40 45

60

Ala Gly Ser Asn Lys Cys Gln Glu Lys Asp Lys Ile Ala Ser Lys Cys

ES 2 760 004 T3

	50					55											60
5	Tyr 65	Gly	Gly	Phe	Ala	Arg 70	Val	Ser	Thr	Met	Val 75	Lys	Lys	Phe	Arg	Glu 80	
10		Glu	Asn	Gly	Ser	Ser 85	Val	Leu	Phe	Leu	Asn 90	Ala	Gly	Asp	Thr	Tyr 95	Thr
15		Gly	Thr	Pro	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Lys 105	Glu	Thr	Ile	Ala	Thr 110	Glu	Met
20	Met	Asn	Ile	Leu	Arg	Pro	Asp	Ala	Ala	Ser	Leu	Gly	Asn 125	His	Glu	Phe	
25	Asp	Lys 130	Gly	Val	Glu	Gly	Leu	Val	Pro	Phe	Leu	Asn 140	Gly	Val	Thr	Phe	
30	Pro	Ile	Leu	Thr	Ala	Asn 150	Leu	Asp	Thr	Ser	Gln	Glu	Pro	Thr	Met	Thr 160	
35	Asn	Ala	Lys	Asn	Leu	Lys	Arg	Ser	Met	Ile 170	Phe	Thr	Val	Ser	Gly 175	His	
40	Arg	Val	Gly	Val	Ile	Gly	Tyr	Leu	Thr	Pro	Asp	Thr	Lys	Phe	Leu	Ser	
45	Asp	Val	Gly 195	Lys	Val	Asn	Phe	Ile 200	Pro	Glu	Val	Glu	Ala 205	Ile	Asn	Thr	
50	Glu	Ala	Gln	Arg	Leu	Lys	Lys	Glu	Glu	Asn	Ala	Glu	Ile	Ile	Ile	Val	
55	Val	Gly	His	Ser	Gly	Leu	Ile	Lys	Asp	Arg	Glu	Ile	Ala	Glu	Lys	Cys 240	
60	Pro	Leu	Val	Asp	Ile	Ile	Val	Gly	Gly	His 250	Ser	His	Thr	Phe	Leu	Tyr 255	
	Thr	Gly	Ser	Gln	Pro	Asp	Arg	Glu	Val	Pro	Val	Asp	Val	Tyr	Pro	Val	
				260					265					270			
	Val	Val	Thr	Gln	Ser	Ser	Gly	Lys	Lys	Val	Pro	Ile	Val	Gln	Ala	Tyr	
			275					280					285				
	Cys	Phe	Thr	Lys	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Phe	Lys	Val	Thr	Ile	Asn	Gly	Lys	

ES 2 760 004 T3

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

ES 2 760 004 T3

	530		535		540	
	Glu Lys Met Gly Pro Ile Phe Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Thr Val					
5	545		550		555	560
	Leu Gly Gly Leu Gln Lys Ser Asp Glu Asp Trp His					
10		565		570		
	<210> 56					
	<211> 1839					
	<212> ADN					
15	<213> Lutzomyia longipalpis					
	<400> 56					
	agttgcaaga atttcttcat tgcgttaaga tgttgttttt ccttaacttt tttgtgctgg					60
20	tgttcagcat agaactggcg ttgttaacag catcagcagc agcagaagac ggcagctatg					120
	agatcataat tcttcacacc aatgatatgc acgcgcgttt tgatcaaacc aatgctggaa					180
	gcaacaaatg ccaagaaaaa gacaagattg cttccaaatg ctacggagga tttgcaagag					240
25	tttcaacaat ggtgaaaaaa ttccgagaag aaaatggcag cagtgtcttg ttcttgaatg					300
	ctggtgacac gtatacaggt accccatggt ttaccctcta caaggagacc attgcaacgg					360
30	agatgatgaa catccttcgt ccagatgcag cctcactggg aaatcatgaa ttcgacaaaag					420
	gagtagaagg actcgtgcca ttcctcaatg gtgtcacctt ccctatttta acagcgaatt					480
	tggacacttc tcaagagcca acaatgacca atgctaaaaa tctcaaacgc tcaatgattt					540
35	ttacggtttc cgggcacaga gttggtgtaa ttggctacct aacgcctgat acaaaattcc					600
	tctcggacgt tggtaaagtt aattttatte cgggaagtga agccatcaat acggaagcac					660
40	agcgtctgaa gaaagaggaa aatgccgaaa taatcatcgt tgttggacat tcagggttga					720
	taaaagatcg agaaattgca gagaaatgcc cactggttga cataattggt ggaggacatt					780
	cacacacatt cctctacaca ggaagtcagc ctgatcgtga ggttcctgta gacgtttatc					840
45	ctgttgttgt gacceaatcc agtgggaaga aagttccaat tgttcaagcc tattgcttta					900
	caaagtattt ggggtacttt aaagtgacga tcaacggaaa aggaaatggt gtgggatgga					960
50	ctgggcagcc aattctcctt aataacaaca ttccccaaga tcaggaagtt ctactgctc					1020
	ttgaaaagta cagagaacgc gtggaaaact atggaaatcg cgtaattgga gtttcccgtg					1080
	taatttcaa tggggggcat actgaatgtc gtttccatga atgcaatatg ggtaaatctca					1140
55	tcacggacgc ttttgtgtat gccaatgtaa tcagtacacc aatgagtacg aatgcctgga					1200
	cagatgcaag tgttgttctg tatcaaagtg gtggcattcg tgccccaatt gatcctcgta					1260
60	ccgcggcagg gagcatcaca cgcctcagat tggacaatgt tctaccattt gggaaatgcac					1320

ES 2 760 004 T3

tgtacgtcgt aaaagttcct gggaatgtct tacgcaaagc tttggaacat tcagttcatc 1380
gatactccaa cacttcggga tggggagaat ttccacaagt ttcggggcta aagattcgtt 1440
5 ttaacgtcaa tgaagaaatt ggaaaacgcg taaagtccgt taaagttctc tgtagcaatt 1500
gctctcaacc tgaataccaa ccactgagaa ataaaaaaaaac ttacaacggt atcatggaca 1560
10 gttttatgaa ggatggaggt gatgggtata gcatgttcaa gcccttgaag atcatcaaga 1620
ccctcccact gggagatatt gaaacagtag aagcttatat tgagaaaatg ggccccattt 1680
tcccagcagt cgaggggaagg atcactgttc ttgggggact tcaaaaatca gatgaggatt 1740
15 ggcattagaa acatcctgga cgttatggaa agaataaaag aaggatcata gaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaat aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1839

20

<210> 57
<211> 86
<212> PRT
<213> Lutzomyia longipalpis

25

<400> 57

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

30

Ala Phe Asn Val Ala Glu Gly Cys Asp Ala Thr Cys Gln Phe Arg Lys
20 25 30

35

Ala Ile Glu Asp Cys Lys Lys Lys Ala Asp Asn Ser Asp Val Leu Gln
35 40 45

40

Thr Ser Val Gln Thr Thr Ala Thr Phe Thr Ser Met Asp Thr Ser Gln
50 55 60

45

Leu Pro Gly Asn Asn Val Phe Lys Ala Cys Met Lys Glu Lys Ala Lys
65 70 75 80

Glu Phe Arg Ala Gly Lys
85

50

<210> 58
<211> 419
<212> ADN

55

<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 58

gtcagtgatc tgataagtta ttaaaatgaa gcaaatcctt ctaatctctt tgggtggtgat 60

60

tcttgccgtg cttgccttca atggttgctga gggctgtgat gcaacatgcc aatttcgcaa 120

ES 2 760 004 T3

agccatagaa gactgcaaga agaaggcgga taatagcgat gttttgcaga cttctgtaca 180
aacaactgca acattcacat caatggatac atcccaacta cctggaaata atgtcttcaa 240
5 agcatgcatg aaggagaagg ctaaggaatt tagggcagga aagtaagaga ttgaggaaaa 300
ttgtagccga agagagaagg aaggaaagtc ccatattttg tttgttaatt gtaacgaatt 360
10 ttgcgaaaaa aataaaatat tatgcactcc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 419

<210> 59

<211> 84

15 <212> PRT

<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 59

20 Met Asn Val Leu Phe Val Ser Phe Thr Leu Thr Ile Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

25 Val Lys Ala Arg Pro Glu Asp Phe Val Ala Leu Gln Asp Gln Ala Asn
20 25 30

30 Phe Gln Lys Cys Leu Glu Gln Tyr Pro Glu Pro Asn Gln Ser Gly Glu
35 40 45

35 Val Leu Ala Cys Leu Lys Lys Arg Glu Gly Ala Lys Asp Phe Arg Glu
50 55 60

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

40 Leu Trp Gly Ala

<210> 60

45 <211> 429

<212> ADN

<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 60

50 tatttttaaat aattctgtgt aaaatgaacg ttcttttcgt gtctttcacg ctcacaattc 60
ttcttctctg tgtaaggca cggccagaag atttcgtagc tcttcaggat caagctaatt 120
tccagaaatg cctcgaacaa tatccagaac caaatcaatc tggagaagtt cttgcgtgcc 180
55 tcaagaagcg cgaaggtgcc aaagatttcc gggaaaagag gagcctggat gacatagaag 240
ggactttcca agagtctgga aatctctggg gtgcatagga agctcagagg acttctaadc 300
60 aatctgtgag aagagaaccc aacggctaga gaaaatttaa ggaaaataaa gaaattaatg 360

ES 2 760 004 T3

aagcattaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420
 aaaaaaaaaa 429
 5
 <210> 61
 <211> 626
 <212> PRT
 10 <213> *Lutzomyia longipalpis*
 <400> 61
 Met Lys Ile Thr Val Ile Leu Phe Thr Gly Phe Thr Ile Ala Leu Val
 15 1 5 10 15
 Ser Ser Ala Val Leu Lys Lys Asn Gly Glu Thr Ile Glu Glu Glu Glu
 20 20 25 30
 Val Arg Ala Glu Gln Arg Leu Arg Glu Ile Asn Glu Glu Leu Asp Arg
 25 35 40 45
 Arg Lys Asn Ile Asn Thr Val Ala Ala Trp Ala Tyr Ala Ser Asn Ile
 50 55 60
 30 Thr Glu Val Asn Leu Lys Asn Met Asn Asp Val Ser Val Glu Thr Ala
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Lys Glu Leu Ala Ser Glu Leu Lys Gly Phe Asn Ala Lys
 35 85 90 95
 Glu Tyr Lys Ser Glu Asp Leu Lys Arg Gln Ile Lys Lys Leu Ser Lys
 40 100 105 110
 Leu Gly Tyr Ser Ala Leu Pro Ser Glu Lys Tyr Lys Glu Leu Leu Glu
 115 120 125
 45
 Ala Ile Thr Trp Met Glu Ser Asn Tyr Ala Lys Val Lys Val Cys Ser
 130 135 140
 50 Tyr Lys Asp Pro Lys Lys Cys Asp Leu Ala Leu Glu Pro Glu Ile Thr
 145 150 155 160
 Glu Ile Leu Ile Lys Ser Arg Asp Pro Glu Glu Leu Lys Tyr Tyr Trp
 55 165 170 175
 Lys Gln Trp Tyr Asp Lys Ala Gly Thr Pro Thr Arg Glu Ser Phe Asn
 180 185 190
 60

ES 2 760 004 T3

Lys Tyr Val Gln Leu Asn Arg Glu Ala Ala Lys Leu Asp Gly Phe Tyr
 195 200 205
 5
 Ser Gly Ala Glu Ser Trp Leu Asp Glu Tyr Glu Asp Glu Thr Phe Glu
 210 215 220
 10 Lys Gln Leu Glu Asp Ile Phe Ala Gln Ile Arg Pro Leu Tyr Glu Gln
 225 230 235 240
 15 Leu His Ala Tyr Val Arg Phe Lys Leu Arg Glu Lys Tyr Gly Asn Asp
 245 250 255
 20 Val Val Ser Glu Lys Gly Pro Ile Pro Met His Leu Leu Gly Asn Met
 260 265 270
 Trp Gly Gln Thr Trp Ser Glu Val Ala Pro Ile Leu Val Pro Tyr Pro
 275 280 285
 25 Glu Lys Lys Leu Leu Asp Val Thr Asp Glu Met Val Lys Gln Gly Tyr
 290 295 300
 30 Thr Pro Ile Ser Met Phe Glu Lys Gly Asp Glu Phe Phe Gln Ser Leu
 305 310 315 320
 35 Asn Met Thr Lys Leu Pro Lys Thr Phe Trp Glu Tyr Ser Ile Leu Glu
 325 330 335
 40 Lys Pro Gln Asp Gly Arg Glu Leu Ile Cys His Ala Ser Ala Trp Asp
 340 345 350
 Phe Tyr Thr Lys Asp Asp Val Arg Lys Gln Cys Thr Arg Val Thr Met
 355 360 365
 45 Asp Gln Phe Phe Thr Ala His His Glu Leu Gly His Ile Gln Tyr Tyr
 370 375 380
 50 Leu Gln Tyr Gln His Leu Pro Ser Val Tyr Arg Glu Gly Ala Asn Pro
 385 390 395 400
 55 Gly Phe His Glu Ala Val Gly Asp Val Leu Ser Leu Ser Val Ser Ser
 405 410 415
 60 Pro Lys His Leu Glu Lys Val Gly Leu Leu Lys Asp Phe Lys Phe Asp
 420 425 430

ES 2 760 004 T3

Glu Glu Ser Gln Ile Asn Gln Leu Leu Asn Leu Ala Leu Asp Lys Met
 435 440 445
 5
 Ala Phe Leu Pro Phe Ala Tyr Thr Ile Asp Lys Tyr Arg Trp Gly Val
 450 455 460
 10 Phe Arg Gly Glu Ile Ser Pro Ser Glu Tyr Asn Cys Lys Phe Trp Glu
 465 470 475 480
 15 Met Arg Ser Tyr Tyr Gly Gly Ile Glu Pro Pro Ile Ala Arg Ser Glu
 485 490 495
 20 Ser Asp Phe Asp Pro Pro Ala Lys Tyr His Ile Ser Ser Asp Val Glu
 500 505 510
 Tyr Leu Arg Tyr Leu Val Ser Phe Ile Ile Gln Phe Gln Phe His Gln
 515 520 525
 25 Ala Val Cys Gln Lys Thr Gly Gln Phe Val Pro Asn Asp Pro Glu Lys
 530 535 540
 30 Thr Leu Leu Asn Cys Asp Ile Tyr Gln Ser Ala Glu Ala Gly Asn Ala
 545 550 555 560
 35 Phe Lys Glu Met Leu Lys Leu Gly Ser Ser Lys Pro Trp Pro Asp Ala
 565 570 575
 40 Met Glu Ile Leu Thr Gly Gln Arg Lys Met Asp Ala Ser Ala Leu Ile
 580 585 590
 Glu Tyr Phe Arg Pro Leu Ser Glu Trp Leu Gln Lys Lys Asn Lys Glu
 595 600 605
 45 Leu Gly Ala Tyr Val Gly Trp Asp Lys Ser Thr Lys Cys Val Lys Asn
 610 615 620
 50 Val Ser
 625
 <210> 62
 55 <211> 2121
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis
 <400> 62
 60 gtatatcaag tatcattcaa gtgaatcatt ggctccgtaa tttgtacaaa agaaaaaaaa 60

ES 2 760 004 T3

agttgataaa atcatgaaaa tcaactgtgat tttattcacg ggatttaciaa ttgccctcgt 120
 gagtagtgct gtgcttaaga aaaacgggtga aactattgaa gaagaagaag taagagctga 180
 5 gcaacgactt agagagatca atgaggaact tgatcgtagg aagaatatca atactgtagc 240
 cgcttgggct tatgcatcca atattactga ggtcaatctc aagaacatga atgatgtgtc 300
 10 ggttgaaacc gcgaaatact acaaggaact tgcactctgaa ttgaagggat tcaatgccaa 360
 ggaatacaag agtgaggatc tgaagagaca aattaagaag ctaagcaagt tgggatatag 420
 tgctttacca tctgagaagt ataaggagct tttggaagct atcacatgga tggaatcgaa 480
 15 ttatgcaaaa gtgaaagttt gctcatacaa ggatccaaag aatgtgatt tagcacttga 540
 acctgaaatt acggaaatcc ttattaaaag tcgagatcct gaggaactta aatattattg 600
 20 gaaacaatgg tacgacaaaag ctggcacacc aactcgagag agttttaata agtatgtaca 660
 actaaatcgt gaagcagcga aattggatgg attttattcg ggtgcagaat cttggcttga 720
 tgaatatgaa gatgagacat ttgagaaaca acttgaggat atcttcgccc aaattcgccc 780
 25 actgtacgag caactccatg cttatgttag attcaagctg agggaaaagt atggaaatga 840
 cgttgtttcg gagaaaggtc ccattccaat gcatctcttg gggaacatgt ggggtcaaac 900
 30 gtggagtgaa gttgccccaa ttttagtccc ataccccga aagaagctcc tcgatgttac 960
 cgatgagatg gttaagcagg gatacacacc aatttctatg tttgaaaaag gagacgaatt 1020
 tttccaaagc ttgaatatga cgaaacttcc aaaaaccttc tgggagtaca gtattttgga 1080
 35 aaaaccccaa gatggtaggg aattgatctg ccatgcaagt gcatgggact tctatacaaaa 1140
 ggatgatgta aggattaaac agtgtaccag agttacaatg gatcaattct tcacggctca 1200
 40 tcatgagctt ggtcacattc aatattattt gcaatatcaa catttgccga gtgtttacag 1260
 agaaggtgcc aatccaggct ttcacgaggc tgttggggat gttctctctc tttcggtatc 1320
 aagtcctaaa catttgghaa aagttggttt gcttaaagac ttcaaatttg atgaagaatc 1380
 45 ccagataaat caacttctaa atttagctct ggataaaaatg gcattcctcc catttgccta 1440
 taccattgat aaatatcgct ggggtgtggt tcggggtgaa atttcgccgt ctgagtacia 1500
 50 ttgcaaattt tgggaaatgc gttcctacta tgggtgtata gaaccaccaa ttgcacgttc 1560
 tgagagtgat tttgatccac cagcaaaata tcatatttca tcggatgttg agtacctcag 1620
 gtatttgggt tccttcatta ttcagttcca attccatcaa gctgtgtgcc aaaagactgg 1680
 55 tcagttcgta ccgaatgatc cggagaagac tcttctaaat tgtgacatct accagagtgc 1740
 tgaggctggg aatgccttca aagaaatgct caaattggga tcctcaaac catggccaga 1800
 60 tgcaatggaa attcctacgg ggcaaaggaa aatggatgct tctgcattaa ttgagtactt 1860

ES 2 760 004 T3

ccgtccactc agtgagtggg tgcagaagaa gaataaggaa ctaggagctt atgttggtg 1920
 ggacaaatct actaagtgtg tcaaaaacgt cagttaattt tttgtgagcc ctaaaaaata 1980
 5 ttcataacat ttcaatatga caaaatatat gattttcgtg aaaactaagc atgagtaagt 2040
 tttttttgtg aatttttagc agtttcattt cagaataaac gtcaaatttt taaaaaaaaa 2100
 10 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2121

<210> 63
 <211> 42

15 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 63

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

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

30 Glu Glu Val Glu Val Asn Thr Tyr Glu Pro
 35 40

<210> 64
 <211> 463
 <212> ADN

35 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 64

tcagttagtt gactaacaaa ccacaataga gacactaaaa tgaagacatt cgccttaatc 60
 40 ttcttggtc ttgctgtttt tgtgctctgc attgacggag ctccaacttt tgtgaattta 120
 ctggacgacg tacaggaaga ggtagaagtt aatacgtatg agccttagga agaaaatggt 180
 tgaggagttt caggcagagg cagagctttc ccagagaggg agcttttgcc ttgctgtaga 240
 45 tttttaaaaa tgaatcaatt tgattggagc aattacgcta tatttggtggg aatatttttg 300
 aattaaaac taattatgga aattaatata taattttcag aatttcaata aattcatcaa 360
 50 aattgtatta attaaaaaat attgtatgaa attccaata aaagctttca aattaaaaaa 420
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 463

55 <210> 65
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

60 <400> 65

ES 2 760 004 T3

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

<210> 66
 <211> 579
 40 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis
 <400> 66
 ggccattatg gccggggata gaacttaatt gttgttaaaa tgaatcactt gtgctttatt 60
 45 attattgctc tattcttttt ggttcaacaa tctttggctg aacatccaga agaaaaatgt 120
 attagagaat tggcgagaac tgatgaaaac tgcattcttc attgtacgta ttcgtactac 180
 50 ggattcgttg ataaaaattt caggatcgct aaaaaacatg ttcaaaaatt caaaaaaatc 240
 ctagttacat tcggcgctgt tcctaagaaa gaaaaaaga aacttttaga gcacattgag 300
 gcttgtgctg attctgcaaa tgctgatcaa cctcaaaacta aagatgaaaa atgtacaaaa 360
 55 ataaataagt actatcgttg tgttgtggat ggaaaaatat taccctggaa tagttatgct 420
 gatgcaatca ttaagtttga taaaaccctt aacgtatgaa gcaaagatat tcgaaaaaaa 480
 60 aacatcaaga ttatgctgga aagaaaaaaa taaaaaaa ttgtgctaata caaattgaat 540

ES 2 760 004 T3

taacgcttaa tgctatatta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

579

5 <210> 67
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

10 <400> 67

Met Lys Ile Ile Phe Leu Ala Ala Phe Leu Leu Ala Asp Gly Ile Trp
 1 5 10 15

15
 Ala Ala Glu Glu Pro Ser Val Glu Ile Val Thr Pro Gln Ser Val Arg
 20 25 30

20 Arg His Ala Thr Pro Lys Ala Gln Asp Ala Arg Val Gly Ser Glu Ser
 35 40 45

25 Ala Thr Thr Ala Pro Arg Pro Ser Glu Ser Met Asp Tyr Trp Glu Asn
 50 55 60

30 Asp Asp Phe Val Pro Phe Glu Gly Pro Phe Lys Asp Ile Gly Glu Phe
 65 70 75 80

Asp Trp Asn Leu Ser Lys Ile Val Phe Glu Glu Asn Lys Gly Asn Ala
 85 90 95

35
 Ile Leu Ser Pro Leu Ser Val Lys Leu Leu Met Ser Leu Leu Phe Glu
 100 105 110

40 Ala Ser Ala Ser Gly Thr Leu Thr Gln His Gln Leu Arg Gln Ala Thr
 115 120 125

45 Pro Thr Ile Val Thr His Tyr Gln Ser Arg Glu Phe Tyr Lys Asn Ile
 130 135 140

50 Phe Asp Gly Leu Lys Lys Lys Ser Asn Asp Tyr Thr Val His Phe Gly
 145 150 155 160

Thr Arg Ile Tyr Val Asp Gln Phe Val Thr Pro Arg Gln Arg Tyr Ala
 165 170 175

55
 Ala Ile Leu Glu Lys His Tyr Leu Thr Asp Leu Lys Val Glu Asp Phe
 180 185 190

60 Ser Lys Ala Lys Glu Thr Thr Gln Ala Ile Asn Ser Trp Val Ser Asn

ES 2 760 004 T3

	195		200		205														
5	Ile	Thr	Asn	Glu	His	Ile	Lys	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Glu	Asp	Val	Gln			
	210						215					220							
10	Asn	Ser	Val	Met	Leu	Met	Leu	Asn	Ala	Val	Tyr	Phe	Arg	Gly	Leu	Trp			
	225					230					235					240			
15	Arg	Lys	Pro	Phe	Asn	Arg	Thr	Leu	Pro	Leu	Pro	Phe	His	Val	Ser	Ala			
					245					250					255				
20	Asp	Glu	Ser	Lys	Thr	Thr	Asp	Phe	Met	Leu	Thr	Asp	Gly	Leu	Tyr	Tyr			
				260					265					270					
25	Phe	Tyr	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Asp	Ala	Lys	Ile	Leu	Arg	Ile	Pro	Tyr			
			275					280					285						
30	Lys	Gly	Lys	Gln	Tyr	Ala	Met	Thr	Val	Ile	Leu	Pro	Asn	Ser	Lys	Ser			
	290						295					300							
35	Gly	Ile	Asp	Ser	Phe	Val	Arg	Gln	Ile	Asn	Thr	Val	Leu	Leu	His	Arg			
	305					310					315					320			
40	Ile	Lys	Trp	Leu	Met	Asp	Glu	Val	Glu	Cys	Arg	Val	Ile	Leu	Pro	Lys			
					325					330						335			
45	Phe	His	Phe	Asp	Met	Thr	Asn	Glu	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu	Val	Lys	Leu			
				340					345						350				
50	Gly	Ile	Ser	Gln	Ile	Phe	Thr	Ser	Glu	Ala	Ser	Leu	Pro	Ser	Leu	Ala			
			355					360					365						
55	Arg	Gly	Gln	Gly	Val	Gln	Asn	Arg	Leu	Gln	Val	Ser	Asn	Val	Ile	Gln			
	370						375					380							
60	Lys	Ala	Gly	Ile	Ile	Val	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Ala	Ala			
	385					390					395					400			
65	Ser	Glu	Val	Ser	Leu	Val	Asn	Lys	Phe	Gly	Asp	Asp	Glu	Phe	Val	Met			
					405					410					415				
70	Phe	Asn	Ala	Asn	His	Pro	Phe	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Glu	Thr	Thr			
				420					425					430					
75	Gly	Ala	Ile	Leu	Phe	Thr	Gly	Lys	Val	Val	Asp	Pro	Thr	Gln					

ES 2 760 004 T3

435

440

445

<210> 68
 5 <211> 1651
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1636)..(1636)
 <223> n e s a , c , g , o t

15 <400> 68
 gtcggagatc gtctgccttg atgatcacat cgtgattgtg agttacaaga gtgaaacttt 60
 ttaagtgtgt gtgtcttagc aaagtgattt ccacaatgaa gattatTTTT ttagccgctt 120
 20 ttctactagc ggatggtatt tgggctgctg aagaaccttc agtggaaatt gtaacaccac 180
 aatcagtgcg gagacacgct acgccaaaag cccaggacgc gagggtagga agtgaatccg 240
 caacaacagc accaagacca agtgaatcaa tggattactg ggagaatgat gatttcgtcc 300
 25 catttgaggg tccattcaag gatattggag aattcgactg gaacctttcg aagatcgttt 360
 ttgaggaaaa caaaggtaat gccatcttgt cgccactctc tgtgaagcta ctaatgagtt 420
 30 tgctcttcga ggccagtgcg tcaggtacct tgaccagca ccaactcaga caagccactc 480
 ccaccatcgt caccactat cagtctcgag aattttacaa gaatatcttt gacggtctca 540
 agaaaaagag taacgactac acggttcact ttggtacgag aatctacgtg gatcagtttg 600
 35 tgacgcctcg ccagagatat gctgccattt tggagaagca ttatctgact gatctcaaag 660
 ttgaggactt ctggaaggca aaagaaacaa ctcaggcaat caatagttgg gtgtcaaaca 720
 40 tcacaaatga gcacataaag gatctcgtga aggaggaaga tgttcagaat tcagttatgc 780
 tcatgcttaa tgcagtctac ttccgcgac tctggcgcaa gcctttcaat cgtacactcc 840
 cactgccctt ccacgtgagc gctgatgagt ccaagacgac tgattttatg ctaaccgatg 900
 45 ggcttacta cttctacgag gcaaaggaat tggatgctaa gatcctcaga attccttaca 960
 aaggtaaaca atacgcaatg actgtgatct taccaaattc caagagtggc attgatagct 1020
 50 ttgtgCGTca gattaacacg gtcctcctgc acaggattaa gtggttgatg gatgaagtgg 1080
 agtgcagggt tattctaccc aagttccact ttgacatgac gaatgagctg aaggaatcgc 1140
 tcgtaaagtt gggcatcagt cagatTTTca catcagaggc atctttgcca tcattagcac 1200
 55 gaggacaggg cgtacagaat cgtctgcagg tgtctaattg gattcagaag gcgggaataa 1260
 ttgtggatga gaagggcagc acagcctatg ctgcgtcaga agtgagccta gtcaacaagt 1320
 60 ttggagatga tgagttcgtc atgttcaacg ctaatcatcc attcctcttt acaattgagg 1380

ES 2 760 004 T3

acgaaaccac cggcgcaatc ctattttacgg gaaaagtcgt cgatcccacg caatagggaa 1440
 tgaaaagcat ttcacgtat acaacttttt ttttaattaa ttattcctca ttgaaggaca 1500
 5 ttaatagagc atctttctcag gaaggcactc ctgacttatt tttactaaat gtgacccctg 1560
 gacacataaa aaaaacagct gtacttttcta ctttttataa tatacgacca tatttgtgag 1620
 10 gaaaaaaaaa aaaaanaaaa aaaaaaaaaa a 1651

<210> 69

<211> 166

15 <212> PRT

<213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 69

20 Met Arg Phe Leu Leu Leu Ala Phe Ser Val Ala Leu Val Leu Ser Pro
 1 5 10 15

Thr Phe Ala Lys Pro Gly Leu Trp Asp Ile Val Thr Gly Ile Asn Asp
 25 20 25 30

Met Val Lys Asn Thr Ala Asn Ala Leu Lys Asn Arg Leu Thr Thr Ser
 35 35 40 45

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

35 Ser Ser Val Ser Glu Leu Leu Gln Gln Val Asn Glu Thr Leu Thr Asp
 65 70 75 80

40 Ile Ile Asn Gly Val Gly Gln Val Gln Ser Ala Phe Val Asn Ser Ala
 85 90 95

Gly Asn Val Val Val Gln Ile Val Asp Ala Ala Gly Asn Val Leu Glu
 45 100 105 110

Val Val Val Asp Glu Ala Gly Asn Ile Val Glu Val Ala Gly Thr Ala
 115 120 125

50 Leu Glu Thr Ile Ile Pro Leu Pro Gly Val Val Ile Gln Lys Ile Ile
 130 135 140

55 Asp Ala Leu Gln Gly Asn Ala Gly Thr Thr Ser Asp Ser Ala Ser Ser
 145 150 155 160

60 Thr Val Pro Gln Gln Ser

ES 2 760 004 T3

165

<210> 70
 5 <211> 739
 <212> ADN
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 70
 10 tcagttaagc agatthttcaa gctaaagaaa cttaactaag atgcgattcc ttctthttggc 60
 cttctccggt gctthttggtgc thttaccaac attcgccaaa ccaggtctth gggacattgt 120
 aactgggtatt aatgatattg taaaaaatac tgcgaatgca ctcaaaaatc gtctaacaac 180
 15 ttctgtgaca ttattcacia ataccatcac cgaagctata aaaaatgcaa attctthctgt 240
 thtcggaactc thtcagcaag tcaatgaaac cctthacggat attattaatg gtgtaggaca 300
 20 agtgcagagt gcctthttgta attcagctgg aaatgthttgt gtgcaaattg thgatgccgc 360
 tggaaatgth ttggaagtht thgtthgatga ggctggaaat atcgtggagg tagctggaac 420
 agcattggaa actatcattc cactgcccgg thtagtgatt cagaagataa thgatgctct 480
 25 ccaaggaaat gcagggacta catcggattc agctthcatca actgtgcccc aacaatctta 540
 actacaaccg caatgatgth thctthtaacg gagaaththth aaaththgaat atcaaaatcc 600
 30 aagatgaaat attcagattt thcaatcaat atgatacgaa atththgaaat ththththccg 660
 actaaagcaa ththgtaaaag gaaaaccaa taaataththt aaaththgtaa gaaaaaaaaa 720
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 739
 35

<210> 71
 <211> 109
 <212> PRT
 40 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 71

Met Val Lys Tyr Ser Cys Leu Val Leu Val Ala Ile Phe Leu Leu Ala
 45 1 5 10 15

Gly Pro Tyr Gly Val Val Gly Ser Cys Glu Asn Asp Leu Thr Glu Ala
 50 20 25 30

Ala Lys Tyr Leu Gln Asp Glu Cys Asn Ala Gly Glu Ile Ala Asp Glu
 55 35 40 45

Phe Leu Pro Phe Ser Glu Glu Glu Val Gly Glu Ala Leu Ser Asp Lys
 60 50 55 60

60 Pro Glu Asn Val Gln Glu Val Thr Asn Ile Val Arg Gly Cys Phe Glu

ES 2 760 004 T3

65	70	75	80				
5	Ala Glu Gln Ala Lys Glu His Gly Lys Cys Glu Arg Phe Ser Ala Leu 85	90	95				
10	Ser Gln Cys Tyr Ile Glu Lys Asn Leu Cys Gln Phe Phe 100	105					
<p><210> 72 <211> 447 <212> ADN</p>							
15	<p><213> <i>Lutzomyia longipalpis</i></p>						
<p><400> 72</p>							
	atatcaattt	tatcatcatg	gtgaagtact	cgtgtcttgt	tcttgttgca	atctttcttc	60
20	tggccggacc	ctacggcggt	gtaggttctt	gtgagaatga	cctgacagag	gccgccaagt	120
	atcttcaaga	tgaatgcaat	gcaggtgaaa	ttgcagatga	atctctaccc	ttctctgaag	180
	aagaagtggg	tgaagcattg	agcgacaaac	cagaaaacgt	gcaggaagtc	accaacatcg	240
25	tgagaggatg	ctttgaagct	gaacaagcca	aagagcatgg	aaaatgtgaa	agattttccg	300
	ctttgagtca	atgctacatt	gaaaagaatt	tatgtcaatt	cttctaaaat	atcttgaaga	360
30	aaagttatga	atgaaaattt	tctgaaattt	tgttgcaaaa	atatataaat	tgccaatta	420
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaa				447
<p>35 <210> 73 <211> 115 <212> PRT <213> <i>Lutzomyia longipalpis</i></p>							
40	<p><400> 73</p>						
	Met Lys Phe Phe Tyr Leu Ile Phe Ser Ala Ile Phe Phe Leu Ala Asp 1	5	10	15			
45	Pro Ala Leu Val Lys Cys Ser Glu Asp Cys Glu Asn Ile Phe His Asp 20	25	30				
50	Asn Ala Tyr Leu Leu Lys Leu Asp Cys Glu Ala Gly Arg Val Asp Pro 35	40	45				
55	Val Glu Tyr Asp Asp Ile Ser Asp Glu Glu Ile Tyr Glu Ile Thr Val 50	55	60				
60	Asp Val Gly Val Ser Ser Glu Asp Gln Glu Lys Val Ala Lys Ile Ile 65	70	75	80			

ES 2 760 004 T3

Arg Glu Cys Ile Ala Gln Val Ser Thr Gln Asp Cys Thr Lys Phe Ser
 85 90 95

5
 Glu Ile Tyr Asp Cys Tyr Met Lys Lys Lys Ile Cys Asn Tyr Tyr Pro
 100 105 110

10 Glu Asn Met
 115

<210> 74

15 <211> 496

<212> ADN

<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 74

20 agtttaattt tcatcatgaa gttctttctac ttgattttct ctgcaatttt ctttctggct 60
 gatcctgctt tgggtcaagtg ttcagaggat tgtgagaata tttttcatga caatgcgtac 120
 ctccttaa at tggattgtga agcaggaagg gttgatcctg ttgaatacga cgatatttcg 180
 25 gatgaagaaa tatatgaaat aacggtcgat gttggagttt catctgagga ccaggagaaa 240
 gttgcaaaaa taataagga gtgcattgca caagtttcaa cgcaagattg cacgaaattt 300
 30 tcagaaattt atgattgtta catgaagaag aaaatctgta attattatcc tgaaaaatg 360
 taaaaaaaaa ttatttattt atataaaaa atataaggat taaaatctct tattgattgt 420
 aaaaatggcc taatattgaa gcaaaaatta aagcatgaaa caagaccaa aaaaaaaaa 480
 35 aaaaaaaaa aaaaaa 496

<210> 75

40 <211> 409

<212> PRT

<213> Lutzomyia longipalpis

<400> 75

45
 Met His Leu Gln Leu Asn Leu Cys Ala Ile Leu Leu Ser Val Leu Asn
 1 5 10 15

50 Gly Ile Gln Gly Ala Pro Lys Ser Ile Asn Ser Lys Ser Cys Ala Ile
 20 25 30

55 Ser Phe Pro Glu Asn Val Thr Ala Lys Lys Glu Pro Val Tyr Leu Lys
 35 40 45

60 Pro Ser Asn Asp Gly Ser Leu Ser Thr Pro Leu Gln Pro Ser Gly Pro
 50 55 60

ES 2 760 004 T3

Phe Val Ser Leu Lys Ile Gly Glu Ser Leu Ala Ile Phe Cys Pro Gly
 65 70 75 80
 5
 Asp Gly Lys Asp Val Glu Thr Ile Thr Cys Asn Thr Asn Phe Asp Leu
 85 90 95
 10 Ala Ser Tyr Ser Cys Asn Lys Ser Thr Ser Thr Asp Thr Ile Glu Thr
 100 105 110
 15 Glu Glu Val Cys Gly Gly Ser Gly Lys Val Tyr Lys Val Gly Phe Pro
 115 120 125
 20 Leu Pro Ser Gly Asn Phe His Ser Ile Tyr Gln Thr Cys Phe Asp Lys
 130 135 140
 Lys Asn Leu Thr Pro Leu Tyr Ser Ile His Ile Leu Asn Gly Gln Ala
 145 150 155 160
 25 Val Gly Tyr His Leu Lys His Thr Arg Gly Ser Phe Arg Thr Asn Gly
 165 170 175
 30 Ile Tyr Gly Lys Val Asn Ile Asp Lys Leu Tyr Lys Thr Gln Ile Glu
 180 185 190
 35 Lys Phe Asn Lys Leu Phe Gly Pro Lys Gln Thr Phe Phe Arg Arg Pro
 195 200 205
 40 Leu Asn Phe Leu Ser Arg Gly His Leu Ser Pro Glu Val Asp Phe Thr
 210 215 220
 Phe Arg Arg Glu Gln His Ala Thr Glu Met Tyr Ile Asn Thr Ala Pro
 225 230 235 240
 45 Gln Tyr Gln Ser Ile Asn Gln Gly Asn Trp Leu Arg Val Glu Asn His
 245 250 255
 50 Val Arg Asp Leu Ala Lys Val Leu Gln Lys Asp Ile Thr Val Val Thr
 260 265 270
 55 Gly Ile Leu Gly Ile Leu Arg Leu Lys Ser Lys Lys Ile Glu Lys Glu
 275 280 285
 60 Ile Tyr Leu Gly Asp Asp Val Ile Ala Val Pro Ala Met Phe Trp Lys
 290 295 300

ES 2 760 004 T3

Ala Val Phe Asp Pro Gln Lys Gln Glu Ala Ile Val Phe Val Ser Ser
 305 310 315 320

5

Asn Asn Pro His Val Lys Thr Phe Asn Pro Asn Cys Lys Asp Val Cys
 325 330 335

10 Ala Gln Ala Gly Phe Gly Asn Asp Asn Leu Glu Tyr Phe Ser Asn Tyr
 340 345 350

15 Ser Ile Gly Leu Thr Ile Cys Cys Lys Leu Glu Glu Phe Val Lys Arg
 355 360 365

Asn Lys Ile Ile Leu Pro Lys Glu Val Asn Asn Lys Asn Tyr Thr Lys
 370 375 380

20

Lys Leu Leu Lys Phe Pro Lys Thr Arg Asn Lys Glu Gly Asp Lys Lys
 385 390 395 400

25

Val Val Arg Lys Arg Ala Lys Gly Ala
 405

30 <210> 76
 <211> 1281
 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

35 <400> 76
 tcaatctaac aatgcacctg caattgaatt tgtgcgctat tctcctttcg gtactaaatg 60
 gaattcaggg cgctcccaaa agtattaatt caaaatcctg cgcaatctcc tttccggaga 120
 40 atgtaacggc taagaaggag ccagtgtact tgaaaccatc aatgatggc tcattgagta 180
 cccccctaca gccaaagtggg ccatttgtaa gtctcaaaat tggagaatct cttgcaatct 240
 tctgtccagg tgatggaaag gacgtagaga caattacgtg caatacaaat ttcgatttag 300
 45 cttcatatlc gtgcaacaag agcacatcaa cggataccat tgaaacggaa gaagtttgcg 360
 gaggaagtgg aaaagtgtac aaagttgggt ttccgctgcc ctctgggaat ttccattcaa 420
 50 tctaccaaac gtgttttgat aagaaaaatc tcacacctct ctactcaatt cacatttctca 480
 atgggtcaagc tgttggatat caccttaagc acacaagagg aagctttcgt accaatggta 540
 tctacgggaa agtcaacatt gataaactct acaagacgca aattgagaaa ttcaacaaac 600
 55 ttttcggccc taaacaaaca tttttccgta gaccctcaa ttttctatca cgtggacact 660
 taagccccga agtggacttt acattccgta ggaacaaca tgcaacggaa atgtacatta 720
 60 acacagcacc acagtaccaa tcaattaatc aaggaaattg gctacgtggt gaaaatcacg 780

ES 2 760 004 T3

tgagggatct cgcaaaagtt ctgcagaagg acataacagt cgttacggga attttgggga 840
 tacttcgggt gaagagtaag aaaatagaga aagaaatcta tttaggagat gacgtaattg 900
 5 ccgtaccagc aatgttctgg aaggctgttt ttgaccctca aaaacaagaa gcaattgtct 960
 ttgtttcctc aaataatccc cacgtgaaga cctttaatcc caactgcaag gatgtatgcg 1020
 10 ctcaagctgg atttgggaat gataatcttg aatatttctc caattattct attggtctga 1080
 ctatttggtg caaacttgag gaatttggtta aaagaaataa aataattcta cccaaagaag 1140
 taaataacaa aaactacacc aaaaaactcc ttaagtttcc taaaacaaga aacaaggagg 1200
 15 gagataagaa ggtggtacgt aagcgcgcca aaggagcata aatattaac gaaaaaaaaa 1260
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1281

20

<210> 77
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

25

<400> 77

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

30

Ile Thr Ala Thr Asp Leu Ile Glu Lys Glu Leu Ser Asp Cys Lys Lys
 20 25 30

35

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

40 Cys Thr Glu Gln Asn Leu Thr Leu Leu Ser Ile Lys Ser Ala Arg Glu
 50 55 60

Asn Asp Glu Val Thr Lys Ala Val Arg Ala Glu Val His Leu Pro Asp
 45 65 70 75 80

Thr Lys Lys Ser His Ile Trp Leu Gly Gly Ile Arg Tyr Asp Gln Asp
 85 90 95

50

Lys Asp Phe Arg Trp Ile Ser Asp Gly Thr Thr Val Thr Lys Thr Val
 100 105 110

55

Tyr Ile Asn Trp Tyr Gln Gly Glu Pro Asn Gly Gly Arg Tyr Gln Lys
 115 120 125

60 Glu Phe Cys Met Glu Leu Tyr Phe Lys Thr Pro Ala Gly Gln Trp Asn

ES 2 760 004 T3

	130		135		140	
	Asp Asp Ile Cys Thr Ala Lys His His Phe Ile Cys Gln Glu Lys Lys					
5	145		150		155	160
	<210> 78					
	<211> 671					
10	<212> ADN					
	<213> <i>Lutzomyia longipalpis</i>					
	<400> 78					
15	gttctacgat aaaatcttct tttcaaactt ttcttttaaa gaaaaatctt caaaaagtta					60
	aatgaattt gcaccttgcg attatcctct ttgtgagtta cttcacactg atcactgcta					120
	cggatctaat tgaaaaggaa ctttctgatt gcaaaaagat cttcatctcc aaggctgagc					180
20	taacttgggt ccaagctctc gatttctgta ccgaacaaaa cctaactttg ctctcaatta					240
	aatccgcccg ggaaaatgat gaggtgacta aagcagttcg agctgagggt catcttccag					300
	acacaaagaa gtctcacatt tggctcggag gtattcgta tgatcaagac aaggatttcc					360
25	gttggataag cgatggaaca actgttacga agacagtcta catcaattgg taccaaggag					420
	aaccaaattg tgggaggtac caaaaggaat tttgtatgga attgtacttt aaaactccag					480
30	ctggtcaatg gaatgatgat atttgtacag caaagcatca ttttatatgt caggagaaaa					540
	aataaattga attgttcatg tgtctttggc ggtgcgaagg tataattcag gttgacgaca					600
	taaattgatt tttctttcat taagaaaata aaggcttgaa tttataaaaa aaaaaaaaaa					660
35	aaaaaaaaa a					671
	<210> 79					
40	<211> 160					
	<212> PRT					
	<213> <i>Lutzomyia longipalpis</i>					
	<400> 79					
45	Met Asn Leu Pro Leu Ala Ile Ile Leu Phe Val Ser Tyr Phe Thr Leu					
	1 5 10 15					
50	Ile Thr Ala Ala Asp Leu Thr Glu Lys Glu Leu Ser Asp Gly Lys Lys					
	20 25 30					
55	Ile Phe Ile Ser Lys Ala Glu Leu Ser Trp Phe Asp Ala Leu Asp Ala					
	35 40 45					
60	Cys Thr Glu Lys Asp Leu Thr Leu Leu Thr Ile Lys Ser Ala Arg Glu					
	50 55 60					

ES 2 760 004 T3

Asn Glu Glu Val Thr Lys Ala Val Arg Ala Glu Val His Leu Pro Asp
65 70 75 80

5
Thr Lys Lys Ser His Ile Trp Leu Gly Gly Ile Arg Tyr Asp Gln Asp
85 90 95

10 Lys Asp Phe Arg Trp Ile Ser Asp Gly Thr Thr Val Thr Lys Thr Val
100 105 110

15 Tyr Ile Asn Trp Tyr Gln Gly Glu Pro Asn Gly Gly Arg Tyr Gln Lys
115 120 125

20 Glu Phe Cys Met Glu Leu Tyr Phe Lys Thr Pro Ala Gly Gln Trp Asn
130 135 140

Asp Asp Ile Cys Thr Ala Lys His His Phe Ile Cys Gln Glu Lys Lys
145 150 155 160

25
<210> 80
<211> 672
<212> ADN
<213> Lutzomyia longipalpis

30
<400> 80
gttctacgat aaaatcttct tttcaaactt ttcttttaaa gaaaaatcctt caaaaagtta 60
aatgaattt gcccttgcg attatcctct ttgtgagtta cttcacactg atcactgctg 120
35 cggatctaac tgaaaaggaa ctttctgatg gcaaaaagat cttcatctcc aaggctgagc 180
taagttgggt cgatgctctc gatgctgta ccgaaaaaga cctaactttg ctcaaatga 240
40 aatccgcccg ggaaaatgag gaagtgacta aagcagttcg agctgagggt catcttccag 300
acacaaagaa gtctcacatt tggctcggag gtattcgta tgatcaagac aaggatttcc 360
gttggataag cgatggaaca actgttacga agacagtcta catcaattgg taccaaggag 420
45 aaccaaattg tgggaggtac caaaaggaat tttgtatgga attgtacttt aaaactccag 480
ctggtcaatg gaatgatgat atttgtacag caaagcatca ttttatatgt caggagaaaa 540
50 aataaattga attgttcatg tgtctttggc ggtgccaagg tataattcag gttgacgaca 600
taaattgatt tttctttcat taagaaaata aaggcttgaa tttagcaaaa aaaaaaaaaa 660
aaaaaaaaaa aa 672

55
<210> 81
<211> 399
<212> PRT
60 <213> Lutzomyia longipalpis

ES 2 760 004 T3

<400> 81

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

Leu Gly Ala Asp Thr Gln Gly Tyr Lys Trp Lys Gln Leu Leu Tyr Asn
20 25 30

10

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

15

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

20 Lys Leu Pro Arg Val Pro Tyr Thr Leu Ala Glu Val Asp Thr Lys Asn
65 70 75 80

Ser Leu Gly Val Lys Gly Lys His Ser Pro Leu Leu Asn Lys Phe Ser
25 85 90 95

Gly His Lys Thr Gly Lys Glu Leu Thr Ser Ile Tyr Gln Pro Val Ile
100 105 110

30

Asp Asp Cys Arg Arg Leu Trp Val Val Asp Ile Gly Ser Val Glu Tyr
115 120 125

35

Arg Ser Arg Gly Ala Lys Asp Tyr Pro Ser His Arg Pro Ala Ile Val
130 135 140

40 Ala Tyr Asp Leu Lys Gln Pro Asn Tyr Pro Glu Val Val Arg Tyr Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Thr Arg Leu Val Glu Lys Pro Thr Tyr Phe Gly Gly Phe Ala
45 165 170 175

Val Asp Val Ala Asn Pro Lys Gly Asp Cys Ser Glu Thr Phe Val Tyr
180 185 190

50

Ile Thr Asn Phe Leu Arg Gly Ala Leu Phe Ile Tyr Asp His Lys Lys
195 200 205

55

Gln Asp Ser Trp Asn Val Thr His Pro Thr Phe Lys Ala Glu Arg Pro
210 215 220

60 Thr Lys Phe Asp Tyr Gly Gly Lys Glu Tyr Glu Phe Lys Ala Gly Ile

ES 2 760 004 T3

	225				230						235					240
5	Phe	Gly	Ile	Thr	Leu	Gly	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	Gly	Asn	Arg	Pro	Ala
					245					250					255	
10	Tyr	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ser	Ala	Ile	Lys	Val	Tyr	Ser	Val	Asn	Thr	Lys
				260					265					270		
15	Glu	Leu	Lys	Gln	Lys	Gly	Gly	Lys	Leu	Asn	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Asn
			275					280					285			
20	Arg	Gly	Lys	Tyr	Asn	Asp	Ala	Ile	Ala	Leu	Ala	Tyr	Asp	Pro	Lys	Thr
		290					295					300				
25	Lys	Val	Ile	Phe	Phe	Ala	Glu	Ala	Asn	Thr	Lys	Gln	Val	Ser	Cys	Trp
	305					310					315					320
30	Asn	Thr	Gln	Lys	Met	Pro	Leu	Arg	Met	Lys	Asn	Thr	Asp	Val	Val	Tyr
				325						330					335	
35	Thr	Ser	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Gly	Thr	Asp	Ile	Ser	Val	Asp	Ser	Lys
				340					345					350		
40	Gly	Gly	Leu	Trp	Phe	Met	Ser	Asn	Gly	Phe	Pro	Pro	Ile	Arg	Lys	Ser
			355					360					365			
45	Glu	Lys	Phe	Lys	Tyr	Asp	Phe	Pro	Arg	Tyr	Arg	Leu	Met	Arg	Ile	Met
		370					375					380				
50	Asp	Thr	Gln	Glu	Ala	Ile	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Asp	Met	Asn	Ala	
	385				390						395					
55	<210>	82														
60	<211>	1429														
	<212>	ADN														
	<213>	Lutzomyia longipalpis														
	<400>	82														
50	ttgaattgaa	gcagcagcaa	tgaaagtgtt	tttctcaatt	tttacgctcg	tctctttcca										60
	agggaccctt	ggagcggata	ctcaaggata	taaattggaag	caattgctct	acaataatgt										120
	tacaccagga	tctacaatc	cgataatat	gatcagtag	gcttttgcct	acgatgctga										180
55	gggtgaaaaa	ctcttcttag	ctgtcccaag	gaagttacc	agagttccgt	atacattggc										240
	ggaagtggat	acaaagaata	gtcttgggtg	taagggaaaa	cattcacctg	tacttaacaa										300
60	attcagtggg	cacaaaactg	ggaaggaact	aacatcaatc	tatcagccag	ttattgatga										360

ES 2 760 004 T3

ttgtcgtcgc ctttgggtgg ttgatattgg ttccgtggaa tatcgtcaa gaggtgcaa 420
 agactacccg agtcatcgtc ctgcaattgt tgcgtacgac ctaaagcaac caaactaccc 480
 5 cgaagttggt cgatactatt tccccacaag attagtggag aagccaacat atttcggtgg 540
 atttgccggt gatggtgcaa acccaaaggg ggattgtagt gaaacttttg tctacattac 600
 10 aaacttcctc aggggagctc tctttatata cgatcataag aagcaggatt cgtggaatgt 660
 aactcatccc accttcaaag cagaacgacc cactaaatth gattacggcg gaaaggaata 720
 tgaattcaaa gccggaatth tcggaattac tctcggagat cgagacagtg aaggcaatcg 780
 15 tccagcttac tacttagccg gaagtgccat caaagtctac agcgtcaaca cgaaagaact 840
 taagcagaag ggtggaaagc tgaatccgga gcttcttggg aaccgcgggg agtacaacga 900
 20 tgccattgcc ctagcttacg atccccaaac taaagttatc ttctttgctg aggccaacac 960
 aaagcaagta tcttgctgga acacacagaa aatgccactg aggatgaaga ataccgactg 1020
 agtctacact agttctcgtc ttgtctttgg aacggacatt tcggttgata gcaagggcgg 1080
 25 cctctgggtc atgtctaacg gctttccgcc tataaggaaa tcagaaaaat tcaaatatga 1140
 cttcccacgc taccgtctaa tgaggatcat ggacacacag gaagcaattg ccggaactgc 1200
 30 ttgcatatg aatgcataaa agttaattht caaccaaga agaagaccta aagaggctth 1260
 tccaggctth gatgcaggag aggtggttat caacgcaaaa tcagctattg ttgtatgagg 1320
 aggagaaatt attgattctg aattctataa aaaaaattht atttgtgaaa tatttggtgcaa 1380
 35 taataaatta attgaattac aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1429

<210> 83
 40 <211> 170
 <212> PRT
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 83
 45 Met Gln Ser Lys Ile Leu Ser Phe Val Leu Phe Thr Leu Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 50 Tyr Val Leu Gly Glu Thr Cys Ser Asn Ala Lys Val Lys Gly Ala Thr
 20 25 30
 Ser Tyr Ser Thr Thr Asp Ala Thr Ile Val Ser Gln Ile Ala Phe Val
 55 35 40 45
 Thr Glu Phe Ser Leu Glu Cys Ser Asn Pro Gly Ser Glu Lys Ile Ser
 50 55 60
 60

ES 2 760 004 T3

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

5
Asp Thr Thr Tyr Gln Val Ser Trp Asn Glu Glu Val Asn Lys Ala Arg
85 90 95

10 Ser Gly Asp Tyr Ser Val Lys Leu Tyr Asp Glu Glu Gly Tyr Gly Ala
100 105 110

15 Val Arg Lys Ala Gln Arg Ser Gly Glu Glu Asn Lys Val Lys Pro Leu
115 120 125

20 Ala Thr Val Val Val Arg His Pro Gly Thr Tyr Thr Gly Pro Trp Phe
130 135 140

25 Asn Ser Glu Ile Leu Ala Ala Gly Leu Ile Ala Val Val Ala Tyr Phe
145 150 155 160

30 <210> 84
<211> 712
<212> ADN
<213> Lutzomyia longipalpis

35 <400> 84
tctcttttggg taacattgtg aagttatcgg acgtggccgg tttctatttc ttttgcaaaa 60
atgcagtcaa aaattctttc tttcgtcctt ttcaccttat ccttgggcta tgttttgggt 120
40 gaaacatgct caaatgctaa ggttaagggg gctacctctt attccacaac ggatgccaca 180
attgtaagcc aaattgcctt tgtgactgaa ttctccttgg aatgctcaaa tcttgatcc 240
gagaaaatct ccctatttgc tgaagtcgat ggcaaaatta ctctgttgc catgatcggg 300
45 gataccacct accaggtgag ctggaatgaa gaggttaata aggctagaag tgggtgactac 360
agtgtgaagc tgtacgatga agaaggatac ggagcagtac gcaaagctca gagatcaggt 420
50 gaagagaaca aggtcaaacc actagcaacc gttgttggtc gacatccagg aacatacact 480
ggaccatggt tcaattccga aatcctcgca gctgggtctca ttgctggtgt tgcctacttt 540
gcttttctcaa cgcgaagcaa aattctttcc taaagagacg cagcatgaaa tttcacaaaa 600
55 aaataaaaaac aaattcaagt catcaacat gtctctttgg cactcagact gtttctgtga 660
aatacaaaact attatttaac aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 712

60

ES 2 760 004 T3

<210> 85
 <211> 73
 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

5
 <400> 85

Met Val Ser Ile Leu Leu Ile Ser Leu Ile Leu Asn Leu Leu Val Phe
 1 5 10 15

10

Tyr Ala Lys Ala Arg Pro Leu Glu Asp Ile Ser Ser Asp Leu Ser Pro
 20 25 30

15

Asp Tyr Tyr Ile Thr Glu Gly Tyr Asp Gly Val Lys Glu Lys Arg Glu
 35 40 45

20 Ile Glu Leu Val Pro Val Thr Phe Gly Ile Phe Asn Ile His Thr Thr
 50 55 60

Pro Ala Pro Arg Ile Thr Phe Glu Trp
 25 65 70

<210> 86
 <211> 379
 30 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 86
 attcccacaa gaagctgcta aaatgggtgtc aattctgtta atctccttga ttcttaattt 60
 35 gttgggttttc tatgctaaag ctgaccact agaagacatc tcgtcagatc tttcccctga 120
 ttattacatc actgaaggct atgacggtgt gaaggagaag agagagatcg aacttgtagc 180
 40 tgtgacattt ggaatattta atatacatc aacacctgct cccagaatta cctttgaatg 240
 gtaaaaaatc caagaagaat ttatgatttt attcttcctt ccattgggat ggattgtaag 300
 tcagcataaa acgccgttaa aaatgaattt ttaataaaaa aaaattattc caaaaaaaaa 360
 45 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 379

<210> 87
 50 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Lutzomyia longipalpis

<400> 87
 55

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

60 Cys Ile Glu Thr Val Lys Ala Met Glu Ala Thr Glu Glu Ile Ser Val

ES 2 760 004 T3

	20	25	30	
5	Lys Leu Gln Asp Asp Ala Asn Glu Pro Asp Asp Ser Leu Asp Leu Asp			
	35	40	45	
10	Glu Gly Leu Pro Asp Ala Phe Asp Glu Asp Tyr Asn Asn Gln Ala Glu			
	50	55	60	
15	Tyr Lys Pro Asn Pro Arg Gly Asp Tyr Arg Arg Arg			
	65	70	75	
15	<210> 88			
	<211> 526			
	<212> ADN			
	<213> Lutzomyia longipalpis			
20	<400> 88			
	cactattcat tggaagattt attaacttca agatgaaatt attttgttta atttttgttg			60
	tgtttgttgc tttagaagtc tgtatagaga ccgtgaaagc tatggaagca acggaggaga			120
25	tatctgtaaa attgcaagat gatgcgaatg aacctgatga ctctctggat ttagacgaag			180
	gtcttcctga tgcattcgat gaggactata ataatcaggc tgagtacaag ccgaatccta			240
30	gaggggacta cagaagacga taattaatat aaattcagga aaacactcta aaaatttcca			300
	attgactcta ctttaaacga ttttaatacct acctacacta aataccatat gcaataatta			360
	tgttttaatt atttagtgc agatctacta gtttcagttc atattttggg actttcccgc			420
35	ctttctctcg atggaaaaat gattttacgg attcttaatt ttcattgtac agagttaata			480
	aaacaattga aagcaattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa			526
40	<210> 89			
	<211> 1021			
	<212> ADN			
	<213> Lutzomyia longipalpis			
45	<400> 89			
	cttctttgga tttattgagt gattaacagg aaattagctg aagaaatgaa ttcgattaat			60
	ttcctatcaa tagttggttt aatcagtttt ggattcattg ttgcagtaaa gtgtgatggt			120
50	gatgaatatt tcattggaaa atacaaagaa aaagatgaga cactgttttt tgcaagctac			180
	ggcctaaaga gggatccttg ccaaattgtc ttaggctaca aatgctcaaa caatcaaacc			240
55	cactttgtgc ttaattttta aaccaataag aaatcctgca tatcagcaat taagetgact			300
	tcttaccxaa aatcaatca aaactcggat ttaactaaaa atctctactg ccaaactgga			360
	ggaataggaa cagataactg caaacttgtc ttcaagaaac gtaaaagaca aatagcagct			420
60				

ES 2 760 004 T3

aatattgaaa tctacggcat tccagcgaag aaatgttcoct tcaaggatcg ttacattgga 480
 gctgatccac tccacgtcga ttcctatggg cttccgtatc agtttgatca ggaacatgga 540
 5 tggaatgtgg aacgatataa cattttcaaa gacacaagat tttccacaga agttttctac 600
 cacaaaaatg gtttatttaa cacccaaata acttatttgg ctgaagaaga ttccttctct 660
 10 gaagctcgag agattactgc gaaggatatt aagaagaagt tttcaattat tttgcccaat 720
 gaagagtata agaggattag tttcttggac gtttattggg tccaggagac tatgcgaaaa 780
 aagcctaaat atccctacat tcaactacaat ggagaatgca gcaatgagaa taaaacttgt 840
 15 gaacttgtct ttgacaccga tgaactaatg acctacgccc ttgttaaagt ctttactaat 900
 cctgagagtg atggatctag gctcaaagaa gaggatttgg gaagaggata aatccttctta 960
 ataaaaaaaa gttctgtaag aaaatattgt tcaataaatt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020
 20 a 1021

 <210> 90
 25 <211> 1409
 <212> ADN
 <213> *Lutzomyia longipalpis*

 <400> 90
 30 agtcagtgtt aatgaagaaa ttgcaattat gaggttcttc tttgttttcc ttgccatcgt 60
 cctttttcaa gggatccacg gagcttatgt ggaaatagga tattctctga gaaatattac 120
 attcgatgga ttggatacag atgactacaa tccaaagttc aacattccaa cgggtttggc 180
 35 agttgatccc gaaggatata ggctcttcat agccatocca aggagaaaagc caaaggttcc 240
 ctacactgtg gctgaactga atatggtcat gaatcccgga tttcccgtcg agagagctcc 300
 40 gagctttgag aaattcaaaa aattcaatgg cgagggcaaa aaggatcttg ttaatgtgta 360
 tcagccagtc attgatgatt gtcgctcgtct ttgggtgctt gacattggga aggtggaata 420
 caccggtggt gatgctgadc aatatcccaa aggaaagcct accctaattg cctacgacct 480
 45 caagaaggat catactccgg aaattcatcg atttgaaatt ccagacgatc tctatagctc 540
 acaagttgaa tttggtggat ttgccgttga tgttgttaac acgaaaggag actgtacgga 600
 50 gtcatttgtc tacctgacca atttcaagga taactctcta attgtctacg atgagacaca 660
 aaagaaagct tggaaattca cagataaaac atttgaagct gataaggaat ccacgttctc 720
 ctactcggga gaggaacaaa tgaagtacaa agtcgggtctt tttgggatag ctctgggtgta 780
 55 tagggatgaa atggggcatc gtcctgctcg ctacatcgct gggagtagca ccaaagtcta 840
 cagtgttaac actaaagaac tcaaaacaga gaatggtcag ttaaactctc agcttcacgg 900
 60 tgatcgtgga aagtacacag atgcaattgc cctagcctac gatcctgagc ataaagtcct 960

ES 2 760 004 T3

ctactttgct gaatccgaca gcaggcaggt gtctgttgg aatgtaaata tggagctaaa 1020
 accagacaat acggatgtga tcttctctag tgcccgtttt acttttggaa cggatatttt 1080
 5 ggttgatagc aagggaatgc tgtggataat ggctaattga catccaccag tagaggatca 1140
 agagaagatt tggaagatga gattcgtaaa ccggaagatc cgtattatga aagtggatac 1200
 10 ggaacgtggt ttcaaatatt cacgctgcaa tccaaattat aagcccccaa aggaaattga 1260
 agtttgagac acaggaaaaa gctcaatttt caacaagaat ttgatcttaa tctgaatacc 1320
 ctaaagtctg tcaaagaatt tcatattatt tgaaaaccaa taaattgatt aattttccga 1380
 15 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1409

 <210> 91
 <211> 1239
 20 <212> ADN
 <213> Lutzomyia longipalpis

 <400> 91
 atgcggttct tcttcgtggt cctggccatc gtgctgttcc agggcatcca cggcgcctac 60
 25 gtggagatcg gctacagcct gcggaacatc accttcgacg gcctggacac cgacgactac 120
 aacccaagt tcaacatccc caccggcctg gccgtggacc ccgagggcta ccggctgttc 180
 30 atcgccatcc ccaggcggaa gcccaaggtg ccctacaccg tggccgagct gaacatggtg 240
 atgaaccccg gcttccccgt ggagagggcc cccagcttcg agaagttaa gaagttaa 300
 ggcgagggca agaaagacct ggtgaacgtg taccagcccg tgatcgacga ctgcaggcgg 360
 35 ctgtgggtgc tggacatcgg caaggtggag tacacaggcg gcgacgccga ccagtacccc 420
 aagggcaagc ccacctgat cgctacgac ctgaagaagg accacacccc cgagatccac 480
 40 cggttcgaga tccccgacga cctgtacagc agccaggtgg agttcggcgg ctttgccgtg 540
 gacgtggtga acaccaaggg cgactgcacc gagagcttcg tgtacctgac caacttcaag 600
 gacaacagcc tgatcgtgta cgacgagacc cagaagaagg cctggaagtt caccgacaag 660
 45 accttcgagg ccgacaaaga gagcaccttc agctacagcg gcgaggaaca gatgaagtac 720
 aaagtgggccc tgttcggcat cgccctgggc gaccgggacg agatgggcca caggcccgcc 780
 50 tgctacatcg ccggcagcag caccaaggtg tacagcgtga ataccaaaga gctgaaaacc 840
 gagaacggcc agctgaacct ccagctgcac ggcgaccggg gcaagtacac cgacgccatt 900
 gccctggcct acgaccccga gcacaaggtg ctgtacttcg ccgagagcga cagccggcag 960
 55 gtgtcctgct ggaacgtgaa catggaactg aagcccgaca acaccgacgt gatcttcagc 1020
 agcggccggt tcaccttcgg caccgacatc ctggtggaca gcaagggcat gctgtggatc 1080
 60 atggccaacg gccaccccc cgtggaggac caggaaaaga tctggaagat gcggttcgtg 1140

ES 2 760 004 T3

aaccggaaga tccggatcat gaaggtggac accgagcggg tgttcaagta cagccggtgc 1200

aaccccaact acaagcccc caaagaaatc gaagtgtga 1239

5

<210> 92
 <211> 4995
 <212> ADN

10 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 92

tcagatatat tagatgcatt gttagttctg tagatcagta acgtatagca tacgagtata 60

15 attatcgtag gtagtaggta tcctaaaata aatctgatac agataataac tttgtaaadc 120

aattcagcaa tttctctatt atcatgataa tgattaatac acagcgtgtc gttatttttt 180

gttacgatag tatttctaaa gtaaagagca ggaatcccta gtataataga aataatccat 240

20 atgaaaaata tagtaatgta catatctcta atgttaacat atttataggt aaatccagga 300

agggtaattt ttacatatct atatacgctt attacagtta ttaaaaatat acttgcaaac 360

25 atgttagaag taaaaaagaa agaactaatt ttacaaagtg ctttaccaaa atgccaatgg 420

aaattactta gtatgtatat aatgtataaa ggtatgaata tcacaaacag caaatcggct 480

attcccaagt tgagaaacgg tataatagat atatctctag ataccattaa taaccttata 540

30 agcttgacgt ttcctataat gctactaag aaaactagaa gatacataca tactaacgcc 600

atacgagagt aactactcat cgtataacta ctggtgctaa cagtgacact gatgttataa 660

35 ctcatctttg atgtgggata aatgtataat aactatatta cactgggtatt ttatttcagt 720

tatatactat atagtattaa aaattatatt tgtataatta tattattata ttcagtgtag 780

aaagtaaaat actataaata tgtatctctt atttataact tattagtaaa gtatgtacta 840

40 ttcagttata ttgttttata aaagctaaat gctactagat tgatataaat gaatatgtaa 900

taaattagta atgtagtata ctaatattaa ctcacatttg actaattagc tataaaaacc 960

45 cctagtcaat aaaaactcga gtcacacac ttogatttct ttggggggct ttagtggg 1020

gttgcaccgg ctgtacttga acaccogctc ggtgtccacc ttcacgatcc ggatcttccg 1080

gttcacgaac cgcaccttcc agatcttttc ctggctctcc acgggggggt ggccgttggc 1140

50 catgatccac agcatgccct tgctgtccac caggatgtcg gtgccgaagg tgaaccgggc 1200

gctgctgaag atcacgtcgg tgttgtcggg ctccagttcc atgttcacgt tccagcagga 1260

55 cacctgccgg ctgtcgtctc cggcgaagta cagcaccttg tgctcggggg cgtaggccag 1320

ggcaatggcg tcggtgtact tgccccggtc gccgtgcagc tgggggttca gctggccgtt 1380

ctcggttttc agctctttgg tattcacgct gtacaccttg gtgctgctgc cggcgatgta 1440

60

ES 2 760 004 T3

gcaggcgggc ctgtggccca tctcgtcccg gtcgcccagg gcgatgccga acaggcccac 1500
 tttgtacttc atctgttccct cgccgctgta gctgaagggtg ctctctttgt cggcctcgaa 1560
 5 ggtcttgtcg gtgaacttcc aggccttctt ctgggtctcg tcgtacacga tcaggctggt 1620
 gtccttgaag ttggtcaggt acacgaagct ctcggtgcag tcgcccttgg tgttcaccac 1680
 gtccacggca aagccgccga actccacctg gctgctgtac aggtcgtcgg ggatctcgaa 1740
 10 ccggtggatc tcgggggtgt ggtccttctt caggctgtag gcgatcaggg tgggcttgcc 1800
 cttggggtag tggtcggcgt cgccgctgt gtactccacc ttgccgatgt ccagcaccca 1860
 15 cagccgctg cagtcgtcga tcacgggctg gtacacgttc accaggctt tcttgccctc 1920
 gccgttaaac ttcttgaact tctcgaagct gggggccctc tccacgggga agccggggtt 1980
 catcaccatg ttcagctcgg ccacggtgta gggcaccttg ggcttccgcc tggggatggc 2040
 20 gatgaacagc cggtagccct cggggctcac gggcaggccg gtggggatgt tgaacttggg 2100
 gttgtagtctg tcgggtgtcca ggccgtcga ggtgatgttc cgcaggctgt agccgatctc 2160
 25 cacgtaggcg ccgtggatgc cctggaacag cacgatggcc aggaacacga agaagaaccg 2220
 cattacgata caaacttaac ggatatcgcg ataatgaaat aatttatgat tatttctcgc 2280
 tttcaattta acacaacct caagaacct tgtatttatt ttcacttttt aagtatagaa 2340
 30 taaagaagct ctaattaatt aacgagcaga tagtctcgtt ctcgccctgc ctgatgacta 2400
 attaattaac ccctagttaa tcaaataaaa agcatacaag ctattgcttc gctatcgтта 2460
 35 caaatggca ggaattttgt gtaaactaag ccacatactt gccaatgaaa aaaatagtag 2520
 aaaggatact attttaatgg gattagatgt taaggttcct tgggattata gtaactgggc 2580
 atctgttaac ttttacgacg ttaggttaga tactgatgtt acagattata ataatgttac 2640
 40 aataaaatac atgacaggat gtgatatttt tctcatata actcttggaa tagcaaatat 2700
 ggatcaatgt gatagatttg aaaatttcaa aaagcaaata actgatcaag atttacagac 2760
 45 tatttctata gtctgtaaag aagagatgtg ttttctcag agtaacgcct ctaaacagtt 2820
 gggagcgaaa ggatgcgctg tagttatgaa actggaggta tctgatgaac ttagagccct 2880
 aagaaatggt ctgctgaatg cggtagcctg ttogaaggac gtgtttgggtg atatcacagt 2940
 50 agataatccg tggaatcctc acataacagt aggatatgtt aaggaggacg atgtcgaaaa 3000
 caagaaacgc ctaatggagt gcatgtccaa gtttaggggg caagaaatac aagttctag 3060
 55 atggtattaa taagtatcta agtatttgggt ataatttatt aaatagtata attataacaa 3120
 ataataaata acatgataac ggtttttatt agaataaaat agagataata tcataatgat 3180
 atataatact tcattaccag aatgagtaa tggaagactt ataaatgaac tgcataaagc 3240
 60

ES 2 760 004 T3

tataaggat agagatataa attagtaag gtatatactt aaaaaatgca aatacaataa 3300
cgtaaata ctatcaacgt ctttgtat agccgtaagt atttctgata tagaaatggt 3360
5 aaaattatta ctagaacacg gtgccgat tttaaaatgt aaaaatcctc ctcttcataa 3420
agctgctagt ttagataata cagaaattgc taaactacta atagattctg gcgctgacat 3480
agaacagata cattctggaa atagtcggtt atatatttct gtatatagaa acaataagtc 3540
10 attaactaga tatttattaa aaaaagggtg taattgtaat agattctttc taaattatta 3600
cgatgtactg tatgataaga tatctgatga tatgtataaa atatttatag attttaatat 3660
15 tgatcttaat atacaaacta gaaattttga aactccggtt cattacgcta taaagtataa 3720
gaatatagat ttaattagga tattgttaga taatagtatt aaaatagata aaagtttatt 3780
tttgcataaa cagtatctca taaaggcact taaaaataat tgtagttacg atataatagc 3840
20 gttacttata aatcacggag tgccataaaa cgaacaagat gatttaggta aaacccatt 3900
acatcattcg gtaattaata gaagaaaaga tgtaacagca cttctgttaa atctaggagc 3960
25 tgatataaac gtaatagatg actgtatggg cagtccctta cattacgctg tttcacgtaa 4020
cgatatcgaa acaacaaaga cacttttaga aagaggatct aatgttaatg tggtaataa 4080
tcatatagat accgttctaa atatagctgt tgcactaaa aacaaaacta tagtaaactt 4140
30 attactgaag tacggtactg atacaaagtt ggtaggatta gataaacatg ttattcacat 4200
agctatagaa atgaaagata ttaatatact gaatgcgatc ttattatatg gttgctatgt 4260
35 aaacgtctat aatcataaag gtttactcc tctatacatg gcagttagtt ctatgaaaac 4320
agaatttggt aaactcttac ttgaccacgg tgcttacgta aatgctaaag ctaagttatc 4380
tggaataact cttttacata aagctatggt atctaatagt ttaataata taaaattact 4440
40 tttatcttat aacgccgact ataattctct aaataatcac ggtaatacgc ctctaacttg 4500
tgtagcttt ttagatgaca agatagctat tatgataata tctaaaatga tgtagaaat 4560
45 atctaaaaat cctgaaatag ctaattcaga aggttttata gtaaacaatgg aacatataaa 4620
cagtaataaa agactactat ctataaaaga atcatgcgaa aaagaactag atgttataac 4680
acatataaag ttaaattcta tatattcttt taatatcttt cttgacaata acatagatct 4740
50 tatggtaaag ttcgtaacta atcctagagt taataagata cctgcatgta tacgtatata 4800
tagggaatta atacggaaaa ataaatcatt agcttttcat agacatcagc taatagttaa 4860
55 agctgtaaaa gagagtaaga atctaggaat aataggtagg ttacctatag atatcaaaca 4920
tataataatg gaactattaa gtaataatga tttacattct gttatcacca gctgttgtaa 4980
cccagtagta taaag 4995
60

ES 2 760 004 T3

<210> 93
 <211> 4995
 <212> ADN
 5 <213> *Lutzomyia longipalpis*

<400> 93
 ctttataacta ctggggttaca acagctggtg ataacagaat gtaaatcatt attacttaat 60
 10 agttccatta ttatatgttt gatatactata ggtaacctac ctattattcc tagattctta 120
 ctctctttta cagctttaac tattagctga tgtctatgaa aagctaatga tttatttttc 180
 cgtattaatt ccctatatat acgtatacat gcaggatctt tattaactct aggattagtt 240
 15 acgaacttta ccataagatc tatgttattg tcaagaaaga tattaaaaga atatatagaa 300
 ttttaacttta tatggtttat aacatctagt tctttttcgc atgattcttt tatagatagt 360
 20 agtctttttat tactgtttat atgttccatg tttactataa aaccttctga attagctatt 420
 tcaggatfff tagatatttc taacatcatt ttagatatta tcataatagc tatcttgta 480
 tctaaaaagc taacacaagt tagaggcgta ttaccgtgat tatttagaga attatagtcg 540
 25 gcgttataag ataaaagtaa ttttatatta ttaaaactat tagataacat agctttatgt 600
 aaaggagtat ttccagataa cttagcttta gcatttacgt aagcaccgtg gtcaagtaag 660
 30 agtttaacaa attctgtttt catagaacta actgccatgt atagaggagt gaaaccttta 720
 tgattataga cgtttacata gcaaccatat aataagatcg cattcagtat attaatatct 780
 ttcatttcta tagctatgtg aataacatgt ttatctaate ctaccaactt tgtatcagta 840
 35 ccgtacttca gtaataagtt tactatagtt ttgttttttag atgcaacagc tatattttaga 900
 acggtatcta tatgattatt aaccacatta acattagatc ctctttctaa aagtgtcttt 960
 40 gttgtttcga tatcgttacg tgaacacagc taatgtaagg gactgcccac acagtcacatc 1020
 attacgttta tatcagctcc tagatttaac agaagtgtctg ttacatcttt tcttctatta 1080
 attaccgaat gatgtaatgg ggttttacct aatcatctt gttcgtttat aggcactccg 1140
 45 tgatttataa gtaacgctat tatatcgtaa ctacaattat ttttaagtgc ctttatgaga 1200
 tactgtttat gcaaaaataa acttttatct attttaatac tattatctaa caatatccta 1260
 50 attaaatcta tattcttata ctttatagcg taatgtaacg gagtttcaaa atttctagtt 1320
 tgtatattaa gatcaatatt aaaatctata aatattttat acatatcatc agatatctta 1380
 tcatacagta catcgtaata atttagaaag aatctattac aattaacacc tttttttaat 1440
 55 aaatatctag ttaatgactt attgtttcta tatacagaaa tatataacgg actattttcca 1500
 gaatgtatct gttctatgtc agcgccagaa tctattagta gtttagcaat ttctgtatta 1560
 60 tctaaactag cagctttatg aagaggagga tttttacatt ttaaaatate ggcaccgtgt 1620

ES 2 760 004 T3

	tctagtaata attttaccat ttctatatca gaaataactta cggctaaata caaagacgtt	1680
	gatagtatat ttacgttatt gtatattgcat tttttaagta tataccttac taaatttata	1740
5	tctctataacc ttatagcttt atgcagttca tttataagtc ttccattact catttctggt	1800
	aatgaagtat tatatatcat tatgatatta tctctatttt attctaataa aaaccgttat	1860
10	catgttatatt attatttggt ataattatac tatttaataa attataccaa atacttagat	1920
	acttattaat accatcctag aacttgatt tcttgcccc taaacttggga catgcaactcc	1980
	attaggcggt tcttgttttc gacatcgtcc tccttaacat atcctactgt tatgtgagga	2040
15	ttccacggat tatctactgt gatatcacca aacacgtcct tcgaacaggg taccgcattc	2100
	agcagaacat ttcttagggc tctaagttca tcagatacct ccagtttcat aactacagcg	2160
20	catcctttcg ctcccaactg tttagaggcg ttactctgag gaaaacacat ctcttcttta	2220
	cagactatag aaatagtctg taaatcttga tcagttatatt gctttttgaa attttcaaat	2280
	ctatcacatt gatccatatt tgctattcca agagttatat gaggaaaaat atcacatcct	2340
25	gtcatgtatt ttattgtaac attattataa tctgtaacat cagtatctaa cctaacgtcg	2400
	taaaagttaa cagatgcca gttactataa tccaaggaa ccttaacatc taatcccatt	2460
30	aaaatagtat cctttctact atttttttca ttggcaagta tgtggcttag tttacacaaa	2520
	attcctgcca ttttgtaacg atagcgaagc aatagcttgt atgcttttta tttgattaac	2580
	taggggttaa ttaattagtc atcaggcagg gcgagaacga gactatctgc tcgttaatta	2640
35	attagagctt ctttattcta tacttaaaaa gtgaaaataa atacaaaggt tcttgagggt	2700
	tgtgttaaat tgaaagcgag aaataatcat aaattatttc attatcgcgga tatccgttaa	2760
40	gtttgtatcg taatgcgggt cttcttcgtg ttcttgcca tcgtgctggt ccagggcac	2820
	cacggcgctt acgtggagat cggctacagc ctgcggaaca tcaccttoga cggcctggac	2880
	accgacgact acaaccccaa gttcaacatc cccaccggcc tggccgtgga ccccgagggc	2940
45	taccggctgt tcatcgccat ccccaggcgg aagcccaagg tgccctacac cgtggccgag	3000
	ctgaacatgg tgatgaacct cggcttcccc gtggagaggg cccccagctt cgagaagttc	3060
50	aagaagtta acggcgaggg caagaaagac ctggtgaacg tgtaccagcc cgtgatcgac	3120
	gactgcaggc ggctgtgggt gctggacatc ggcaagggtg agtacacagg cggcgacgcc	3180
	gaccagtacc ccaagggcaa gccaccctg atcgcctacg acctgaagaa ggaccacacc	3240
55	cccagatcc accggttcga gatccccgac gacctgtaca gcagccaggt ggagttcggc	3300
	ggctttgccc tggacgtggt gaacaccaag ggcgactgca ccgagagctt cgtgtacctg	3360
60	accaacttca aggacaacag cctgatcgtg tacgacgaga cccagaagaa ggcctggaag	3420

ES 2 760 004 T3

ttcaccgaca agaccttcga ggccgacaaa gagagcacct tcagctacag cggcgaggaa 3480
 cagatgaagt acaaagtggg cctgttcggc atcgccctgg gcgaccggga cgagatgggc 3540
 5 cacaggcccc cctgctacat cgccggcagc agcaccaagg tgtacagcgt gaataccaaa 3600
 gagctgaaaa ccgagaacgg ccagctgaac ccccagctgc acggcgaccg gggcaagtac 3660
 10 accgacgcca ttgccctggc ctacgacccc gagcacaagg tgctgtactt cgccgagagc 3720
 gacagccggc aggtgtcctg ctggaacgtg aacatggaac tgaagcccga caacaccgac 3780
 gtgatcttca gcagcggccc gttcaccttc ggcaccgaca tcttggtgga cagcaagggc 3840
 15 atgctgtgga tcatggccaa cggccacccc cccgtggagg accaggaaaa gatctggaag 3900
 atgcggttcg tgaaccggaa gatccggatc atgaagggtg acaccgagcg ggtgttcaag 3960
 20 tacagccggt gcaaccccaa ctacaagccc cccaaagaaa tcgaagtgtg atgactcgag 4020
 tttttattga ctagggggtt ttatagctaa ttagtcaaat gtgagttaat attagtatac 4080
 tacattacta atttattaca tattcattta tatcaatcta gtagcattta gcttttataa 4140
 25 aacaatataa ctgaatagta catactttac taataagtta taaataagag atacatattt 4200
 atagtatttt actttctaca ctgaatataa taatataatt atacaaatat aatttttaat 4260
 30 actatatagt atataactga aataaaatac cagtgttaata tagttattat acatttatac 4320
 cacatcaaag atgagttata acatcagtggt cactgttagc aacagtagtt atacgatgag 4380
 tagttactct cgtatggcgt tagtatgtat gtatcttcta gttttcttag taggcattat 4440
 35 aggaaacgtc aagcttataa ggttattaat ggtatctaga aatatatcta ttataccggt 4500
 tctcaacttg ggaatagccg atttgctggt tgtgatattc atacctttat acattatata 4560
 40 catactaagt aatttccatt ggcatttttg taaagcactt tgtaaaatta gttctttctt 4620
 ttttacttct aacatgtttg caagtatatt ttttaataact gtaataagcg tatatagata 4680
 tgtaaaaatt acccttcctg gatttaccta taaatatggt aacattagaa atatgtacat 4740
 45 tactatattt ttcatatgga ttattttctat tatactaggg attcctgctc tttactttag 4800
 aaatactatc gtaacaaaaa ataacgacac gctgtgtatt aatcattatc atgataatag 4860
 50 agaaattgct gaattgattt acaaagttat tatctgtatc agatttattt taggatacct 4920
 actacctacg ataattatac tcgtatgcta tacgttactg atctacagaa ctaacaatgc 4980
 atctaataata tctga 4995
 55

<210> 94
 <211> 5040
 <212> ADN

60 <213> Lutzomyia longipalpis

ES 2 760 004 T3

<400> 94
cgagtccttc taacactggt gtttattggc tggataaaaa ggataaagac acctatactg 60
5 attcattttc atctgtcaac gtttctctaa gagattcata ggtattatta ttacatcgat 120
ctagaagtct aataactgct aagtatatta ttggatttaa cgcgctataa acgcatccaa 180
aacctacaaa tataggagaa gcttctctta tgaaacttct taaagcttta ctcttactat 240
10 tactactcaa aagagatatt acattaatta tgtgatgagg catccaacat ataaagaaga 300
ctaaagctgt agaagctggt atgaagaata tcttatcaga tatattagat gcattgtag 360
15 ttctgtagat cagtaacgta tagcatacga gtataattat cgtaggtagt aggtatccta 420
aaataaatct gatacagata ataactttgt aatcaattc agcaatttct ctattatcat 480
gataatgatt aatacacagc gtgtcgttat tttttgttac gatagtattt ctaaagtaaa 540
20 gagcaggaat ccctagtata atagaaataa tccatatgaa aatatagta atgtacatat 600
ttctaagtgt aacatattta taggtaaatc caggaagggt aatttttaca tatctatata 660
25 cgcttattac agttatataa aatatacttg caaacatggt agaagtaaaa aagaaagaac 720
taattttaca aagtgcttta ccaaaatgcc aatggaaatt acttagtatg tatataatgt 780
ataaaggat gaatatcaca aacagcaaat cggctattcc caagttgaga aacggtataa 840
30 tagatatatt tctagatacc attaataacc ttataagctt gacgtttcct ataatgccta 900
ctaagaaaac tagaagatac atacatacta acgccatacg agagtaacta ctcatcgat 960
35 aactactggt gctaacagtg aactgatgt tataactcat ctttgatgtg gtataaatgt 1020
ataataacta tattacactg gtattttatt tcagttatat actatatagt attaaaaatt 1080
atatttgat aattatatta ttatattcag tgtagaaagt aaaatactat aaatatgtat 1140
40 ctcttattta taacttatta gtaaagtatg tactattcag ttatattggt ttataaaagc 1200
taaagtctac tagattgata taaatgaata tgtaataaat tagtaatgta gtataactaat 1260
45 attaactcac atttgactaa ttagctataa aaaccgggt taattaatta gtcacagggc 1320
agggcgagaa cgagactatc tgctcgttaa ttaattagag cttctttatt ctatacttaa 1380
aaagtgaaaa taaatacaaa ggttcttgag ggttgtgtta aattgaaagc gagaaataat 1440
50 cataaattat tcattatcg cgatatccgt taagtttgta tcgtaatgaa cagcatcaac 1500
tttctgagca tcgtgggcct gatcagcttc ggcttcatcg tggccgtgaa gtgacgacggc 1560
55 gacgagtact tcatcggcaa gtacaaagag aaggacgaga ccctgttctt cgccagctac 1620
ggcctgaagc gggaccctg ccagatcgtg ctgggctaca agtgcagcaa caaccagacc 1680
cacttcgtgc tgaacttcaa gaccaacaag aagagctgca tcagcggcat caagctgacc 1740
60

ES 2 760 004 T3

	agctacccca agatcaacca gaacagcgcac ctgaccaaga acctgtactg ccagaccggc	1800
	ggcatcggca ccgacaactg caagctggtg ttcaagaagc ggaagcggca gatcgccgcc	1860
5	aacatcgaga tctacggcat ccccgccaag aagtgcagct tcaaggaccg gtacatcggc	1920
	gccgaccccc tgcacgtgga ctctacggc ctgccctacc agttcgacca ggaacacggc	1980
	tggaacgtcg agcgggtacaa catcttcaag gacaccgggt tcagcaccga ggtgttctac	2040
10	cacaagaacg gcctgttcaa caccagatc acctacctgg ccgaagagga cagcttcagc	2100
	gaggccccggg agatcaccgc caaggacatc aagaagaagt tcagcatcat cctgcccaac	2160
15	gaggaataca agcggatcag cttcctggac gtgtactggt tccaggaaac catgcggaag	2220
	aagcccaagt acccctacat cactacaac ggcgagtgct ccaacgagaa caagacctgc	2280
	gaactggtgt tcgacaccga cgagctgatg acctacgccc tggagaaggt gttcaccaac	2340
20	cccgagagcg acggcagccg gctgaaagaa gaggacctgg gcaggggctg atgactcgag	2400
	tttttattga ctagttaatc aaataaaaag catacaagct attgcttcgc tatcgttaca	2460
25	aatggcagg aatthttgtgt aaactaagcc acatacttgc caatgaaaaa aatagtagaa	2520
	aggatactat tttaatggga ttagatgtta aggttccttg ggattatagt aactgggcat	2580
	ctgttaactt ttacgacggt aggttagata ctgatgttac agattataat aatgttacia	2640
30	taaaatacat gacaggatgt gatatthttc ctcatataac tcttggaaata gcaaatatgg	2700
	atcaatgtga tagatthgaa aatthcaaaa agcaaataac tgatcaagat ttacagacta	2760
35	thttctatagt ctgtaaagaa gagatgtggt thcctcagag taacgcctct aaacagthtg	2820
	gagcgaaagg atgcgctgta gttatgaaac tggaggatc tgatgaactt agagccctaa	2880
	gaaatgthct gctgaatgcg gtaccctggt cgaaggacgt gthtggatgat atcacagtag	2940
40	ataatccgtg gaatcctcac ataacagtag gatatgthta ggaggacgat gtcgaaaaca	3000
	agaaacgcct aatggagthc atgtccaagt thagggggca agaaatacaa gthctaggat	3060
45	ggtatthata agtatctaa gattthggtat aatthattaa atagthataat thatacaaat	3120
	aataaataac atgataacgg thtttattag aataaaatag agataatath ataathatath	3180
	ataathattc attaccagaa atgagthaat gaagacttht aathgaactg cataaagcta	3240
50	thaggtatag agatathaat thagthaggt atathattaa aathgcaaa thacaataacg	3300
	thaaatathc atcaacgthc thgtattthg ccgthagtht thctgathata gaaatgthta	3360
55	aathattact agaacacgggt gccgathatt thaaatgthaa aathctctct cthcataaag	3420
	ctgctagtht agataathaca gaaathgcth aathactaat agathctggc gctgathatg	3480
60	aacagathaca thctggaaat agthccgtht ataththctgt athathagaa aathagthcath	3540

ES 2 760 004 T3

taactagata tttattaataaa aaaggtggtta attgtaaatag attcctttcta aattattacg 3600
 atgtactgta tgataagata tctgatgata tgtataaaat atttatagat tttaatattg 3660
 5 atcttaatat acaaaactaga aatthttgaaa ctccggttaca ttacgctata aagtataaga 3720
 atatagattt aattaggata ttggttagata atagtattaa aatagataaaa agtttatttt 3780
 tgcataaaca gtatctcata aaggcactta aaaataattg tagttacgat ataatagcgt 3840
 10 tacttataaaa tcacggagtg cctataaacg aacaagatga tttaggtaaa accccattac 3900
 atcattcggg aattaataga agaaaagatg taacagcact tctgttaaat ctaggagctg 3960
 15 atataaacgt aatagatgac tgtatgggca gtcctttaca ttacgctggt tcacgtaacg 4020
 atatcgaac aacaaagaca cttttagaaa gaggatctaa tgtaaatgtg gtaataaatc 4080
 atatagatac cgttctaaat atagctggtg catctaaaaa caaaactata gtaaaacttat 4140
 20 tactgaagta cggactgat acaaagttgg taggattaga taaacatggt attcacatag 4200
 ctatagaaat gaaagatatt aatatactga atgcgatctt attatatggt tgctatgtaa 4260
 25 acgtctataa tcataaaggt ttcactcctc tatacatggc agttagttct atgaaaacag 4320
 aatttgtaa actcttactt gaccacggtg cttacgtaaa tgctaaagct aagttatctg 4380
 gaaatactcc tttacataaa gctatggtat ctaatagttt taataatata aaattacttt 4440
 30 tatcttataa cgccgactat aattctctaa ataatcacgg taatacgctt ctaacttggt 4500
 ttagcttttt agatgacaag atagctatta tgataaatatc taaaatgatg ttagaaatat 4560
 35 ctaaaaatcc tgaaatagct aattcagaag gttttatagt aaacatggaa catataaaca 4620
 gtaataaaaag actactatct ataaaagaat catgcgaaaa agaactagat gttataaacac 4680
 atataaagtt aaattctata tattctttta atatctttct tgacaataac atagatctta 4740
 40 tggtaaagtt cgtaactaat cctagagtta ataagatacc tgcatgtata cgtatatata 4800
 gggaaattaat acggaaaaat aatcattag cttttcatag acatcagcta atagttaaag 4860
 45 ctgtaaaaga gagtaagaat ctaggaataa taggtaggtt acctatagat atcaaacata 4920
 taataatgga actattaagt aataatgatt tacattctgt tatcaccagc tgttgtaacc 4980
 cagtagtata aagtgatttt attcaattac gaagataaac attaaatttg ttaacagata 5040
 50

55

REIVINDICACIONES

1. Vacuna de administración de sensibilización y una vacuna de administración de refuerzo para su uso en la protección de un sujeto de la leishmaniasis y/o la prevención de progresión de la enfermedad en un sujeto infectado,
 5 en la que el sujeto es un animal canino,
 en la que las vacunas se formulan para la administración en un régimen de administración de sensibilización-refuerzo que comprende una administración de sensibilización con la vacuna de administración de sensibilización seguida de una administración de refuerzo con la vacuna de administración de refuerzo,
 en la que dicha vacuna de administración de sensibilización comprende, en un vehículo, diluyente o excipiente
 10 farmacéutica o veterinariamente aceptable, un vector de expresión que contiene un polinucleótido para expresar, *in vivo*, un polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*, y
 dicha vacuna de administración de refuerzo comprende, en un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, el mismo polipéptido salival de *Lu. Longipalpis*,
 en la que el polipéptido salival de *Lu. Longipalpis* es un polipéptido LJM17,
 15 en la que el polinucleótido codifica un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o el polinucleótido tiene al menos 70% de identidad de secuencia con un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17; o el polinucleótido tiene al menos 70% de identidad de secuencia con un polinucleótido que tiene la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 6, 8, 16, 18, 21, 90, o 91; y
 20 en la que el polipéptido de *Lu. Longipalpis* comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 5, 7, 15, o 17.
2. Vacuna de administración de sensibilización y vacuna de administración de refuerzo para usar según la reivindicación 1, en la que el vector de expresión es un vector viral recombinante o un plásmido.
 25
3. Vacuna de administración de sensibilización y vacuna de administración de refuerzo para usar según la reivindicación 1, en la que el vector de expresión se selecciona del grupo que consiste en pVR2001-TOPO, pVR2001-TOPA, pVR1020, pVR1012, pAB110, ALVAC, TROVAC, MVA, y el vector de baculovirus.
- 30 4. Vacuna de administración de sensibilización y vacuna de administración de refuerzo para usar según la reivindicación 1, en la que el vector se selecciona del grupo que consiste en pVR2001 LJM17 mostrado como SEQ ID NO: 9, vCP2390 mostrado como SEQ ID NO: 93, MVA-LJM17, pNBO002 mostrado como SEQ ID NO: 19, vCP2390-SEQ ID NO: 6, y mezclas de los mismos.
- 35 5. Vacuna de administración de sensibilización y vacuna de administración de refuerzo para usar, según la reivindicación 1, en la que el vector de expresión es un vector ALVAC que comprende la SEQ ID NO: 21 o 91.
6. Vacuna de administración de sensibilización y vacuna administración de refuerzo para usar según la reivindicación 1, en la que la secuencia de polinucleótido está optimizada en codones para el huésped de modo que
 40 la secuencia de aminoácidos del polipéptido de *Lu. Longipalpis* codificado por la secuencia de polinucleótidos está funcionalmente inalterada.
7. Vacuna de administración de sensibilización y vacuna de administración de refuerzo para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el animal canino es un perro.
 45

Figura 1 (1/2)

(pVR2001 LJM17: SEQ ID NO:9)

aagggatccagatctgctgtgacctctagttgccagccatctgttgtttgcccctccccgtgocctccttgacct
 ggaagtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgattgtctgagttaggtgtcattcta
 ttctggggggtggggtgggagcagcaaggggagatgggaagacaatagcaggcatgctgggatgagggtg
 ggctctatgggtaccagggtgctgaagaattgaccgggttctcctgggcccagaaagaagcaggccatccccttct
 ctgtgacacaccctgtccacgcccctgggtctctagttccagcccactcataggacactcatagctcaggagggtc
 cgccttcaatcccaccgctaaagtacttggagcgggtctctccctccctcatcagcccacaaacccaaacctagcct
 ccaagagtgggaagaaatataagcaagataggctattaagtgcagaggagagaaaatgctccaacatgtgaggaa
 gtaatgagagaaatcatagaatttctccgcttctcgtcactgactcgtgcgctcggctcgttcggctgcccga
 ggggtatcagctcactcaaaggcggtaatacgggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagc
 aaaaggccagcaaaaggccaggaaaccgtaaaaggccgcttggctggcgttttccataggctccgcccctgacg
 agcatcacaaaaatcgacgctcaagtccaggggtggcgaaccggacaggactataaagataccaggcgttccccct
 ggaagctccctcgtgcgctctcctgtccgacctgocgcttaccggataacctgtccgcttctcccttcgggaag
 cgtggcgttttctcaatgctcacgctgtaggatctcagttcgggtgtaggctcgttcgctccaagctgggctgtgtgc
 acgaacccccctcagcccagaccgctgcgcttaccggtaactatcgtcttgagtccaaccggtaagacacgac
 ttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcaggtatgtaggcgggtgctacagagttcttgaa
 gtgggtggcctaactacggctacactagaaggacagttttgggtatctgcgctctgctgaagccagttaacctcggaa
 aaagagtggtagctcttgatccggcaaaacaaaccaccgctggtagcgggtgggtttttgtttgcaagcagcagatt
 acgcccagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatctttctacgggggtctgacgctcagtggaacgaaaactc
 acgttaagggttttgggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaataaaaatgaagttta
 aatcaatctaaagtataatgagtaacttgggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcg
 atctgtctatctcgttcatccatagttgctgactccggggggggggggcgtgaggctgcctcgtgaagaagggtg
 ttgctgactcataccaggcctgaatcgccccatcatccagccagaaagtgagggaagccaggttgatgagagcttg
 ttgtaggtggaccagttgggtgattttgaacttttgccttgccacggaaacgggtctgcgttgctcgggaagatgctgat
 ctgatccttcaactcagcaaaagtccgatttattcaaaaagcccgctcccgctcaagtccagcgtaatgctctgcca
 gtgttacaaccaattaaaccaattctgattagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaatttattcatatcag
 gattatcaataccatattttgaaaaagocgcttctgtaatgaaggagaaaactcaccgaggcagttccataggatg
 caagatcctggatcggctcgtgatccgactcgtccaacatcaatcaaacctataatttcccctcgtcaaaaat
 aagggtatcaagtgagaaatcaccatgagtgacgactgaatccgggtgagaatggcaaaagcttatgcatcttctcc
 agactgttcaacaggccagccattacgctcgtcatcaaaatcactcgcatcaaccaaaacgcttatctcgtgat
 tggcctgagcagagcaaaatcgcgctcgtgtaaaaggacaattacaacaggaatcgaatgcaaccggcgcag
 gaacactgccagcgcatacaaatattttcacctgaatcaggatattcttctaataacctggaatgctgtttcccg
 ggatcgcagtggtgagtaaccatgcatcatcaggagtacggataaaaatgcttgatggtcggaagagccataaattcc
 gtcagccagtttagtctgaccatctcatctgtaacatcattggcaacgctaccttgccatgtttcagaaacaactc
 tggcgcacatcgggcttccatataaatcgatagattgtcgcaacctgattgcccagacattatcgcgagccattatacc
 catataaatcagcatccatggtggaatttaatcgggctcagagcaagacgcttcccgttgaataggctcataaca
 ccccttgattactgtttatgtaagcagacagttttattgttcatgatgatatttttatcttgtgcaatgtaaca
 tcagagattttgagacacaacgtggctttccccccccccatttgaagcatttatcagggttatgtctcatga
 gggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaatagggggtccgcccacatttccccgaaaagtgccacct
 gacgtctaagaaaccattattatcatgacattaacctataaaaataggcgtatcacgagcccttctcgtctcgcg
 tttcgggtgatgacggtgaaaacctctgacacatgcagctcccggagacggtcacagcttgctctgtaagcggatgccc
 ggagcagacaagccctcagggcgcgtcagcgggtgttggcgggtgtcggggctggcttaactatgcccagcagag
 cagattgtactgagagtgcaccatagcgggtgtgaaataccgcacagatgctgaaggagaaaataccgcatcagatt
 ggctatggccattgcatcgttgtatccatatacaaatatgtacatttatattggctcatgtccaacattaccgcc
 atggtgacattgattattgactagttataatagtaatacaattacgggggtcattagttcatagcccataatggagt
 tccgcttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccacgacccccgcccattgacgtcaataatg
 acgtatgttccatagtaacgccaatagggaactttccattgacgtcaatgggtggagttttacggtaaaactgccc
 cttggcagtagatcaagtgtatcatatgccaaagtacgcccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggc
 attatgccagtagatgaccttatgggactttcctacttggcagtagatctacgtattagtcacgctattaccatg
 gtgatcgggttttggcagtagatcaatgggctggatagcgggttggactcacggggatttccaagctccacccc
 tgacgtcaatgggagtttggtttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcccattga
 cgcaaatgggagggtaggcgtgtacgggtgggagggtctataaagcagagctcgttttagtgaaccgtcagatcgccctgg

Figura 1 (2/2)

agacgccatccacgctgTTTTgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgeggccgggaacggtgcat
 tggaaacgcggattccccgtgccaagagtacgtaagtaaccgcctatagagtctataggcccaccccccttggettctt
 atgcatgctatactgTTTTggcttggggtctatacaccccgccttctcatgttataggatgaggtatagcttagc
 ctatagggtggttattgaccattattgaccactccccatttgggtaogatactttccattactaatccataacat
 ggctctttgccacaactctctttattggctatatgccaatacaactgtccttcagagactgacacggactctgtattt
 ttacaggatggggtctcatttattatttaciaaattcacatatacaacaccaccgctccccagtgccgcagttttat
 taaacataacgtgggatctccacgcgaatctcgggtacgtgctcgggacatgggctcttctccggtagcggcggagc
 ttctacatccgagccctgctcccagcctccagcagactcatggtogetcggcagctccttgctcctaacagtgaggg
 ccagacttaggcacagcagcatgcccaccaccaccagtggtccgcacaaggccgtggcggtagggtatgtgtctgaa
 aatgagctcggggagcgggcttgaccgctgacgcatttgggaagacttaaggcagcggcagaagaagatgacggcag
 ctgagttgtgtgtctctgataagagtacaggttaactcccgttgoggtgctgttaacgggtggagggcagtgatgtct
 gagcagtaactcgttgctgcccgcgcgcgccaccagacataaatagctgacagactaacagactgttcctttccatgggt
 cttttctcacgtcaccgtcgtcgaccagagctgagatcctacaggagtccagggtggagagaaaacctctgcgagg
 aaaggaaggagcaagecgtgaatttaagggacgctgtgaagcaatcatggatgcaatgaagagagggctctgctgt
gtgctgctgctgtgtggagcagctctcgtttcggccagcgggtaccggatccaccctt**GCTTATGTGGAAATAGGATA**
TTCTCTGAGAAATATTACATTCGATGGATTGGATACAGATGACTACAATCCAAAGTTCAACATTCCAACGGGTTTG
CAGTTGATCCCGAAGGATATAGGCTCTTCATAGCCATCCCAAGGAGAAAGCCAAAGGTTCCCTACACTGTGGCTGAA
CTGAATATGGTCATGAATCCCGGATTTCCCGTCGAGAGAGCTCCGAGCTTTGAGAAATCAAAAAATTCAATGGCGA
GGGCAAAAAGGATCTTGTTAATGTGTATCAGCCAGTCATTGATGATTGTCGTCGTCTTTGGGTGCTTGACATTGGGA
AGGTGGAATACACCGGTGGTGATGCTGATCAATATCCCAAAGGAAAGCCTACCCTAATTGCCTACGACCTCAAGAAG
GATCATACTCCGAAATTCATCGATTTGAAATCCAGACGATCTCTATAGCTCACAAGTTGAATTTGGTGGATTTGC
CGTTGATGTTGTTAACACGAAAGGAGACTGTACGGAGTCATTTGTCTACCTGACCAATTTCAAGGATAACTCTCTAA
TTGTCTACGATGAGACACAAAAGAAAGCTTGGAAATTCACAGATAAAACATTTGAAGCTGATAAGGAATCCACGTTT
TCCTACTCGGGAGAGGAACAAATGAAGTACAAAGTCGGTCTTTTTGGGATAGCTCTGGGTGATAGGGATGAAATGGG
GCATCGTCCGCTGCTACATCGCTGGGAGTAGCACAAAGTCTACAGTGTAAACTAAAGAACTCAAAACAGAGA
ATGGTCAGTAAATCCTCAGCTTCACGGTGATCGTGGAAAGTACACAGATGCAATTCGCCCTAGCCTACGATCCTGAG
CATAAAGTCTCTACTTTGCTGAATCCGACAGCAGGCAGGTGTCCTGTTGGAAATGTAATATGGAGCTAAAACCAGA
CAATACGGATGTGATCTTCTCTAGTGCCCGTTTTACTTTTTGGAACGGATATTTGGTTGATAGCAAGGGAATGCTGT
GGATAATGGCTAATGGACATCCACCAGTAGAGGATCAAGAGAAGATTTGGAAGATGAGATTCGTAACCCGGAAGATC
CGTATTATGAAAGTGGATACGGAACGTGTTTTCAAATATTCACGCTGCAATCCAAATTATAAGCCCCCAAAGGAAAT
TGAAGTTTGA

Figura 2 (1/2)

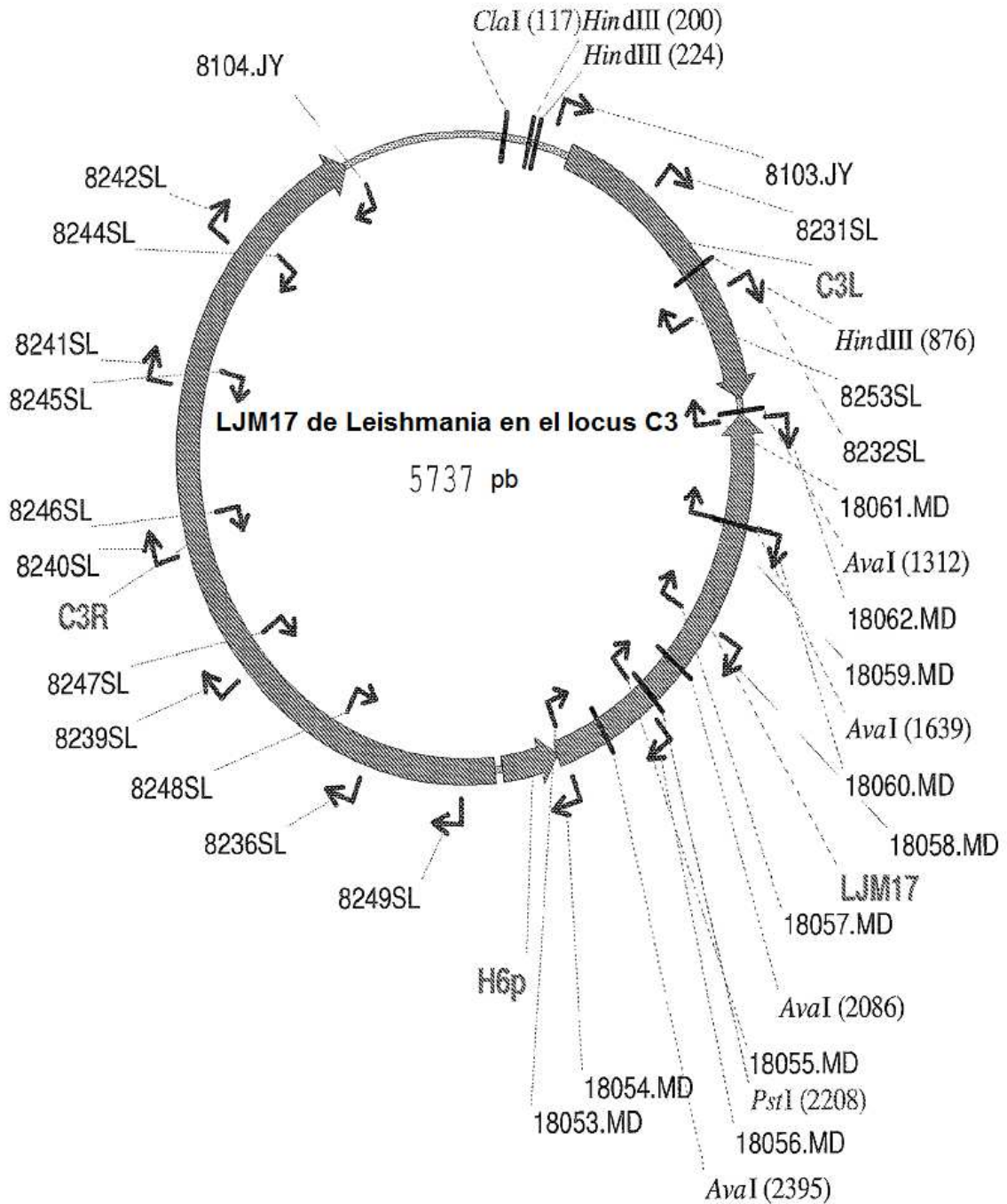
(pVR2001 LJL143: SEQ ID NO:10)

aagggatccagatctgctgtgccttctagttgccagccatctggtgttggccctcccccgctgccttcttgaccct
ggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaaatgaggaaattgcatcgattgtctgagttaggtgtcattcta
ttctgggggggtgggtggggcagcacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtg
ggctctatgggtaccaggtgctgaagaattgaccgggttctcctgggcccagaaagaagcaggccatccccttct
ctgtgacacacccctgtccagccccctggttcttagttccagccccactcataggacactcatagctcaggagggtc
cgcttcaatcccacccgctaaagtacttggagcgggtctcctccctccctcatcagcccaccaaaccaaaacctagcct
ccaagagtgggaagaaattaaagcaagataggctattaagtgcagaggggagagaaatgcctccaacatgtgaggaa
gtaatgagagaaatcatagaatttcttccgcttctctgctcactgactcgtgcgctcggctcgttcggctgogggga
gcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacgggtatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagc
aaaaggccagcaaaaggccaggaaaccgtaaaaaggccgggtgctggcggttttccataggctccgccccctgacg
agcatcacaanaatcgacgctcaagtccagaggtggcgaaaccgcaggaactataaagataccaggcgttccccct
ggaagctcctcgtgcgctctcctgtccgaccctgcgcttaccggatacctgtccgcttctcctctcgggaag
cgtggcgcttctcaatgctcagctgtaggatctcagttcgggtgtaggctcgtccgctccaagctgggctgtgtgc
acgaaccccccgctcagcccagccgctgcgcttaccggtaactatcgtcttgagtccaaccggtaagacacgac
ttatcgccactggcagcagccactgtaacaggattagcagagcgaggatgtaggcggtgctacagagttcttgaa
gtggtggcctaaactcggctacactagaaggacagtttgggtatctgcgctcgtcgaagccagttaccctcggaa
aaagagttggtagctcttgatccggcaacaaaccaccgctggtagcgggtggttttttggttgcaagcagcagatt
acgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatctttctacgggggtcagcgtcagtggaacgaaaactc
acgttaagggttttgggtcatgagattatcaaaaaggatcttccactagatccttttaaataaaaatgaagttta
aatcaatctaaagtatatatgagttaacttgggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcg
atctgtctatctcgttcatccatagttgcctgactccggggggggggggcgctgaggtctgcctcgtgaagaaggtg
ttgctgactcataccaggcctgaatcgccccatcatccagccagaaagtgaggagccacgggtgatgagagctttg
ttgtaggtggaccagttgggtgattttgaactttgctttgccacggaaacgggtctgcgttctcgggaagatgcggtg
ctgatccttcaactcagcaaaagtccgatttattcaacaaagccgctccgctcaagtcagcgtaatgctctgcc
gtgttacaaccaattaaccaattctgattagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaatttattcatatcag
gattatcaataccatattttgaaaaagccgcttctgtaatgaaggagaaaactcaccgaggcagttccataggatg
gcaagatcctggtatcggctcgcgattccgactcgtccaacatcaatacaacctattaatttcccctcgtcaaaaat
aagggttatcaagtgagaaatcaccatgagtgacgactgaatccgggtgagaatggcaaaagcttatgcaatttcttcc
agacttgttcaacaggccagccatcagctcgtcatcaaaatcactcgcatcaacaaaaccggttatcattcgtgat
tgccctgagcagagcgaatacgcgactcgtttaaaggacaattacaacaggaatcgaatgcaaccggcgag
gaacactgccagcgcacacaatattttccactgaatcaggatattcttcaatacctggaatgctgtttcccgg
ggatcgcagtggtgagtaaccatgcatcatcaggagtcaggataaaatgcttgatggtcgggaagaggcataaattcc
gtcagccagtttagctcagccatctcatctgtaacatcattggcaacgctacctttgocatgtttcagaacaactc
tggcgcacatcgggcttccatacaatcgatagattgtcgcacctgattgcccgacattatcgcgagccatttatacc
catataaatacagcatccatggtggaatttaatacgggctcagagcaagacgcttcccgttgaatatggctcataaca
ccccctgtattactgtttatgtaagcagacagttttatgttcatgatgatataattttatcttgtgcaatgtaaca
tcagagattttgagacacaacgtggctttccccccccccattattgaagcatttatcagggttatgtctcatga
ggggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaataggggttccgcgcacatttccccgaaaagtgcacct
gacgtetaagaaaccattattatcatgacattaacctataaaaataggcgtatcacgaggeccttctcgtctcgcg
tttcgggtgatgacgggtgaaaacctctgacacatgcagctcccgagagcggtaacagcttctctgtaagcggatgccc
ggagcagacaagcccgtcagggcgcgctcagcgggtgtggcggggtcggggctggcttaactatgoggcacagag
cagattgtaactgagagtgaccatctcagcgggtgtgaaataccgcacagatgctgtaaggagaaaataccgcacagatt
ggctattggccattgcatcagttgtatccatatacaatatagtacatttatattggctcatgtccaacattaccgcc
atgttgacattgattattgactagttattaatagtaatacaattacgggggtcattagttcatagcccatataggagt
tccgcttacataaactacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccacgacccccgcccattgacgtcaataatg
acgtatgttccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaaactgccc
cttggcagtaacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggc
attatgccagtaacatgacctatgggactttcctacttggcagtaacatctacgtattagtcacgctattaccatg
gtgatgcggttttggcagtaacatcaatggcggtggatagcgggttgactcaggggatttccaagtctccacccat
tgacgtcaatgggagtttggtttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgctgtaacaactccgccccattga
cgcaaatggcggttagcgtgtacgggtgggaggtctataaagcagagctcgttttagtgaaccgtcagatcgccctgg

Figura 2 (2/2)

agacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacacccgggaccgatccagcctccgcccggggaacggtgcat
 tggaaacgcggtattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagagtctataggcccacccccctggcttctt
 atgcatgctatactgtttttggcttgggtctatatacccccgcttctctcatgttataggtgatggtatagcttagc
 ctataggtgtgggttattgaccattattgaccactccctattgggtgacgatactttccattactaatccataacat
 ggctctttgccacaactctctttattggctatatagccaatacactgtccttcagagactgacacggactctgtatit
 ttacaggatggggtctcatttattatttacaattcacatatacaacaccacogtcccagtgcccgcagttttat
 taacataacgtgggatctccacgcgaatctcgggtaogtgttcggacatgggtcttctccggtagcggcggagc
 ttctacatccgagccctgctcccatgectccagcgaactcatggctcgtcggcagctccttgcctctaacagtgagg
 ccagacttaggcacagcagcatgcccaccaccaccagtggtgccgcacaaggccgtggcggtagggtagtctgaa
 aatgagctcggggagcgggcttgcaccgctgacgcatttggaagacttaaggcagcggcagaagaagatgcaggcag
 ctgagttgttgtgttctgataaagagtacagaggttaactcccgttgcgggtgctgttaacggtggagggcagtgatct
 gagcagtactcgttgcctgcgcgcgcgccaccagacataatagctgacagactaacagactgttcccttccatgggt
 cttttctcacgtcacctcgtcgcaccagagctgagatcctacaggagtccagggtggagagaaaaacctctgcgagg
 aaaggaaggagcaagccgtgaatttaagggacgctgtgaagcaatcatggatgcaatgaagagagggctctgctgt
gtgctgctgctgtgtggagcagctcttcgttttcgcccagcggatccggatccacccttGATGGTGATGAATATTTTCAT
TGGAAAATACAAAGAAAAAGATGAGACACTGTTTTTTGCAAGCTACGGCCTAAAGAGGGATCCTTGCCAAATTGCT
TAGGCTACAAATGCTCAAACAATCAAACCCACTTTGTGCTTAATTTTAAAACCAATAAGAAATCCTGCATATCAGCA
ATTAAGCTGACTTCTTACCCAAAAATCAATCAAACCTCGGATTTAACTAAAAATCTCTACTGCCAAACTGGAGGAAT
AGGAACAGATAACTGCCAACTTGTCTTCAAGAAACGTAAAAGACAAATAGCAGCTAATATTGAAATCTACGGCATT
CAGCGAAGAAATGTTCCFTTCAAGGATCGTTACATTTGGAGCTGATCCACTCCACGTCGATTCCTATGGGCTTCCGTAT
CAGTTTGATCAGGAACATGGATGGAATGTGGAACGATATAACATTTTCAAAGACACAAGATTTTCCACAGAAGTTTT
CTACCACAAAAATGGTTTATTTAACACCCAAATAACTTATTTGGCTGAAGAAGATTCCTTCTCTGAAGCTCGAGAGA
TTACTGCGAAGGATATTAAGAAGAAGTTTTCAATTATTTTGCCCAATGAAGAGTATAAGAGGATTAGTTTCTTGGAC
GTTTATTGGTTCCAGGAGACTATGCGAAAAAGCCTAAATATCCCTACATTCACTACAATGGAGAATGCAGCAATGA
GAATAAAACTTGTGAACCTTGTCTTTGACACCGATGAACTAATGACCTACGCCCTTGTTAAAGTCTTTACTAATCCTG
AGAGTGATGGATCTAGGCTCAAAGAAGAGGATTTGGGAAGAGGATAA

Figura 3



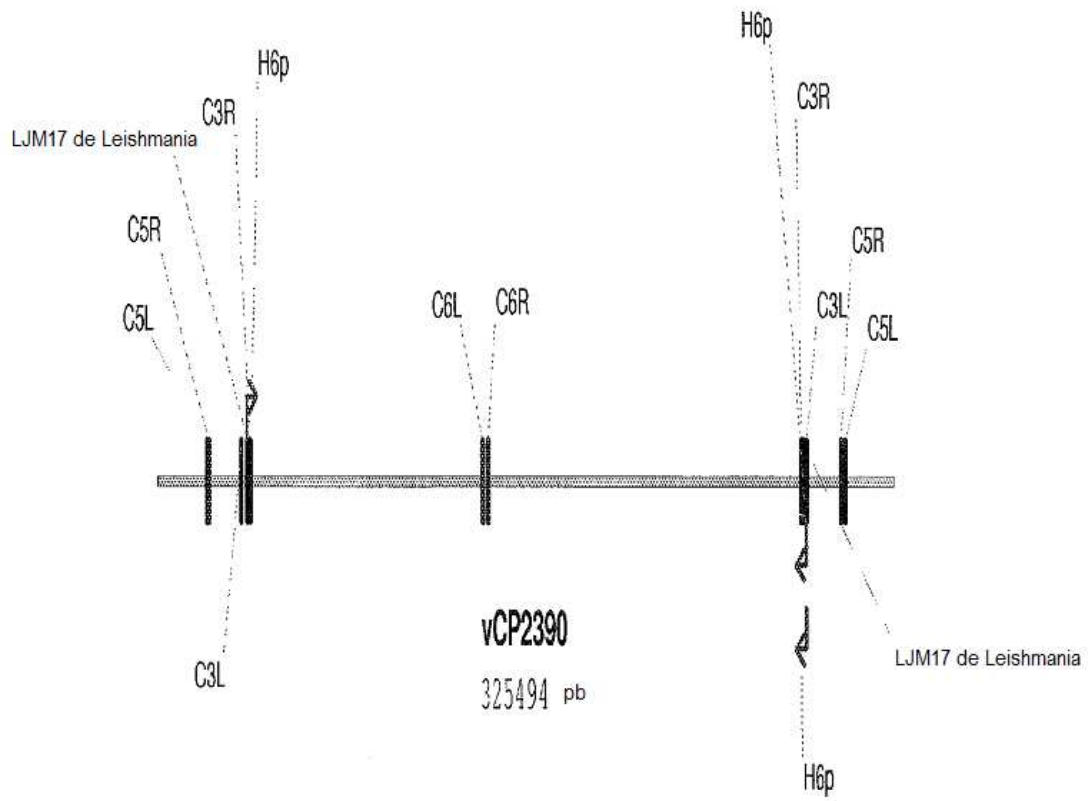


Figura 4 (1/5)

Figura 4 (2/5)

vCP2390 (LJM17 de Leishmania sintético en H6p de C3 de ALVAC) (SEQ ID NO: 92)

[1-940]: brazo izquierdo de C3
 [2224-2409]: promotor H6
 [982-2223]: LJM17 de Leishmania
 [2433-4995]: brazo derecho de C3

```

1      TCAGATATATTAGATGCCATTGTTAGTTCCTGTAGATCAGTAAAGTAAAGCATACGAGTATA
61     ATTATCGTAGGTAGTAGGTATCCTRAAAATRAATCTGATACAGATAAATRAACTTTTGERAAATC
121    AATTCAGCAATTTTCCTATTTATCATGAERAPGATTAATACACAGCGGTCTCGTTATTTTTF
181    GTTACGATAGTATTTCTAAAGTAAAGAGCAGGAATCCCTAGTAAATAGAAAATATCCAF
241    ATGAAAAATATAGTAACTGACATATTTCTAATGTTAARCATAFTTATAGGTAATCCAGGA
301    AGGGTAATTTTTACATATCTATATACGCTTATTTACAGTTAFTAAAATATACTTGCACAC
361    ATGTTAGAAAGTAAAAAGAAAGAACTAATTTTACAAAAGTGCFTTACCAAAAATGCCAAATGG
421    AARTTACTTGTATGENTATAATGTATAAAGGATGAAATATCACAAACAGCAAAATCGGCT
481    RTTCCCAAGTTGAGAAACGGTATERTAGATATATTTCTAGATACCAFTTAATAACCTTATA
541    AGCTTGACGTTTCCCTATATGCGCTACTAAGAAAAGTACAGATACATACATACCTAACCGCC
601    ATACGAGAGTAACTACTCATCGTATAACTACTGTTGCTAACAGTGCACACTGATGTTATAA
661    CTCATCTTTGATGTTGGTATAAATGTATAAATAACTATATTACACTGGTATTTTATTTTCAAT
721    TATTAATATATAGTATTAATAAATTAATATTTGTATAAATTATAATATATATTCAGTGTAG
781    AAAGTAAATACTATAAATATGATATCTCTTATTTATAAAGTATTAAGTAAAGERTGTACTA
841    TTTAGTTATATTTTATAAAGCTAARTGCTACTAGATTCATATAAATGAATATGTAAT
901    TAAATAGTAAATGATGATTAATAAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAAT
961    CCTAGTCAATAAAAACCTCGAGTCAATCACACTTCGATTTCTTTGGGGGGCTTGTAGTTGGG
1021   GTTGCACCGGCTGTACTTTGAACACCCGCTCGGTGTCCACCTTCATGATCCGGATCTTTCCG
1081   GTTCACGAAACCGCACTCTTCCAGATCTTTTCTGGTCTCTCCACGGGGGGGTGGCCGTTGGC
1141   CATGATCCACAGCAAGGCTTGTCTGTCCACAGGATGTCCGTTGCCGAAGGTGAACCGGGC
1201   GCTGCTGAAGATCACGTCGGTGTGTGCGGGCTTCAGTTCCATGTTTACGTTCCAGCAGGA
1261   CACCTGCCGCTGTGCTCTCTGGCCAAAGTACAGCACCTTGTGCTCGGGTCTGTTAGGCCAG
1321   GSCAATGGGCTCGGTGTACTTTGCCCGGTTCCCGGTGCAGCTGSSGGTTCAGCTGGCCTTT
1381   CTGGTTTTTCAGCTCTTTGGTATTCACGCTGTACACCTTGGTGTGCTGCTGCCGGCGATGA
1441   GCAGGCGGGCTGTGSSCCATCTCGTCCCGGTCCGCCAGGGCGATGCGGAAACAGGCCAC
1501   TTTGTAATTCATCTGTTCTCGCCGCTGTAAGTGAAGGTGCTCTCTTTGTGCGCCCTCGAA
1561   GGTCTTGTGCGGTGAACFTCCAGGCTTCTCTTCTGGTCTCTGTCGTACACGATCAGGCTGTT
1621   GTCCTTGAAGTTGGTTCAGGTACACGAGCTCTCGGTGCAGTCCGCTTTGGTGTTCACAC
1681   GTCCACCGCAAAAGCCGCGAACTCCACCTGGCTGCTGTACAGGTCGTTGGGGATCTCGAA
1741   CCGTTCAGTCTCGGGGTGTGGTCTTCTTTCAGGTCTGTTAGGCGATCAGGGTGGGCTTGC
1801   CTTGGGTAAGTGGTCCGCTCGCCGCTGTGTAATCCACTTGGCCGATGTCCAGCACCCA
1861   CAGCCGCTTCAGTCTGTGATCACGGGCTGGTACACGTTCAACAGGTCTTTCTTGGCCCTC
1921   GCGTAAACTTCTTGAACFTCTCGAAGCTGGGGCCCTCTCCACGGGGAAAGCCGGGTTT
1981   CATCACCATGTTTACGCTCGGCCACGGTGTAGGSCACCTTGGGCTTCCGCTTGGGGATGGC
2041   GATGAACAGCCGGTAGCCCTCGGGGTCCACGGCCAGGCGGGTGGGGATGTTGAACCTTGGG
2101   GTTGTAGTCTGTCGGTGTCCAGGCTCGAAGGTGATGTTCCGACAGGCTGTAGCCGATCTC
2161   CACGTAGGCGCCGTTGGATGCCCTGGAAACAGCACGATGGCCAGGAACACGAAGAAGAACCG
2221   CRTTACGATACAACTTAAACGGATATCGCGATAATGAAATAATTAATGATTTATTTCTCGC
2281   TTTCAATTTAACACAAACCTCAAGRACCTTTGTATTTATTTTCACTTTTAAAGTAAAGAA
2341   TAAAGAACTCTAATTAATTAACGRGCAGATAGTCTCGTTCTCGCCCTGCCCTGATGACTA
2401   ATTAATTAACCCCTAGTTAATCAAAATAAAAAGCATACAGCTAFTGCTTTCGCTATCGTTA
2461   CAAAATGGCAGGAATTTTGTGTAACTAAAGCCACATACTTGGCAATGAAAAAATAGTAG
2521   AAAGGATACTAFTTTAATGGGATTAGATGTTAAGGTTCTTGGGATTAATGAACTGGGC
2581   ATCTGTTAATTTTACGACGTTAGSTTAGATGATGTTACAGATTAATAATATGTTAC
2641   AATAAAATACATGACAGGATGTGATATTTTCTCATATAACTCTTGGCAATAGCAAAATAT
2701   GGATCAATGTGATAGATTTGAAAATTTCAAAGCAATAAATGATCAAGATTTACAGAC
    
```

Figura 4 (3/5)

2761 TATTTCTATAGTCTGTAAAGAAGAGATGTGTTTTCTCAGAGTAAACGCCTCTAAACAGTT
 2821 GGGAGCGAAAAGCATGCGCTGTAGTTATGAAACTGGAGCTATCTGATGAACCTTAGAGCCCT
 2881 AAGAAATGTTCTGCTGAATGCGGTACCCCTGTTGCGAAGGACGTGTTTTGGTGATATCACAGT
 2941 AGATAATCCGTGGAAATCCTCACATAACASTAGGATATGTTAAGGAGGACGATGTCGAAAA
 3001 CAAGAAACGCCFATFGGAGTGCRTGTCCAAGTTTAGGGGGCAGAAATACAAGTTCYAGG
 3061 ATGGTATTAATAAGTATCTAAGTATTTGGGTATAATTTATTAATAAGTATAATTATAACAA
 3121 ATAATAAATAACATGATAACGGTTTTTATTAGAATAAAAATAGAGATAATATCATAATGAT
 3181 ATATAACTACTTCATTAACCAGAAATGAGTAATGGAAGACTTATAAATGAACTGCATAAAGC
 3241 TATAAGGTATAGAGATATAAATTTAGTAAGGTATAAATCTTAAAAATGCNAATACAATAA
 3301 CGTAAATAATACFATCAACGTCTTTGTAATTTAGCCGTAAGTATTTCTGATATAGAAAATGGT
 3361 AAAATTAATACFAGAACACGGTGCGRATTTTAAAAATGTA AAAATCCTCCTCTTCATRA
 3421 AGCTGCTAGTTTAGATAAATACAGAAAATGGCTAAACTACTAATAGATTCTGGCGCTGACAT
 3481 AGAACAGATACATTTCTGGAAATAGTCCGTTATATATTTCTGATATAAGAAAACAATAAGTC
 3541 ATTAAGTACATATTTATTA AAAAAAGGTGTTAATTTGTAATGATTTCTTTCTAAATTAATA
 3601 CGATGTACTGTATGATAAGATATCTGATGATATGTATAAATATTTATAGATTTTAAATAT
 3661 TGATCTTAATATACRAACTAGAAAATTTTGA AACTCCGTTACATTACGCTATAAAGTATAA
 3721 GAATATAGATTTTARTTAGGATATTTGTTAGATAAATAGTATTTAAATAGATAAAAAGTTTTATT
 3781 TTTGCATAAACAGTATCTCATAAAGGCCACTTAAAAATATTTGTTAGTTACGATATATAGC
 3841 GTTACTTATAAATCACGGAGTGCCTATAAACC GAACAGATGATTTAGGTAAAACCCCAAT
 3901 ACATCATTCGGTAATTAATAGAAGAAAAGATGTAACAGCACCTTCTGTTAAATCTAGGAGC
 3961 TGATATAAACGTAATAGATGACTGTAATGGGCAGTCCCTTACATTACGCTGTTTCAAGTAA
 4021 CGATATCGAARCAACAAAGACACTTTTGA AAGAGGATCTAATGTTAATGTGGTTAATAA
 4081 TCATATAGATACCGTTCTAAATATAGCTGTTGCATCTAAAAACA AACTATAGTAAACTT
 4141 ATTACTGAAGTACGGTACTGATACAAAGTTGGTAGGATTAGATAAACATGTATTCACAT
 4201 AGCTAATGAAATGAAAGATATTAATATACTGAATGCGATCTTATTATATGGTTGCTATGT
 4261 AAACGTCATATAATCATAAAGGTTTCACTCCTCTATACATGGCAGTTAGTTCYATGAAAC
 4321 AGAATTTGTTAAACTCTTACTTGACCACGGTGCCTTACGTAATGCTAAAGCTAAGTTATC
 4381 TGGAAATACTCCTTTACATAAAGCTATGTTATCTAATAGTTTTAATAATATAA AATTAAT
 4441 TTTATCTTATAACGCCGACTATAAATTTCTCTAAATAATCACGGTAATACGCCCTA AACTTG
 4501 TGTTAGCTTTTTTAGATGACAAGATAGCTATTATGATAAATATCTAAAAATGATGTTAGAAAT
 4561 ATCTAAAAATCCTGAAATAGCTAATTCAGAAGGTTTTATAGTAAACATGGAACATATAAA
 4621 CAGTAATAAAGACTACTATCTATAA AAGAATCATGCCGAAAAGA AACTAGATGTTATARC
 4681 ACATATAAAGTTAAATTTCTATATAATTTCTTTTAAATATCTTTCTTGACAAATAACATAGATCT
 4741 TATGGTAAGTTCGTAACATAATCCTAGAGTTAATAAGATACCTGCATGTATACGTATATA
 4801 TAGGGAAATTAATACGGAAAAATAAATTCATTAGCTTTTCTATAGCATCAGCTAATAGTTAA
 4861 AGCTGTRAAAGAGAGATAAGAATCTAGGAATAAATAGGTAGGTTACCTATAGATATCA AACA
 4921 TATAAATATGGAACATTAAGTAATAATGATTTACATTTCTGTTATCACCAGCTGTTGTAA
 4981 CCCAGTAGTATAAAG

Figura 4 (4/5)

vCP2390 (LJM17 de Leishmania (codificante) sintético en H6p de C3 de ALVAC (SEQ ID NO: 93))

```

1  ctttatacta ctgggttaca acagctgggtg ataacagaat gtaaactcatt attacttaat
61  agttocatta ttatatgttt gatatactata ggtaacctac ctattattcc tagattctta
121 ctctctttta cagctttaac tattagctga tgtctatgaa aagctaataga tttatttttc
181 cgtattaatt ccctatatac acgtatacat gcaggatctt tattaactct aggattagtt
241 acgaacttta ccataagatc tatgttattg tcaagaaaga tattaaaaga atatatagaa
301 tttaaacttta tatgtgttat aacatctagt tctttttcgc atgattcttt tatagatagt
361 agtcttttat tactgtttat atgttccatg tttactataa aaccttctga attagctatt
421 tcaggatttt tagatatttc taacatcatt ttagatatta tcataatagc tatcttgtca
481 tctaaaaagc taacacaagt tagaggcgta ttaccgtgat tatttagaga attatagtcg
541 gcgttataag ataaaagtaa ttttatatta ttaaactat tagataacat agctttatgt
601 aaaggagtat ttccagataa cttagcttta gcatttacgt aagcaccgtg gtcaagtaag
661 agtttaacaa attctgtttt catagaacta actgccatgt atagaggagt gaaaccttta
721 tgattataga cgtttacata gcaaccatata aataagatcg cattcagtat attaatactt
781 ttcatttcta tagctatgtg aataacatgt ttatctaact ctaccaactt tgtatcagta
841 ccgtacttca gtaataagtt tactatagtt ttgttttag atgcaacagc tataattaga
901 accggtatcta tatgattatt aaccacatta acattagatc ctctttctaa aagtgtcttt
961 gttgtttcga tatcgttacg tgaacacagcg taatgtaagg gactgccat acagtcactt
1021 attacgttta tatcagctcc tagatttaac agaagtgtctg ttacatcttt tcttctatta
1081 attaccgaat gatgtaatgg ggttttacct aatcatctt gttcgtttat aggcactcgg
1141 tgatttataa gtaacgctat tatategtaa ctacaattat ttttaagtgc ctttatgaga
1201 tactgtttat gcaaaaataa acttttatct attttaatac tattatctaa caatatacta
1261 attaaatcta tattcttata ctttatagcg taatgtaacg gagtttcaaa atttctagtt
1321 tgtatattaa gatcaatatt aaaatctata aatattttat acatatactc agatatacta
1381 tcatacagta catcgtaata atttagaag aatctattac aattaacacc ttttttaaat
1441 aaatatctag ttaatgactt atgttttcta tatacagaaa tatataacgg actatttcca
1501 gaatgtatct gttctatgtc agcgcagaaa tctattagta gtttagcaat ttctgtatta
1561 tctaaactag cagctttatg aagaggagga tttttacatt ttaaataatc ggcaaccgtg
1621 tctagtaata attttaccat ttctatatca gaaatactta cggctaataa caaagacgtt
1681 gatagtatat ttacgttatt gtatttgcat tttttaagta tataccttac taaatttata
1741 tctctatacc ttatagcttt atgcagttca tttataagtc ttccattact catttctggg
1801 aatgaagtat tatatatcat tatgatatta tctctatfff attctaataa aaaccgttat
1861 catgttattt attatttgtt ataattatac tatttaataa attataccaa atacttagat
1921 acttattaat accatcctag aacttgtatt tcttgcccc taaacttggg catgcactcc
1981 attaggcgtt tcttgttttc gacatcgctc tccttaacat atcctactgt tatgtgagga
2041 ttccacggat tatctactgt gatataccca aacacgtcct tcgaacaggg taccgcatte
2101 agcagaacat ttcttagggc tctaagttca tcagataacct ccagtttcat aactacagcg
2161 catcctttcg ctccccactg ttttagaggcg ttactctgag gaaaaacat ctcttcttta
2221 cagactatag aaatagctctg taaatcttga tcagttatft gctttttgaa attttcaaat
2281 ctatacacatt gatccatatt tgctattcca agagttatat gaggaaaaat atcacatcct
2341 gtoatgtatt ttattgtaac attattataa tctgtaacat cagtatctaa cetaacgtcg
2401 taaaagttaa cagatgcccc gttactataa tccaaggaa ccttaacatc taatccatt
2461 aaaatagtat cctttctact atttttttca ttggcaagta tgtggetttag tttacacaaa
2521 attcctgcca ttttgtaacg atagogaagc aatagcttgt atgcttttta tttgattaac
2581 taggggttaa ttaattagtc atcaggcagg gcgagaacga gactatctgc tcgttaatta
2641 attagagctt ctttattctc tacttaaaaa gtgaaaataa atacaaaggt tcttgagggt
2701 tgtgttaaat tgaaagcgag aaataatcat aaattatttc attatcgoga tatccgttaa
2761 gtttgtatcg taatgocggt cttcttctgt ttcttgcca tcgtgtgttt ccagggcate
2821 cacggcgcct acgtggagat cggctacagc ctgcgggaaca tcaccttoga cggcctggac
2881 accgacgaet acaaccccaa gttcaacatc cccaccggcc tggcctgga ccccgagggc
2941 taccggctgt tcatcgccat ccccgaggcg aagccaagg tgccctacac cgtggccgag

```

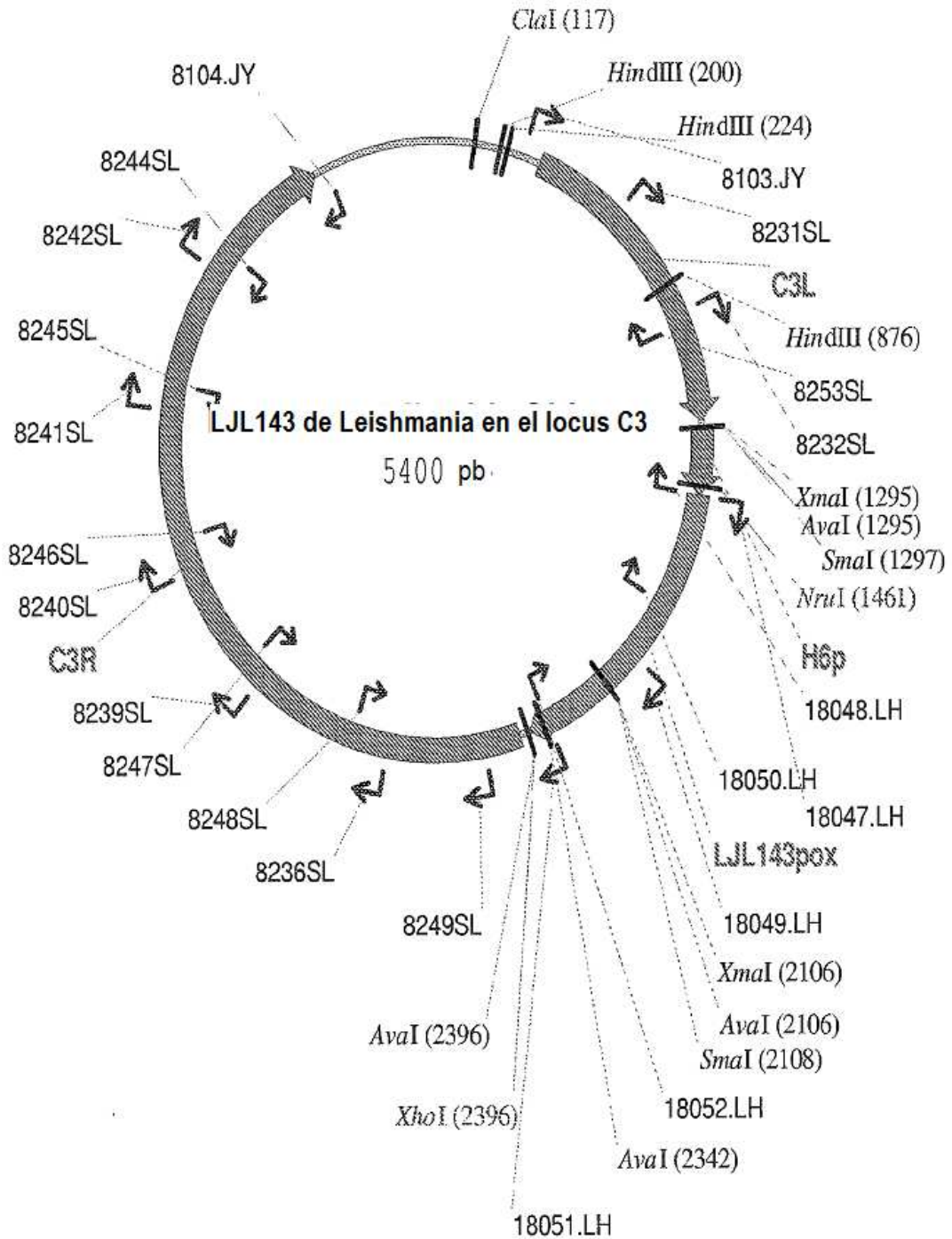
Figura 4 (5/5)

```

3001 ctgaacatgg tgatgaaccc cggettcccc gtggagaggg cccccagctt cgagaagttc
3061 aagaagttta acggcgaggg caagaaagac ctggtgaacg tgtaccagcc cgtgatcgac
3121 gactgcagge ggctgtgggt gctggacatc ggcaaggtgg agtacacagg cggcgacgcc
3181 gaccagtacc ccaagggcaa gccaccctcg atcgectacg acctgaagaa ggaccacacc
3241 cccgagatcc accggttoga gatccccgac gacctgtaca gcagccaggt ggagttcggc
3301 ggctttgccc tggacgtggt gaacaccaag ggcgactgca ccgagagctt cgtgtacctg
3361 accaacttca aggacaacag cctgatcgtg taogacgaga cccagaagaa ggccctggaag
3421 ttcaccgaca agaccttoga ggccgacaaa gagagcacct tcagctacag cggcgaggaa
3481 cagatgaagt acaaagtggg cctgttcggc atcgccctgg gcgaccggga cgagatgggc
3541 cacaggcccc cctgctacat cgccggcagc agcaaccaag tgtacagcgt gaatacaaaa
3601 gagctgaaaa ccgagaacgg ccagctgaac ccccagctgc acggcgaccg gggcaagtac
3661 accgacgcca ttgccctggc ctacgacccc gagcacaagg tgctgtactt cgccgagagc
3721 gacagccggc aggtgtcctg ctggaacgtg aacatggaac tgaagcccga caacaccgac
3781 gtgatcttca gcagcggccc gttcaccttc ggcaaccgaca tccctgggga cagcaagggc
3841 atgctgtgga tcatggccaa cggccacccc cccgtggagg accaggaaaa gatctggaag
3901 atgcggttcg tgaaccggaa gatccggatc atgaaggtgg acaccgagcg ggtgttcaag
3961 tacagccggt gcaaccccaa ctacaagccc cccaaagaaa tcgaagtgtg atgactcgag
4021 tttttattga ctagggggtt ttatagctaa ttagtcaaat gtgagttaat attagtatac
4081 tacattacta atttattaca tattcattta tatcaatcta gtagcattta gottttataa
4141 aacaatataa ctgaatagta catactttac taataagtta taataagag atacatattt
4201 atagtatttt actttctaca ctgaatataa taatataatt atacaaatat aatttttaat
4261 actatatagt atataactga aataaaatac cagtgtataa tagttattat acatttatac
4321 cacatcaaag atgagttata acatcagtgt cactgttagc aacagtagtt atacgatgag
4381 tagttactct cgtatggcgt tagtatgtat gtatcttcta gttttcttag taggcattat
4441 aggaaacgtc aagcttataa ggttattaat ggtatctaga aatatatcta ttataccggt
4501 tctcaacttg ggaatagccg atttgctggt tgtgatattc atacctttat acattatata
4561 catactaagt aatttccatt ggcattttgg taaagcactt tgtaaaatta gttctttctt
4621 ttttacttct aacatgtttg caagtatatt ttaataaact gtaataagcg tatatagata
4681 tgtaaaaatt acccttcctg gatttaccta taaatatggt aacattagaa atatgtacat
4741 tactatattt ttcatatgga ttatttctat tatactaggg attcctgctc tttactttag
4801 aaatactatc gtaacaaaaa ataacgacac gctgtgtatt aatcattatc atgataatag
4861 agaaattgct gaattgattt acaaagttat tatctgtatc agatttattt taggataacct
4921 actacctacg ataattatac tcgtatgcta tacgttactg atctacagaa ctaacaatgc
4981 atctaataa tctga

```

FIGURE 5



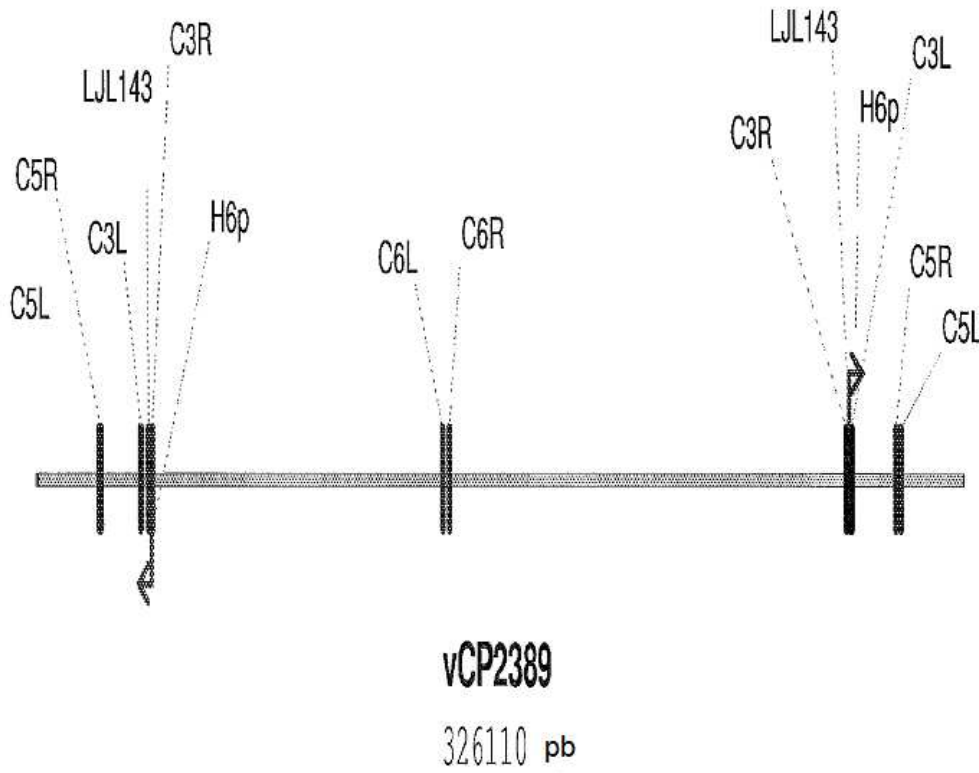


Figura 6 (1/3)

Figura 6 (2/3)

vCP2389 (LJL143 de Leishmania sintético en H6p de C3 de ALVAC) (SEQ ID NO: 94)

[336-1275]: brazo izquierdo de C3
 [1300-1485]: promotor H6
 [1486-2388]: LJL143 de Leishmania
 [2422-4993]: brazo derecho de C3

```

1 CGAGTCCTTCTAACACTGTGGTTTTATTGGCTGGAATAAAAAGGATAAAGACACCTTACTG
61 ATTCATTTTTCATCTGTCAACGTTTCTCTAAGAGATTCATAGGTATTATTATTACATCGAT
121 CTAGAAGTCTAATAAAGTCTAAGTATATTATTGGATTTAACGGCTATAAAACGCATCCAA
181 AACCTACAAATATAGGAGAAGCTTCTCTTATGAACTTCTTAAAGCTTTACTCTTACTAT
241 TACTACTCAAAGAGATATTACATTAATTATGTGATGAGGCATCCAACATATAAAGAAGA
301 CTAAGCTGTAGAAGCTGTTATGAAGAATATCTTATCCAGATATATTTAGATGCATTTGTTAG
361 TTCCTGATGATCAGTACCGTATAGCCTACCGATATAATTTATCGTAGGTAGTAGGTATCCTA
421 AAATAAATCTGATACAGATAAATCACTTTGTTAATCAATTCAGCAATTTCTCTATTATCAAT
481 GATTAATGATTAATACACAGCGGTGCTGTTATTTTTTTGTTACGATAGTATTTCTAAGTAAA
541 GAGCAGGAATCCCTAGTATTAATGAAATTAATCCATATGAAATAATATAGTAAATGATATAT
601 TTCATATGTTTACATATTTTATGAGTAAATCCAGGAAAGGCTAATTTTTTACATATCTATAAT
661 CGCTTATTACAGTTATTAATAATAATCTTTCACAAACATGTTACAGATATAAAGAAAGAAC
721 TAAATTTTACAAATGCTTTTACCAAAATGCCAATGGAAATTACTTAGTATGATATAAATGAT
781 ATAAAGGTATGATATACCAAAACAGCAAAATCCGCTATTTCCAAAGTTGAAACAGGATATA
841 TAGATATAATTTCTACATACCAATTAATAAATCCCTTATAAGCTTTGACGTTTCTATAAATGCTA
901 CTAAGAAACTACAAAGATACATACATACTAAAGCCATACGAGAGTAACTACTCATCGTAT
961 AACTACTGTTTCTAACAGTACACTGATGTTTATAACATCATTTTGAATGCTGATATAAATGAT
1021 ATAAATACATAATTTACACTGCTATTTTATTTTCACTAATATACTATATAGTATTAATAAAT
1081 ATATTTGTATAATTTATATTTATATTTTCACTGATACAAAGTAAATACTATAAATATGAT
1141 CTCTTATTTTAACTTATATGTAAGTATGACTAATTCAGTAAATTTGTTTATAAAGG
1201 TAAATGCTACATGATTTGATATAATGAAATATGTAATAAATTAGTAAATGATATACTAAT
1261 ATAACTCACATTTGACTAATTAGCTATAAAAACCCGGGTAATTAATTAGTATCAGGC
1321 AGGGCGAGAACAGACTATCTGCTGCTTAATTAATTTAGAGCTTCTTTATTTCTATACTTAA
1381 AAAGTGAAATATAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTTTAAATTTAAAGCGAGAAATTAAT
1441 CATAAATTTATTTCAATATCGCGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAAATGAAACAGCATCAAC
1501 TTTCTGAGCATCTCGTGGGCTGATCAGCTTCCGGCTTCACTCGTGGCCGTGAAGTGCACGGC
1561 GACGAGTACTTTCATCGGCAAGTACAAAGAGAGAGGACGAGACCCTGTTCTTCGCCAGCTAC
1621 GGCTGAAAGCGGGACCCCTGCCAGATCGTGCTGGGCTACAAAGTGCAGCAACAACAGACCC
1681 CACTTCCTGCTGAACTTCAAGACCAACAAGAGAGCTGCATCAGCGCCATCAAGCTGACC
1741 AGCTACCCCAAGATCAACCAGAACACGACCTGACCAAGAACTGTACTGCCAGACCGGC
1801 GGCTACGGCACCCGACAACTGCAAGCTGGTGTTCAGAAAGCGGAAAGCGGACAGATCGCCGCC
1861 AACATCGAGATCTACGGCTTCCCGCCBAGAAGTGCAGCTTCAAGGACCGGTACATCGGC
1921 GCCGACCCCTGCACTGACTTCTACGGCCTGCCCTACAGTTTCCAGCCAGGACACAGGC
1981 TGGAAAGTTCGAGCGGTACACATCTTCAAGGACCCCGTTTCCAGCACCGAGGTGTTCTAC
2041 CACAAGAACCGGCTGTTCAACACCCAGATCACTACCTACCTGGCCGAGAGGACAGCTTCAGC
2101 GAGGCCCCGGGAGATCACCGCCAGGACATCAGAGAAAGTTCCAGCATCATCTCTGCCAC
2161 GAGGAATACAAAGCGGATCAGCTTCTCGGAGCTGTACTGGTTCCAGGAAACCATGCGGAAG
2221 AAGCCCAAGTACCCCTACATCCACTACAACGGGAGTGTCTCCAACGAGAACAAAGCTCTGC
2281 GAACTGGTGTTCGACACCGACGAGCTGATGACCTACGCTTGGTGAAGGTGTTCCACCAAC
2341 CCGGAGAGCGACCGCAGCCGGCTGAAAGAGAGGACCTCGGACGGGGCTGATGACTCGAG
2401 TTTTTATTGACTAGTTAATCAAAATAAAGCATACAAAGCTATTGCTTCCGCTATCGTTACA
2461 AAATGGCAGGAATTTTGTGTAACATAAGCCACATCTTCCCAATGAAAAAATAGTAGAA
2521 AGGATACTATTTTTAATGGGATTAGATGTTAAGGTTCTTGGGATTAATAGTAACTGGGCAT
2581 CTGTTAACTTTTACGACGTTAGGTTAGATACTGATGTTACAGATTATAAATAATGTTACAA
2641 TAAATACTGACAGGATGTGAATTTTCTCTCATATAACTCTTGGAAATAGCAAAATATGG
2701 ATCAATGTGATAGATTTGAAAAATTCAAAAAGCAAAATACTGATCAAGATTTACAGACTA
2761 TTTCTATAGTCTGTAAGAAGAGATGCTGTTTTCTCAGAGTAACGCCCTTAAACAGTTGG
    
```

Figura 6 (3/3)

2821 GAGCGAARAGGATGCGCTGTAGTTATGAAACTGGAGGTATCTGATGAACTTAGAGCCCTAA
 2881 GAAATGTTCTGCTGAATGCGGTACCCCTGTTCCGAGGACGTTGTTGGTGATATCACAGTAG
 2941 ATAATCCGTGGAAATCCCTCACATAACAGTAGGATATGTTAAGGAGGACGATGTCGAAAACA
 3001 AGAAACGCCCTAATGGAGTGCATGTCCAAGTTTAGGGGGCAAGAAAATACAAGTTCTAGGAT
 3061 GGTATTAATAAGTATCTAAGTATTTGGTATAATTTTATTAATAAGTATAAATTATAACAAAT
 3121 AATAAATAACATGATAACCGTTTTTATTTAGAAATRAAATAGAGATAAATATCATAATGATAT
 3181 ATAATACTTCATTACCAGAAATGAGTAATGGAAGACTTATAAAATGAACTGCATAAAGCTA
 3241 TAAGGTATAGAGATATAAATTTAGTAAGGTATATACTTAAAAAATGCAAAATACAATAACG
 3301 TAAATATACTATCAACGCTCTTTGTATTTAGCCGTAAGTATTTCTGATATAGAAATGGTAA
 3361 AATTATTACTAGAACACGGTGGCGATATTTTAAAATGTAAAAATCCCTCCTCTTCATAAAG
 3421 CTGCTAGTTTAGATAATACAGAAATGCTAAACTACTAATAGATTCCTGGCGCTGACATAG
 3481 AACAGATAACATTCCTGGAAATAGTCCGTTATATATTTCTGTATATAGAAACAAATAGTCA
 3541 TAACTAGATATTTATPTAAAAAAGGTGTTAATTGTAATAGATTCCTTTCTAAATTTATTACG
 3601 ATGTACTGTATGATAAGATATCTGATGATATGTATAAAATAATTTATAGATTTTAAATATTG
 3661 ATCTTAATATACAAACTAGAAATTTTGAARACTCCGTTACATTAACGCTATAAAGTATAAGA
 3721 ATATAGATTTAATPAGGATATTGTTAGATAATAGTATPAAAAATAGATAAAAAGTTTATTTT
 3781 TGCATAAACAGTATCTCATAAAGGCACCTTAAAAATAAATTGTAGTTACGATATAATAGCGT
 3841 TACTTATAAATCACGGAGTGCCTATRAACGAACAGATGATTTAGGTAARACCCCATTTAC
 3901 ATCATTCCGTAATTAATGAGAAGAAAAGATGTAAACAGCACTTCTGTAAATCTAGGAGCTG
 3961 ATATAAACGTAATAGATGACTGTATGGGCAGTCCCTTACATTAACGCTGTTTCACGTAACG
 4021 ATATCGAAACAAACAAAGACACTTTTAGAAAAGAGGATCTAATGTTAATGTGGTTAATAATC
 4081 ATATAGATACCGTTCTRAATATAGCTGTTGCATCTAAAAACAAAACATATAGTAAACTTAT
 4141 TACTGAAATACGGTACTGATACRAAGTTGGTAGGATTAGATAAAACRTGTTAATTCACATAG
 4201 CTATAGAAATGAAAGATATTAATATACTGAATGCGATCTTATTAATATGGTTGCTATGTAA
 4261 ACGTCTATAATCATAAAGGTTTCACTCCTCTATACATGGCCAGTTAGTTCATGAAAACAG
 4321 AATTTGTTAAACTCTTACTTTGACCACGGTGGCTTACGTAATGCTAAAGCTAAGTTATCTG
 4381 GAAATACCTCTTTACTTAARAGCTATGTTATCTAATAGTPTTAATAATATAAARATTACTTT
 4441 TATCTTATAACGCGACTATAATTTCTTAATAATCACGGTAAATACGCTCTAACTTTGTG
 4501 TTAGCTTTTATAGATGACAACATAGCTATTATGATAAATCTAAAATGATGTTAGAAATAT
 4561 CTAAAAATCCCTGAATAGCTAATTCAGAAAGGTTTTATAGFAAACATGGAACATATAAACA
 4621 GTAATAAAAGACTACTATCTATRAAAGAATCATGCGAAAAGAAGACTAGATGTTATAACAC
 4681 ATATAAAGTTAAATTTCTATATATTTCTTTAATATCTTTCTTGACAATAACATAGATCTTA
 4741 TGGTAAAGTTGCTAATACTAGAGTTAATAAGATACCTGCAATGATATACGTATATATA
 4801 GGGAAPTAATACGGAAAAATAATCATTAGCTTTTCATAGACATCAGCTAATAGTTAAAG
 4861 CTGTAAGAAGAGATAGAAATCTAGGAATAATAGGTAGGTTACCTATAGATATCAAACAAT
 4921 TAAATAAGAACTATTAAGTAATAATGATTTACATTCCTGTTATCACCAGCTGTTGTAACC
 4981 CAGTAGTATAAAGTGATTTTATTCAATTACGAAGATAAACATTAATTTGTTAACAGATA

Figura 7

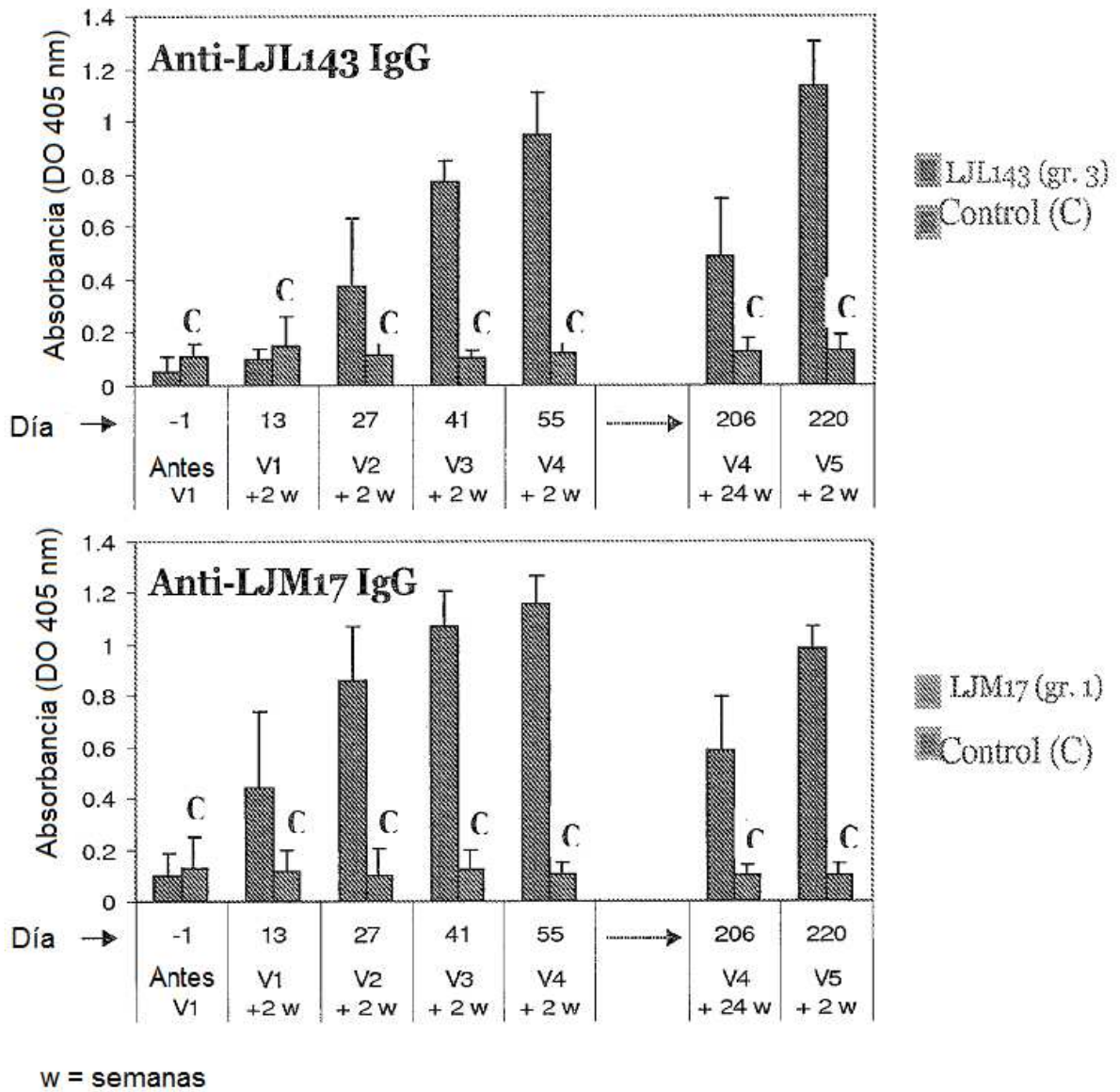


Figura 8

Medición de IFN-gamma secretado a las 72 h - PBMC de perros dos semanas después de la 5ª inmunización, estimulada por SGH (2 pares)/LJL143 (4 ug)/LJM17 (4 ug)/ConA (4 ug), o no estimulada por medio (med)

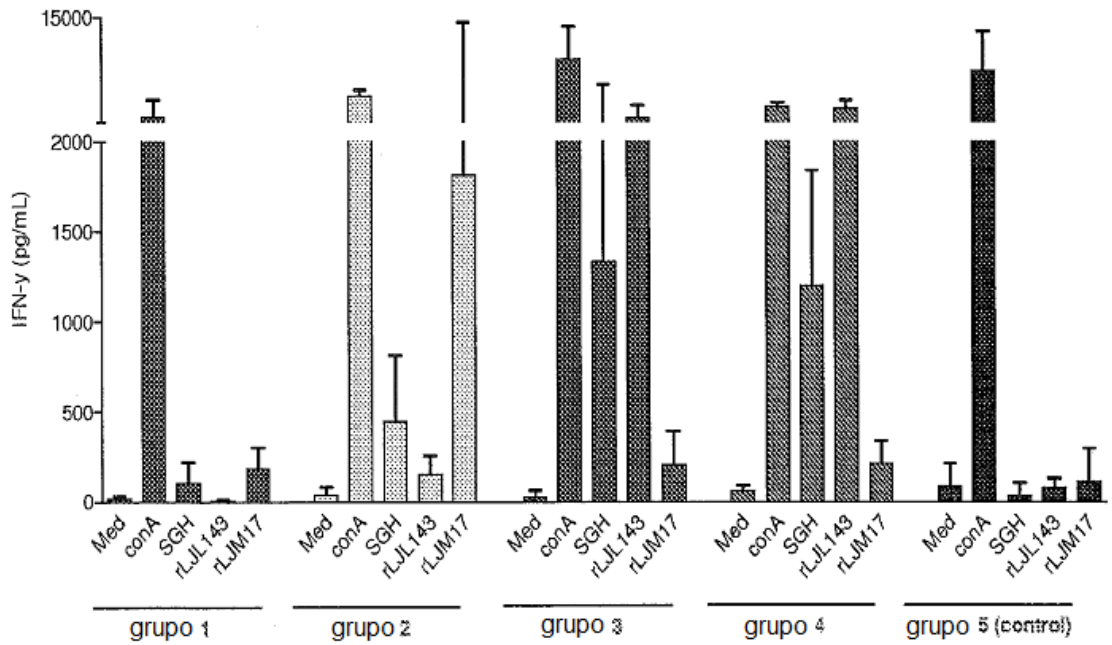


Figura 9

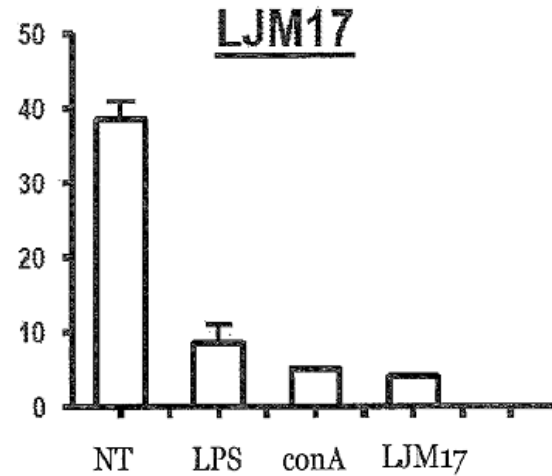
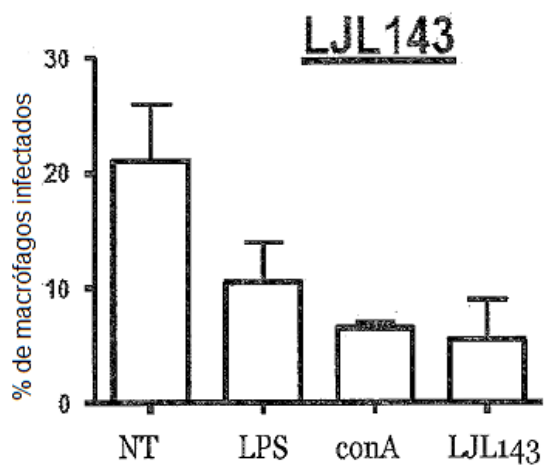
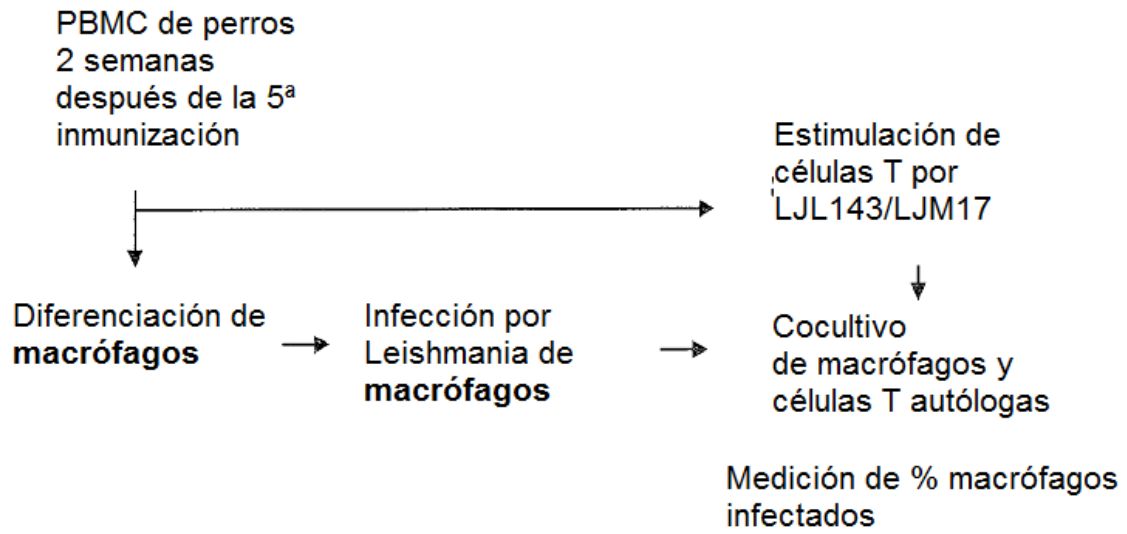


Figura 10

20 moscas de la arena, 10 min sobre la tripa de perros
inmunizados

→ Medición de DTH a las 48 h

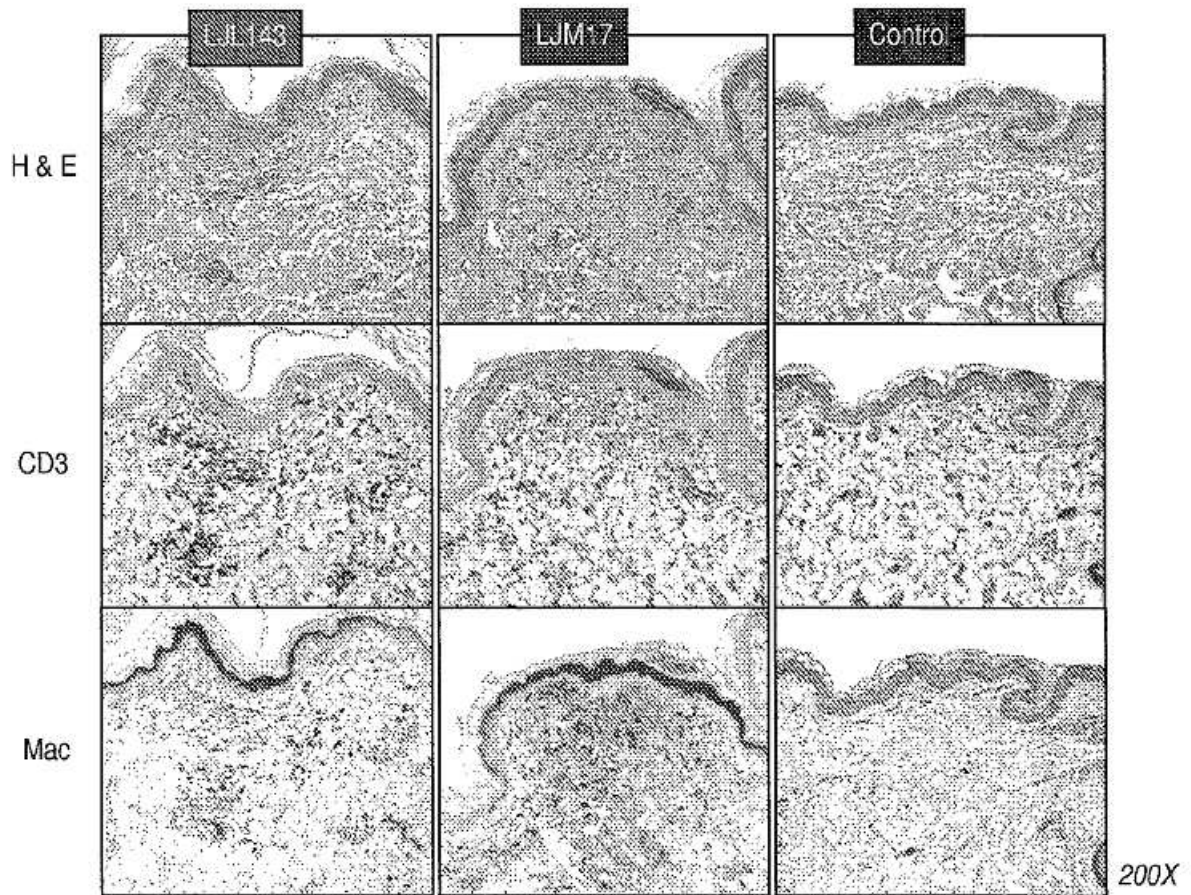


Figura 11 (1/2)
(pNBO002 : SEQ ID NO :19)

ttggctattggccattgcatacgttgtatccatatacataatagtacatttatattggctcatgtccaacattaccg
ccatgttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacgggggcatttagttcatagcccatatagga
gttccgogttacataaacttacggtaaatggcccgctggctgacogcccaacgacccccgccattgacgtcaataa
tgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggaactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaactgcc
cacttggcagtaacatacaagtgtatcatatgccaagtaacccccattgacgtcaatgacggtaaatggcccgctg
gcattatgccagtaacatgacctatgggaactttcctacttggcagtaacatctacgtattagtcacgctattacca
tggatgagcgggtttggcagtaacatcaatggcggtggatagcgggttgactcacggggatttccaagtctccacccc
attgacgtcaatgggagttgttttggcaccaaaatcaacgggaactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccatt
gacgcaaatggcggttagcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgct
ggagacgcccatacagctgtttgacctccatagaagacacccgggacccgatccagcctccgogggcgggaacggtgc
attggaacgoggattccccgtgccaaagtagcgtcaagtaccgctatagagtctataggcccccccccttggcttc
ttatgcatgctataactgttttggcttgggtctatcacccccgcttccctcatgttataggatggtatagctta
gctataggtgtgggttattgaccattattgaccactccccatttggtagcagatactttccattactaatccataac
atggctctttgcccacaactctctttattggctatatagccaaatacactgtccttcagagactgacacggactctgtat
ttttacaggatgggtctcatttattttacaaaattcacatatacaacaccccagtcaccagtgcccaggttttt
atataacataacgtgggatctccacgcgaatctcgggtacgtgtccggacatgggctcttctccggtagcggcggga
gcttctacatccgagccctgctcccatgctccagcgaactcatggtcgtcggcagctccttctcctaacagtgga
ggccagacttaggcacagcagatgccaccaccaccagtggtccgcacaaggcgtggcggtagggatgtgtctg
aaaatgagctcggggagcgggttgccacgctgacgcatttgaagacttaaggcagcggcagaagaagatgcaggc
agctgagttgtgtgtctgataagagtacagggtaactccggttgcgggtgctgttaacgggtggagggcagtgatg
ctgagcagtaactcgttgcgcgcgcgcgcaccagacataatagctgacagactaacagactgttcccttccatgg
gtctttctcagctcaccgtcgtcgaccagagctgagatcctacaggagtccagggtggagagaaaacctctgcga
ggaaaggggaaggagcaagccgtgaatttaagggacgctgtgaagcaatcatggatgcaatgaagagaggggctctgct
gtgctgctgctgctgtgaggcagctctcgtttcgcaccagcggtagcggatccacccttGCTTATGTGGAATAGGA
TATTCTCTGAGAAATATTACATTCGATGGATTGGATACAGATGACTACAATCCAAAGTTCAACATTCACACGGGTTT
GGCAGTTGATCCCGAAGGATATAGGCTCTTCATAGCCATCCCAAGGAGAAAGCCAAAGGTTCCCTACACTGTGGCTG
AACTGAATATGGTCATGAATCCCGGATTTCCCGTCGAGAGAGCTCCGAGCTTGAGAAATTCAAAAATTCATGGC
GAGGGCAAAAAGGATCTTGTAAATGTGTATCAGCCAGTCATGATGATTGTCGTCTTTGGTGTCTTGACACTCAAGA
GAAGTGAATACTCCCGGATGGTGTGCTGATCAATTCCAAAGGAAAGCCACCTAACCTAGCAGCTCAAGA
AGGATCATACTCCGGAAATTCATCGATTTGAAATTCAGACGATCTCTATAGCTCACAAGTTGAAATTTGGTGGATTT
GCCGTTGATGTTGTTAACAGAAAGGAGACTGTACGGAGTCAATTTGTCTACCTGACCAATTTCAAGGATAACTCTCT
AATTTGTCTACGATGAGACACAAAAGAAAGCTTTGAAATTTACAGATAAAACATTTGAAGCTGATAAGGAATCCAGT
TCTCCTACTCGGGAGAGAAACAAATGAAGTACAAAAGTTGGTCTTTTTGGGATAGCTCTGGGTGATAGGGATGAAATG
GGCATCGTCTCGCTACTATATCGCTGGGAGTAGCCAAAGTCTACAGTGTAAACACTAAAGAACTCAAAACAGA
GAATGGTCACTTAAATCTCAGCTTCAGGTGATCGTGGAAAGTACACGGATGCAATTGCCCTAGCCCACGATCCTG
AGCATAAAGTCTCTACTTTGCTGAATCCGACAGCAGGAGGTGCTCTGTTGGAATGTAGATATGGAGCTAAAACCA
GACAAATACGGATGTGATCTTCTCTAGTCCCCGTTTTACTTTTTGGAACGGATATTTTGGTTGATAGCAAGGGAATGCT
GTGGATAATGGCTAATGGACATCCACCAGTAGAGGATCAAGAGAAGATTTGGAAGATGAGATTCGTAACCGGAAGA
TCAGTATTATGAAAGTGGATACGGAACGTTATTCAAATATTCAGCTGCAATCCAAATTTAAGCCCCCGAAAGAA
ATTGAAGTTTGAaagggatccagatctgctgtgcttctagttgccagccatctgttgtttgccctccccctgccc
ttccttgacctggaagggtgccactcccactgtccttccataaaaatgaggaaattgcatcgattgtctgagta
ggtgtcattctatctggggggtgggggtggggcagcacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgct
ggggatgcgggtgggctctatgggtaccaggtgctgaagaattgaccgggtcctcctggggcagaagaagcaggc
acatcccccttctctgtgacacacctgtccacgccccgttcttagttccagccccactcataggacactcatagc
tcaggagggctccgcttcaatcccacccgctaaagtactggagcggctctccctccctcatcagcccaccaaac
caaacctagcctccaagagtggaagaataaagcaagataggctattaagtgcagagggagagaaaatgcctcca
acatgtgaggaagtatgagagaaatcatagaatttcttccgcttccctcgtcactgactcgtgcgctcggctcgtt
cggctgcccgcagcggatcagctcactcaaggcggtaatacgggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaa
gaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcttgctggcgttttccataggctcc
gccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtacagaggtggcgaacccgcaggaactataaagataccag
cgtttccccctggaagctcctcgtgcgctctcctgttccgacctgcgcttaccggatacctgtccgctttct

Figura 11 (2/2)

cccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcgggtgtaggtcgttcgctccaagc
 tgggctgtgtgcacgaacccccggttcagcccagccgctgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccg
 gtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggatgttagggcgtgctac
 agagttcttgaagtggtagcctaactacggctacactagaaggacagtatctgggtatctgcgctctgctgaagccag
 ttaccttcggaaaaagagtggtagctcttgatccggcaaaacaaaccacccgctggtagcgggtggttttttggttgc
 aagcagcagattacgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatctttctacggggctcgacgctcagtg
 gaacgaaaactcacggttaagggtatctgggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaa
 aatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggctcgacagttaccaatgcttaatcagtgaggca
 cctatctcagcgatctgtctatctcgttcacatagttgctgactccggggggggggggcgctgaggtctgcctc
 gtgaagaaggtggtgctgactcataccaggectgaatcgcccatcatccagccagaaagtgaggggaccacgggttg
 atgagagctttggtgtaggtggaccagttgggtgattttgaacttttgctttgccacggaacgggtctgcgttgctggg
 aagatgcgtgatctgatccttcaactcagcaaaagttcgatttattcaaaaagccgctcccgctcaagtcagcgt
 aatgctctgccagtggtacaaccaattaaccaattctgattagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaatt
 tattcatatcaggattatcaataccatatttttgaaaaagccgttctgtaatgaaggagaaaactcaccgagggcag
 ttccataggatggcaagatcctggatcgggtctgcgatccgactcgtccaacatcaatacaacctattaatccc
 ctcgtcaaaaaataaggttatcaagtgagaaatcaccatgagtgacgactgaatccgggtgagaatggcaaaagcttat
 gcatttctttccagacttggtcaacagggccagccattacgctcgtcatcaaaatcactcgcacccaacccggtta
 ttcatctgtagttgcgcctgagcagagacgaaatcgcgatcgtggttaaaaggacaattacaacaggaatcgaatg
 caaccggcgcaggaacactgccagcgcacacaatattttcacctgaatcaggatattcttctaatacctggaatg
 ctgttttccgggggatcgcagtggtgagtaaccatgcatcatcaggagtagggataaaatgcttgatggtcggaaga
 ggcaataaattccgtcagccagtttagtctgaccatctcatctgtaacatcattggcaacgctaccttgccatggtt
 cagaaacaactctggcgcacccggcttccatataatcgatagattgtcgcaacctgattgcccagacattatcgcgag
 cccatttatacccatataaatcagcatccatggttgaatttaatcgcgccctcgagcaagcgtttcccggtgaaata
 tggctcataaacacccttgtattactgtttatgtaagcagacagttttattggtcatgatgatataatctttatcttg
 tgcaatgtaacatcagagattttgagacacaacgtggctttccccccccccattattgaagcatttatcaggggtt
 attgtctcatgagcggatacatatttgaatgtattagaaaaataaaacaaataggggttccgcgcacatttccccga
 aaagtgccacctgacgtctaagaaaccattattatcatgacattaacctataaaaaatagggctatcacgagccctt
 tcgtctcgcgctttcggtagtagcgggtgaaaacctctgacacatgcagctcccggagacggtcacagcttctgt
 aagcggatgccgggagcagacaagcccgtcagggcgcgtcagcgggtgttggcgggtgtcggggtggttaactat
 gcggcatcagagcagattgtactgagagtgacccatatgcgggtgaaataccgcacagatgcgtaaggagaaaata
 ccgcatcaga

Figura 12

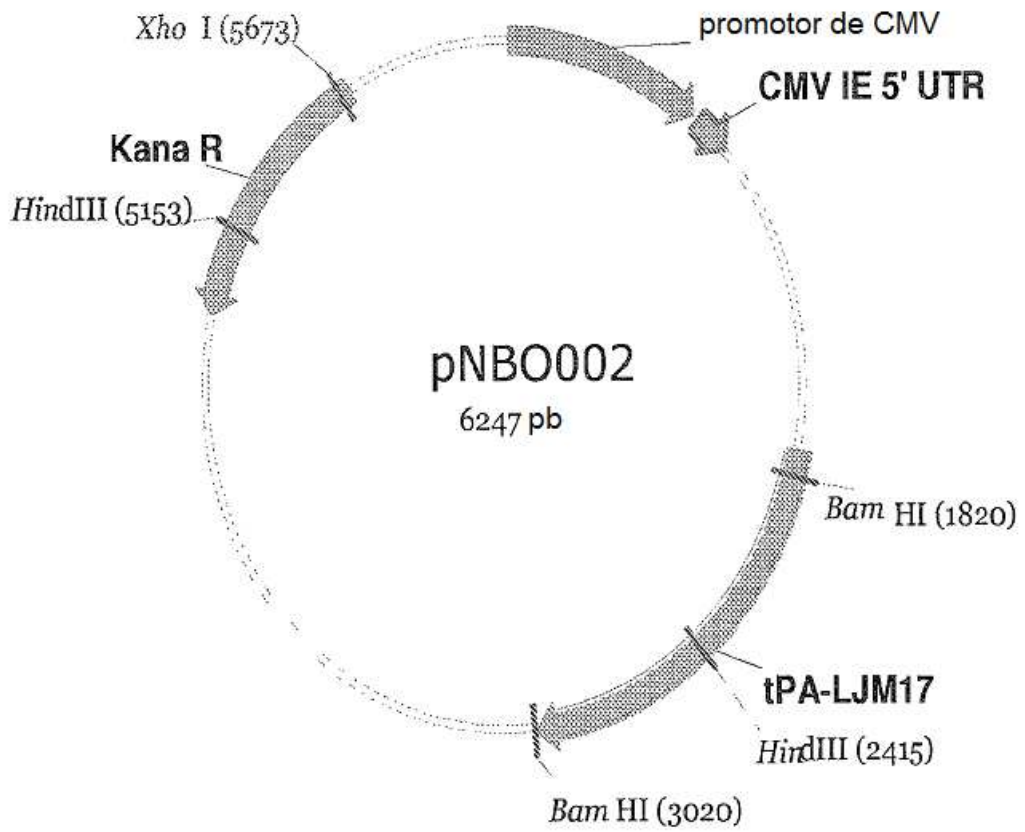


Figura 13 (1/2)

(pNBO003: SEQ ID NO:20)

ttggctattggccattgcatacgttgtatccatatacataatgtacatttatattggctcatgtccaacattaccg
 coatggtgacattgattattgactagtattataatagtaatacaattacggggtcattagttcatagccatataatgga
 gtccgcggttacataaacttacggtaaatggccgcctggctgaccgcccacgacccccgccattgacgtcaataa
 tgacgtatggtcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaaactgcc
 caottggcagtagacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccctattgacgtcaatgacggtaaatggccgcctg
 gcattatgccagtagacatgacctatgggactttcctactggcagtagacatctacgtattagtcacgtcattacca
 tggtagtgccggttttggcagtagacatcaatgggctggatagcgggttgactcacgggattttcaaagtcaccaccc
 attgacgtcaatgggagttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccatt
 gacgcaaatgggctgtaggctgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgttttagtgaaccgtcagatcgcct
 ggagacgccatccaagctgttttgacctcoatagaagacacgggaccgatccagcctccgcgccgggaacgggtgc
 attggaacgcggattccccgtgccaagagtacgtaagtaccgctatagagctctataggcccccccccttggcttc
 ttatgcatgctatactgttttggcttgggtctatacacccccgttccctcatgttataggtagtggatagctta
 gctataggtagtgggttattgaccattattgaccactcccatttggtagcgtactttccattactaatccataac
 atggctctttgccacaactctctttatggctatagccaatacaactgtccttcagagactgacacggactctgtat
 ttttacaggatggggtctcattttattttacaaaattcacatatacaaacaccaccgtccccagtgcccgagtttt
 attaacataacgtggatctccacgcgaatctcgggtacgtgtccggacatgggctcttctccggtagcggcgga
 gcttctacatccgagccctgctcccatgctccagcagctcatggctcgtcggcagctccttgcctcaaacagtgga
 ggcagacttaggcacagcagatgcccaccaccaccagtgccgcacaaggccgtggcggtagggtatgtgtctg
 aaaatgagctcggggagcgggcttgcaccgtgacgcatttggaaagacttaaggcagcggcagaagaagatgcaggc
 agctgagttgtgtgtctgataagagtacagagtaactcccgttggcggtgctgttaacgggtggagggcagtgtagt
 ctgagcagtagctcgttgcctgcccgcgcgcccaccagacataatagctgacagactaacagactgttcccttccatgg
 gtcttttctcacgtcacctgcgtcagaccagagctgagatcctacaggagtccagggtggagagaaaacctctgcga
 ggaaagggaaggagcaagcctgaatttaagggagcgtgtgaagcaatcatggatgcaatgaagagaggggtctgct
 gtgtgctgctgctgtgtggagcagctctcgtttcgcaccagcggtagccgatccacccttGATGGTGATGAATATTTTC
 ATTGAAAATACAAAGAAAAGATGAGACACTGTTTTTTCGAAGCTACGGCCTAAAGAGGGATCCTTGCCAGATTGT
 CTTAGGCTACAAATGCTCAAACAATCAAACCACTTTGTGCTTAATTTTAAACCAATAAGAAATCCTGCATATCAG
 CAATTAAGCTGACTTCTTACCCAAAATCAATCAAACCTCGGATTTAACTAGAAATCTCTACTGCCAAAATGGAGGA
 ATAGGAAACAGATAACTGCAAACTTGTCTTCAAGAAACGTAAGAAACAAATAGCAGCTAATATTGAAATCTACGGCAT
 TCCAGCGAAGAAATGTTCTTCAAGGATCGTTACATTGGAGCTGATCCACTCCACGTCGATTCCATATGGGCTTTCTGT
 ATCAGTTTGATCAGGAACATGGATGGAATTTGGAACGAAATAACATTTTCAAAGACACAAGATTTTCCACAGAAGTT
 TTCTACCACAAAATGGTTTATTTAACACCCAAAATAACTTATTTGGCTGAAGAAGATTCCTTCTCTGAAGCTCGAGA
 GATTACTGCGAAGGATATTAAGAAGAAGTTTCAATTAATTTGCCCAATGAAGAGTATAAGAGGATTAGTTTCTTGG
 ACGTTTATTGGTTCCAGGAGACTATGCGAAAAAGCCTAAATATCCCTACATTCACTACAATGGAGAAATGCAGCAAT
 GAGAATAAACTTGTGAACTTGTCTTTGACACCGATGAACTAATGACCTACGCCCTTGTAAAGTCTTTACTAATCC
 TGAGAGTGATGGATCTAGGCTCAAAGAAGAGGATTTGGGAAGAGGATAAaagggatccagatctgctgtgccttcta
 gttgccagccatctgttgtttgcccctccccgtgccttccctgacctggaaggtgccactcccactgtcctttcc
 taataaaatgaggaaattgcatcgcatgtctgagtaggtgtcattctattctgggggtgggggtggggcagcacag
 caagggggaggattgggaagacaatagcagcagatgctggggatgcgggtgggctctatgggtaccaggtgctgaaga
 attgacccggttccctcctgggccagaaagaagcaggeacatccccttctctgtgacacaccctgtccacgcccctgg
 ttcttagttccagcccactcataggacactcatagctcaggagggctccgcccctcaatcccaccgctaaagtact
 tggagcggctctcctcctccatcagcccacaaaccaaacctagcctccaagagtgggaagaaattaaagcaaga
 taggctattaagtgcagagggagagaaaatgcctccaacatgtgaggaagtatgagagaaatcatagaatttctc
 cgttccctcctcactgactcgtgcgctcggctcgttcggctgcggcagcgggtatcagctcactcaaaggcggtaa
 tacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgt
 aaaaaggccgcttgcgtggcgttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaanaatcgacgctcaagtca
 gaggtggcgaaccgcagcagactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttc
 cgacctgcccgttaccggatacctgtccgcttctccctcgggaagcgtggcgttctcaatgctcacgctgt
 aggtatctcagttcgggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaaccccccttcagcccagccgctg
 cgccttatccggtactatcgtcttgagttcaaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggt
 acaggattagcagagcaggtatgtaggcgggtctacagagttcttgaagtggtggcctaaactacggctacactaga
 aggacagttattgggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaa

Figura 13 (2/2)

acaaacaccgctggtagcgggtggtttttttggttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaggatctcaagaag
 atcctttgatctttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagatta
 tcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaac
 ttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcaacctatctcagcgatctgtctatctcgttcacccatagttg
 cctgactccggggggggggggcgtgaggtctgcctcgtgaagaagggtgtgctgactcataccaggcctgaatcgc
 cccatcatccagccagaaaagtgaggagccacggttgatgagagctttgttgtaggtggaccagttggtgattttga
 acttttgctttgccacggaacggtctgcgttgtcggaagatgcgtgatctgatcctcaactcagcaaaagttcga
 tttattcaacaagccgcccgtcccgtcaagtcaagtaaatgctctgcagtggtacaaccaattaaccaattctgat
 tagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatcaataccatattttgaaaaag
 ccgtttctgtaatgaaggagaaaactcaccgaggcagttccataggatggcaagatcctggtatcggctcgcgattc
 cgactcgtccaacatcaatacaacctattaatttcccctcgtcaaaaataaggttatcaagtgagaaatcaccatga
 gtgacgactgaatccggtgagaatggcaaaagcttatgcatttctttccagacttgttcaacaggccagccattacg
 ctcgtcatcaaaatcactcgcatacaaccaaccgttattcattcgtgattgcccctgagcagagacgaaatccgcgat
 cgtgttaaaaggacaattacaacaggaatcgaatgcaaccggcgcaggaacactgccagegcatcaacaatattt
 tcacctgaatcaggatattcttctaatacctggaatgctgtttcccggggatcgcagtggtgagtaccatgcatc
 atcaggagtacggataaaatgcttgatggtcggaaagaggcataaaattccgtcagccagtttagtctgaccatctcat
 ctgtaacatcatggcaacgctacctttgccatgtttcagaaacaactctggcgcacgggcttcccatacaatcga
 tagattgtcgcacctgattgcccagacattatcgcgagccatttatacccatataaatcagcatccatgttggaaatt
 taatcgcggcctcgagcaagacgtttcccgttgaatatggetcataaacacccttgtattactgtttatgtaagcag
 acagttttattggtcatgatgataatttttatccttggtgcaatgtaacatcagagattttgagacacaacgtggctt
 tccccccccccattattgaaacatttatcagggttattgtctcatgagcggatataatattgaaatgtatttagaa
 aaataaacaataaggggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgtctaagaaaccattattatcatga
 cattaacctataaaaaataggcgtatcacgaggccctttcgtctcgcgcgtttcggatgacgggtgaaaacctctga
 cacatgcagctcccggagacggtcacagcttctgtgaagcggatgccgggagcagacaagccgtcagggcgcgctc
 agcgggtgttggcgggtgtcggggtggttaactatgcccagatcagagcagattgtactgagagtgaccatagc
 ggtgtgaaataccgcacagatgcgtaaggagaaaaataccgcatcaga

Figura 14

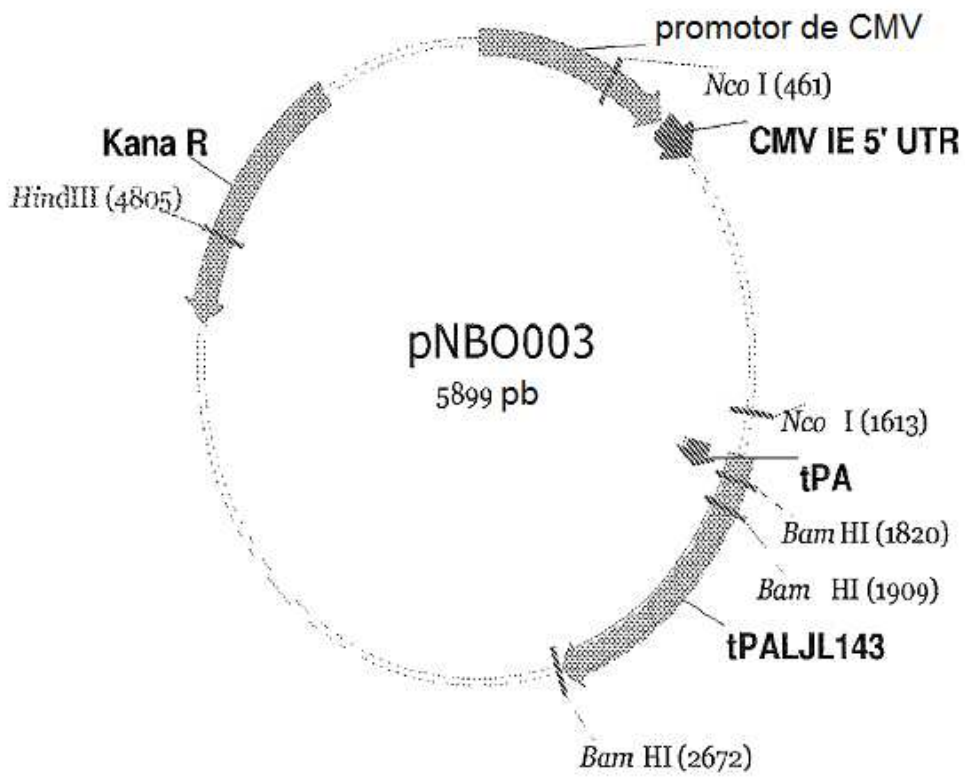


Figura 15 (1/2)

Proteína LJL143 no procesada (SEQ ID NO: 1)

MNSINFLSIVGLISFGFIVAVKCDGDEYFIGYKEKDETLFFASYGLKRDPCQIVLGYKCSNNQTHFVLNFKTNKKS
CISAIKLTSPKINQNSDLTKNLYCQTGGIGTDNCKLVFKRKRQIAANIEIYGIPAKKCSFKDRYIGADPLHVDSY
GLPYQFDQEHGWNVERYNIFKDRFSTEVFYHKNGLFNTQITYLAEEDSFSEAREITAKDIKKKFSIILPNEEYKRI
SFLDVYWFQETMRKKPKYPYIHYNGECSNENKTCELVFDTDELMTYALVKVFTNPESDGSRLKEEDLGRG

Proteína LJL143 madura (SEQ ID NO: 3)

DGDEYFIGYKEKDETLFFASYGLKRDPCQIVLGYKCSNNQTHFVLNFKTNKKS
CISAIKLTSPKINQNSDLTKNLYCQTGGIGTDNCKLVFKRKRQIAANIEIYGIPAKKCSFKDRYIGADPLHVDSY
GLPYQFDQEHGWNVERYNIFKDRFSTEVFYHKNGLFNTQITYLAEEDSFSEAREITAKDIKKKFSIILPNEEYKRI
SFLDVYWFQETMRKKPKYPYIHYNGECSNENKTCELVFDTDELMTYALVKVFTNPESDGSRLKEEDLGRG

Proteína LJM17 no procesada (SEQ ID NO: 5)

MRFFVFLAIVLFQGIHAYVEIGYSLRNITFDGLDIDDYDYNPKFNIPGLAVDPEGYRLFIAIPRRKPKVPYTV
AELNMVMNPGFPVERAPSFEEKFKFNGEGKKDLVNVYQPVDDCRRLWVLDIGKVEYTTGGDADQYPKPKPTLI
AYDLKDDHTPEIHRFEIPDDLYSSQVEFGGFAVDVVNTKGDCTESFVYLTNFKDNSLIVYDETQKKAWKFTD
KTFEADKESTFSYSGEEQMKYKVGFLGIALGDRDEMGRHPACIAGSSTKVYSVNTKELKTENGQLNPQLHGDR
GKYTDAIALAYDPEHKVLYFAESDSRQVSCWNVNMEKLPDNTDVIFSSARFTFGTDILVDSKGMLWIMANG
HPPVEDQEKIWKMRVNRKIRIMKVDTERVFKYSRCNPYKPPKEIEV

Proteína LJM17 madura (SEQ ID NO: 7)

AYVEIGYSLRNITFDGLDIDDYDYNPKFNIPGLAVDPEGYRLFIAIPRRKPKVPYTV
AELNMVMNPGFPVERAPSFEEKFKFNGEGKKDLVNVYQPVDDCRRLWVLDIGKVEYTTGGDADQYPKPKPTLI
AYDLKDDHTPEIHRFEIPDDLYSSQVEFGGFAVDVVNTKGDCTESFVYLTNFKDNSLIVYDETQKKAWKFTD
KTFEADKESTFSYSGEEQMKYKVGFLGIALGDRDEMGRHPACIAGSSTKVYSVNTKELKTENGQLNPQLHGDR
GKYTDAIALAYDPEHKVLYFAESDSRQVSCWNVNMEKLPDNTDVIFSSARFTFGTDILVDSKGMLWIMANG
HPPVEDQEKIWKMRVNRKIRIMKVDTERVFKYSRCNPYKPPKEIEV

Proteína LJL143 no procesada (SEQ ID NO: 11)

MNSINFLSIVGLISFGFIVAVKCDGDEYFIGYKEKDETLFFASYGLKRDPCQIVLGYKCSNNQTHFVLNFKTNKKS
CISAIKLTSPKINQNSDLTRNLYCQTGGIGTDNCKLVFKRKRQIAANIEIYGIPAKKCSFKDRYIGADPLHVDSY
GLSYQFDQEHGWNLERNNIFKDRFSTEVFYHKNGLFNTQITYLAEEDSFSEAREITAKDIKKKFSIILPNEEYKRI
SFLDVYWFQETMRKKPKYPYIHYNGECSNENKTCELVFDTDELMTYALVKVFTNPESDGSRLKEEDLGRG

Figura 15 (2/2)

Proteína LJL143 madura (SEQ ID NO: 13)

DGDEYFIGKYKEKDETLFFASYGLKRDPCQIVLGYKCSNNQTHFVLNFKTNKKSCISAIKLTSPKINQNSDLTRNL
YCQTGGIGTDNCKLVFKKRRQIAANIEIYGIPAKKCSFKDRYIGADPLHVDSYGLSYQFDQEHGWNLERNNIFKDT
RFSTEVFYHKNGLFNTQITYLAEEDSFSEAREITAKDKKKFSIILPNEEYKRISFLDVYWFQETMRKKPKYPYIHY
NGECSNENKTCELVFDTDELMCYALVKVFTNPESDGSRLKEEDLGRG

Proteína LJM17 no procesada (SEQ ID NO: 15)

MRFFFVFLAIVLQGIHGAYVEIGYSLRNITFDGLDIDDYNPKNIPTGLAVDPEGYRLFIAIPRRKPKVPYTVLAE
NMVMNPGFPVERAPSFEEKFKFNNGEGKKDLVNVYQPVDDCRRLWVLDIGKVEYTTGGDADQYPKPKPTLIAYDLK
HTPEIHRFEIPDDLYSSQVEFGGFAVDVVNTKGDCTESFVYLTNFKDNSLIVYDETQKKAWKFTDKTFEADKESTFS
YSGEEQMKYKVGFLGIALGDRDEMGRPAYIAGSSTKVYSVNTKELKTENGQLNPQLHGDRGKYTDAIALAHDPEH
KVLVFAESDSRQVSCWNVDMELKPDNTDVIFSSARFTFGTDILVDSKGLWIMANGHPPVEDQEKIWKMRVNRKIS
IMKVDTERVFKYSRCNPNYKPPKEIEV

Proteína LJM17 madura (SEQ ID NO: 17)

AYVEIGYSLRNITFDGLDIDDYNPKNIPTGLAVDPEGYRLFIAIPRRKPKVPYTVLAE
NMVMNPGFPVERAPSFEEKFKFNNGEGKKDLVNVYQPVDDCRRLWVLDIGKVEYTTGGDADQYPKPKPTLIAYDLK
HTPEIHRFEIPDDLYSSQVEFGGFAVDVVNTKGDCTESFVYLTNFKDNSLIVYDETQKKAWKFTDKTFEADKESTFS
YSGEEQMKYKVGFLGIALGDRDEMGRPAYIAGSSTKVYSVNTKELKTENGQLNPQLHGDRGKYTDAIALAHDPEH
KVLVFAESDSRQVSCWNVDMELKPDNTDVIFSSARFTFGTDILVDSKGLWIMANGHPPVEDQEKIWKMRVNRKIS
IMKVDTERVFKYSRCNPNYKPPKEIEV

Figura 16 (1/5)

Polinucleótido que codifica la proteína LJL143 no procesada (SEQ ID NO: 2)

ATGAATTCGATTAATTTCTATCAATAGTTGGTTTAAATCAGTTTTGGATTCATTGTTGCAGTAAAGTGTGATGGTGAT
GAATATTTTCATTGGAAAATACAAAGAAAAAGATGAGACACTGTTTTTTGCAAGCTACGGCCTAAAGAGGGATCCTTGC
CAAATTGTCTTAGGCTACAAAATGCTCAAACAATCAAACCCACTTTGTGCTTAATTTTAAAACCAATAAGAAATCCTGC
ATATCAGCAATTAAGCTGACTTCTTACCCAAAAATCAATCAAACCTCGGATTTAACTAAAAATCTCTACTGCCAACT
GGAGGAATAGGAACAGATAACTGCAAACCTTGTCTTCAAGAAACGTAAAAGACAAATAGCAGCTAATATTGAAATCTAC
GGCATTCCAGCGAAGAAATGTTCTTCAAGGATCGTTACATTGGAGCTGATCCACTCCACGTCGATTCTATGGGCTT
CCGTATCAGTTTGATCAGGAACATGGATGGAATSTGGAACGATATAACATTTTCAAAGACACAAGATTTTCCACAGAA
GTTTTCTACCACAAAAATGGTTTATTTAACACCCAAATAACTTATTTGGCTGAAGAAGATTCTTCTCTGAAGCTCGA
GAGATTACTGCGAAGGATATTAAGAAGAAGTTTTCAATATTTTGCCCAATGAAGAGTATAAGAGGATTAGTTTCTTG
GACGTTTTATTGGTTCCAGGAGACTATGCGAAAAAGCCTAAATATCCCTACATTCACTACAATGGAGAATGCAGCAAT
GAGAATAAACTTGTGAACCTGTCTTTGACACCGATGAACTAATGACCTACGCCCTTGTAAAGTCTTTACTAATCCT
GAGAGTGATGGATCTAGGCTCAAAGAAGAGGATTTGGGAAGAGGATAA

Polinucleótido que codifica la proteína LJL143 madura (SEQ ID NO: 4)

GATGGTGATGAATATTTTCATTGGAAAATACAAAGAAAAAGATGAGACACTGTTTTTTGCAAGCTACGGCCTAAAGAG
GGATCCTTGCCAAATGTCTTAGGCTACAAATGCTCAAACAATCAAACCCACTTTGTGCTTAATTTTAAAACCAATA
AGAAATCCTGCATATCAGCAATTAAGCTGACTTCTTACCCAAAAATCAATCAAACCTCGGATTTAACTAAAAATCTC
TACTGCCAACTGGAGGAATAGGAACAGATAACTGCAAACCTTGTCTTCAAGAAACGTAAAAGACAAATAGCAGCTAA
TATTGAAATCTACGGCATTCCAGCGAAGAAATGTTCTTCAAGGATCGTTACATTGGAGCTGATCCACTCCACGTCG
ATTCTATGGGCTTCCGTATCAGTTTGATCAGGAACATGGATGGAATGTGGAACGATATAACATTTTCAAAGACACA
AGATTTTCCACAGAAGTTTTCTACCACAAAAATGGTTTATTTAACACCCAAATAACTTATTTGGCTGAAGAAGATT
CTTCTCTGAAGCTCGAGAGATTACTGCGAAGGATATTAAGAAGAAGTTTTCAATATTTTGCCCAATGAAGAGTATA
AGAGGATTAGTTTCTTGACGTTTATTGGTTCCAGGAGACTATGCGAAAAAGCCTAAATATCCCTACATTCACTAC
AATGGAGAATGCAGCAATGAGAATAAACTTGTGAACCTGTCTTTGACACCGATGAACTAATGACCTACGCCCTTGT
TAAAGTCTTTACTAATCCTGAGAGTGATGGATCTAGGCTCAAAGAAGAGGATTTGGGAAGAGGATAA

Figura 16 (2/5)

Polinucleótido que codifica la proteína LJM17 no procesada (SEQ ID NO: 6)

ATGAGGTTCTTCTTTGTTTTCCCTTGCCATCGTCCTTTTTCAAGGGATCCACGGAGCTTATGTGGAAATAGGATATTC
 TCTGAGAAATATTACATTCGATGGATTGGATACAGATGACTACAATCCAAAGTTCAACATTCACACGGGTTTGGCAG
 TTGATCCCGAAGGATATAGGCTCTTCATAGCCATCCCAAGGAGAAAGCCAAAGGTTCCCTACACTGTGGCTGAACTG
 AATATGGTCATGAATCCCGGATTTCCCGTCGAGAGAGCTCCGAGCTTTGAGAAATCAAAAAATTCAATGGCGAGGG
 CAAAAAGGATCTTGTTAATGTGTATCAGCCAGTCATTGATGATTGTCGTCGCTTTGGGTGCTTGACATTGGGAAGG
 TGGAATACACCGGTGGTGATGCTGATCAATATCCCAAAGGAAAGCCTACCCIAATTGCCTACGACCTCAAGAAGGAT
 CATACTCCGGAAATTCATCGATTTGAAATTCAGACGATCTCTATAGCTCACAAGTTGAATTTGGTGGATTGCGCT
 TGATGTTGTTAACACGAAAGGAGACTGTACGGAGTCAATTTGTCTACCTGACCAATTTCAAGGATAACTCTCTAATTG
 TCTACGATGAGACACAAAAGAAAGCTTGGAAATTCACAGATAAAACATTTGAAGCTGATAAGGAATCCACGTTCTCC
 TACTCGGGAGAGGAACAAATGAAGTACAAAGTCGCTTTTTGGGATAGCTCTGGGTGATAGGGATGAAATGGGGCA
 TCGTCTGCCTGCTACATCGCTGGGAGTAGCACCAAAGTCTACAGTGTTAACACTAAAGAACTCAAAACAGAGAATG
 GTCAGTTAAATCCTCAGCTTCACGGTGATCGTGGAAAGTACACAGATGCAATTGCCCTAGCCTACGATCCTGAGCAT
 AAAGTCTCTACTTTGCTGAATCCGACAGCAGGCAGGTTCTCTGTTGGAATGTAAATATGGAGCTAAAACAGACAA
 TACGGATGTGATCTTCTCTAGTGCCCGTTTTACTTTTTGGAACGGATATTTTGGTTGATAGCAAGGGAATGCTGTGGA
 TAAATGGCTAATGGACATCCACCAGTAGAGGATCAAGAGAAGATTTGGAAGATGAGATTCGTAAACCGGAAGATCCGT
 ATTATGAAAGTGGATACGGAACGTGTTTTCAAATATTCACGCTGCAATCCAAATTATAAGCCCCCAAAGGAAATTGA
 AGTTTGA

Polinucleótido que codifica la proteína LJM17 madura (SEQ ID NO: 8)

GCTTATGTGGAAATAGGATATCTCTGAGAAATATTACATTCGATGGATTGGATACAGATGACTACAATCCAAAGTT
 CAACATTCACACGGGTTTGGCAGTTGATCCCGAAGGATATAGGCTCTTCATAGCCATCCCAAGGAGAAAGCCAAAGG
 TTCCCTACACTGTGGCTGAACTGAATATGGTCATGAATCCCGGATTTCCCGTCGAGAGAGCTCCGAGCTTTGAGAAA
 TTCAAAAAATTCAATGGCGAGGGCAAAAAGGATCTTGTTAATGTGTATCAGCCAGTCATTGATGATTGTCGTCGCT
 TTGGGTGCTTGACATTGGGAAGGTGGAATACACCGGTGGTGATGCTGATCAATATCCCAAAGGAAAGCCTACCCIAA
 TTGCCTACGACCTCAAGAAGGATCATACTCCGGAAATTCATCGATTTGAAATTCAGACGATCTCTATAGCTCACA
 GTTGAATTTGGTGGATTGCGCTTGATGTTGTTAACACGAAAGGAGACTGTACGGAGTCAATTTGTCTACCTGACCAA
 TTTCAAGGATAACTCTCTAATGTCTACGATGAGACACAAAAGAAAGCTTGGAAATTCACAGATAAAACATTTGAAG
 CTGATAAGGAATCCACGTTCTCTACTCGGGAGAGGAACAAATGAAGTACAAAGTCGGTCTTTTTGGGATAGCTCTG
 GGTGATAGGGATGAAATGGGGCATCGTCTGCCTGCTACATCGCTGGGAGTAGCACCAAAGTCTACAGTGTTAACAC
 TAAAGAACTCAAAACAGAGAAAGGTCAGTTAAATCCTCAGCTTCACGGTGATCGTGGAAAGTACACAGATGCAATTG
 CCTAGCCTACGATCCTGAGCATAAAGTCTCTACTTTGCTGAATCCGACAGCAGGCAGGTTCTCTGTTGGAATGTA
 AATATGGAGCTAAAACAGACAATACGGATGTGATCTCTCTAGTGCCCGTTTTACTTTTTGGAACGGATATTTGGT
 TGATAGCAAGGGAATGCTGTGGATAATGGCTAATGGACATCCACCAGTAGAGGATCAAGAGAAGATTTGGAAGATGA
 GATTCGTAAACCGGAAGATCCGTATTATGAAAGTGGACGGAACGTGTTTTCAAATATTCACGCTGCAATCCAAAT
 TATAAGCCCCCAAAGGAAATTGAAGTTTGA

Figura 16 (3/5)

Polinucleótido que codifica la proteína LJJ143 no procesada (SEQ ID NO: 12)

ATGAATTCGATTAATTTCTATCAATAGTTGGTTTAAACAGTTTTGGATTCATTGTTGCAGTAAAGTGTGATGGTGA
TGAATATTTTCATTGGAAAATACAAAGAAAAAGATGAGACACTGTTTTTTGCAAGCTACGGCCTAAAGAGGGATCCTT
GCCAGATTGTCTTAGGCTACAAATGCTCAAACAATCAAACCCACTTTGTGCTTAATTTTAAAACCAATAAGAAATCC
TGCAATATCAGCAATTAAGCTGACTTCTTACCCAAAAATCAATCAAAACTCGGATTTAACTAGAAATCTCTACTGCCA
AACTGGAGGAATAGGAACAGATAACTGCAAACCTGTCTTCAAGAAACGTAAAAGACAAATAGCAGCTAATATTGAAA
TCTACGGCAITCCAGCGAAGAAATGTTCTTCAAGGATCGTTACATTGGAGCTGATCCACTCCACGTGATTCTCTAT
GGGCTTTTCGTATCAGTTTGATCAGGAACATGGATGGAATTTGGAACGAAATAACATTTTCAAAGACACAAGATTTTC
CACAGAAGTTTTCTACCACAAAAATGGTTTATTTAACACCCAAATAACTTATTTGGCTGAAGAAGATTCTTCTCTG
AAGCTCGAGAGATTACTGCGAAGGATATTAAGAAGAAGTTTTCAATTATTTGCCCAATGAAGAGTATAAGAGGATT
AGTTTCTTGGACGTTTATTGGTTCCAGGAGACTATGCGAAAAAGCCTAAATATCCCTACATTCACTACAATGGAGA
ATGCAGCAATGAGAATAAAACTTGTGAACTTGTCTTTGACACCGATGAACTAATGACCTACGCCCTTGTAAAGTCT
TTACTAATCCTGAGAGTGATGGATCTAGGCTCAAAGAAGAGGATTTGGGAAGAGGATAA

Polinucleótido que codifica la proteína LJJ143 madura (SEQ ID NO: 14)

GATGGTGATGAATATTTTCATTGGAAAATACAAAGAAAAAGATGAGACACTGTTTTTTGCAAGCTACGGCCTAAAGAG
GGATCCTTGCCAGATTGTCTTAGGCTACAAATGCTCAAACAATCAAACCCACTTTGTGCTTAATTTTAAAACCAATA
AGAAATCCTGCATATCAGCAATTAAGCTGACTTCTTACCCAAAAATCAATCAAAACTCGGATTTAACTAGAAATCTC
TACTGCCAAACTGGAGGAATAGGAACAGATAACTGCAAACCTGTCTTCAAGAAACGTAAAAGACAAATAGCAGCTAA
TATTGAAATCTACGGCAITCCAGCGAAGAAATGTTCTTCAAGGATCGTTACATTGGAGCTGATCCACTCCACGTG
ATTCTATGGGCTTTTCGTATCAGTTTGATCAGGAACATGGATGGAATTTGGAACGAAATAACATTTTCAAAGACACA
AGATTTTCCACAGAAGTTTTCTACCACAAAAATGGTTTATTTAACACCCAAATAACTTATTTGGCTGAAGAAGATTC
CTTCTCTGAAGCTCGAGAGATTACTGCGAAGGATATTAAGAAGAAGTTTTCAATTATTTGCCCAATGAAGAGTATA
AGAGGATTAGTTTCTTGGACGTTTATTGGTTCCAGGAGACTATGCGAAAAAGCCTAAATATCCCTACATTCACTAC
AATGGAGAATGCAGCAATGAGAATAAAACTTGTGAACTTGTCTTTGACACCGATGAACTAATGACCTACGCCCTTGT
TAAAGTCTTTACTAATCCTGAGAGTGATGGATCTAGGCTCAAAGAAGAGGATTTGGGAAGAGGATAA

Figura 16 (4/5)

Polinucleótido que codifica la proteína LJM17 no procesada (SEQ ID NO 16)

ATGAGGTTCTTCTTTGTTTTCCCTTGCCATCGTCCTTTTCAAGGGATCCACGGAGCTTATGTGGAAATAGGATATTC
TCTGAGAAATATTACATTCGATGGATTGGATACAGATGACTACAATCCAAAAGTTCAACATTCACACGGGTTTGGCAG
TTGATCCCGAAGGATATAGGCTCTTCATAGCCATCCCAAGGAGAAAGCCAAAAGGTTCCCTACACTGTGGCTGAACTG
AATATGGTCATGAATCCCGGATTTCCCGTCGAGAGAGCTCCGAGCTTTGAGAAAATTCAAAAAATTC AATGGCGAGGG
CAAAAAGGATCTTGTAAATGTGTATCAGCCAGTCATTGATGATTGTCGTCGCTTTGGGTGCTTGACATTGGGAAGG
TGGAATACACCGGTGGTGATGCTGATCAATATCCCAAAGGAAAGCCTACCCTAATTGCCTACGACCTCAAGAAGGAT
CATACTCCGGAAATTCATCGATTTGAAATTCAGACGATCTCTATAGCTCACAAGTTGAATTTGGTGGATTTGCCGT
TGATGTTGTTAACACGAAAGGAGACTGTACGGAGTCAATTTGTCTACCTGACCAATTTCAAGGATAACTCTCTAATTG
TCTACGATGAGACACAAAAGAAAGCTTGAAATTTACAGATAAAACATTTGAAGCTGATAAGGAATCCACGTTCTCC
TACTCGGGAGAGGAACAAATGAAGTACAAAGTTGGTCTTTTGGGATAGCTCTGGGTGATAGGGATGAAATGGGGCA
TCGTCCTGCCTACTATATCGCTGGGAGTAGCACC AAAAGTCTACAGTGTAAACACTAAAGAACTCAAACAGAGAATG
GTCAGTTAAATCCTCAGCTTCACGGTATCGTGSAAAGTACACGGATGCAATTGCCCTAGCCCACGATCCTGAGCAT
AAAGTCTCTACTTTGCTGAATCCGACAGCAGGCAGGTGTCCTGTTGGAATGTAGATATGGAGCTAAAACCAGACAA
TACGGATGTGATCTCTCTAGTGCCGTTTTACTTTTGGAACGGATAATTTGGTTGATAGCAAGGGAAATGCTGTGGA
TAATGGCTAATGGACATCCACCAGTAGAGGATCAAGAGAAGATTTGGAAGATGAGATTCGTAACCCGGAAGATCAGT
ATTATGAAAGTGGATACGGAACGTGTATTCAAATATTCACGCTGCAATCCAAATTATAAGCCCCGAAAGAAATTGA
AGTTTGA

Polinucleótido que codifica la proteína LJM17 madura (SEQ ID NO 18)

GCTTATGTGGAAATAGGATATTCCTCTGAGAAATATTACATTCGATGGATTGGATACAGATGACTACAATCCAAAAGTT
CAACATTCACACGGGTTTGGCAGTTGATCCCGAAGGATATAGGCTCTTCATAGCCATCCCAAGGAGAAAGCCAAAAGG
TTCCCTACACTGTGGCTGAACCTGAATATGGTCATGAATCCCGGATTTCCCGTCGAGAGAGCTCCGAGCTTTGAGAAA
TTCAAAAAATTC AATGGCGAGGGCAAAAAGGATCTTGTAAATGTGTATCAGCCAGTCATTGATGATTGTCGTCGCTCT
TTGGGTGCTTGACATTGGGAAGGTGGAATACACCGGTGGTGATGCTGATCAATATCCCAAAGGAAAGCCTACCCTAA
TTGCCTACGACCTCAAGAAGGATCATACTCCGGAAATTCATCGATTTGAAATTCAGACGATCTCTATAGCTCACAA
GTTGAATTTGGTGGATTTGCCGTTGATGTTGTTAACACGAAAGGAGACTGTACGGAGTCAATTTGTCTACCTGACCAA
TTCAAGGATAACTCTCTAATTTGCTACGATGAGACACAAAAGAAAGCTTGAAATTTACAGATAAAACATTTGAAG
CTGATAAGGAATCCACGTTCTCCTACTCGGGAGAGGAACAAATGAAGTACAAAGTTGGTCTTTTGGGATAGCTCTG
GGTGATAGGGATGAAATGGGCATCGTCTGCCTACTATATCGCTGGGAGTAGCACC AAAAGTCTACAGTGTAAACAC
TAAAGAACTCAAACAGAGAAAGGTCAGTTAAATCCTCAGCTTCACGGTATCGTGGAAAGTACACGGATGCAATTG
CCCTAGCCCACGATCCTGAGCATAAAGTCTCTACTTTGCTGAATCCGACAGCAGGCAGGTGTCCTGTTGGAATGTA
GATATGGAGCTAAAACCAGACAATACGGATGTGATCTCTCTAGTGCCGTTTTACTTTTGGAACGGATAATTTGGT
TGATAGCAAGGGAAATGCTGTGGATAATGGCTAATGGACATCCACCAGTAGAGGATCAAGAGAAGATTTGGAAGATGA
GATTCGTAACCCGGAAGATCAGTATTATGAAAGTGGATACGGAACGTGTATTCAAATATTCACGCTGCAATCCAAAT
TATAAGCCCCGAAAGAAATTGAAGTTTGA

Figura 16 (5/5)

**Secuencia de ADN de LJM17 no procesada optimizada en codones
(SEQ ID NO: 91)**

atgCGgttcttcttCGtggtcctggccatCGtgctgttccagggcatccacggcgcctacgtggagatCGgctacag
cctgCGgaacatcaccttcgacggcctggacaccgacgactacaaccccaagttcaacatccccacggcctggcCG
tggaccccgagggctaccggctgttcatCGccatccccagggcgaagcccaaggtgcctacaccgtggcCGagctg
aacatggtgatgaaccccggttccccgtggagagggccccagcttcgagaagttcaagaagtttaacggcGaggg
caagaaagacctggtgaacgtgtaccagcccgtgatCGacgactgcaggoggtgtgggtgctggacatCGgaagg
tggagtacacagggcggcGacgcccaccagtaccccaagggcaagccccctgatCGcctacgacctgaagaaggac
cacacccccgagatccaccggttcgagatccccgacgacctgtacagcagccaggtggagttcggcggctttgcccGt
ggacgtggtgaacaccaagggcGactgcaccgagagcttcgtgtacctgaccaacttcaaggacaacagcctgatCG
tgtacgacgagaccagaagaaggcctggaagttcacCGacaagaccttcgaggccgacaagagagcaccttcagc
tacagcggcGaggaacagatgaagtacaaagtggcctgttcggcatCGcctgggcGaccgggacGagatgggcca
caggcccGcctgctacatCGccggcagcagcaccaaggtgtacagcgtgaataccaaagagctgaaaaccgagaacG
gccagctgaacccccagctgcacggcGaccggggcaagtaacCGacGccattgcctggcctacgaacccGagcac
aagggtgctgtacttcGccGagagcGacagccggcaggtgtcctgctggaacgtgaacatggaactgaagcccGacaa
cacCGacgtgatcttcagcagcGcccggttcaccttcGgcacCGacatcctggtggacagcaagggcatgctgtgga
tcatggccaaCGGCCacccccCGtggaggaccaggaagatctggaagatgCGgttcgtgaaccggaaGatccgg
atcatgaaggtggacaccGagcgggtgttcaagtacagcCGgtgcaaccccaactacaagcccccaagaaatCGa
agtgtga

Figura 17

Tabla 1. Porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos global entre LJL143 y LJM17 maduras

	SEQ ID NO: 3 (LJL143)	SEQ ID NO: 7 (LJM17)	SEQ ID NO: 13 (LJL143)	SEQ ID NO: 17 (LJM17)
SEQ ID NO: 3	100	20	98	20
SEQ ID NO: 7		100	20	99
SEQ ID NO: 13			100	20
SEQ ID NO: 17				100

5

Tabla 2. Porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos global entre LJL143 y LJM17 no procesadas

	SEQ ID NO: 1 (LJL143)	SEQ ID NO: 5 (LJM17)	SEQ ID NO: 11 (LJL143)	SEQ ID NO: 15 (LJM17)
SEQ ID NO: 1	100	19	98	19
SEQ ID NO: 5		100	19	99
SEQ ID NO: 11			100	19
SEQ ID NO: 15				100

10

Tabla 3. Porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos global entre polinucleótidos que codifican LJL143 y LJM17 maduras

SEQ ID NO:	4 (LJL143)	8 (LJM17)	14 (LJL143)	18 (LJM17)	22 (LJL143)	91 (LJM17)
4	100	36	99	47	74	43
8		100	47	99	44	76
14			100	47	78	43
18				100	44	75
22					100	51
91						100

Tabla 4. Porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos global entre polinucleótidos que codifican LJL143 y LJM17 no procesadas

15

SEQ ID NO:	2 (LJL143)	6 (LJM17)	12(LJL143)	16 (LJM17)	89 (LJL143)	90 (LJM17)	91 (LJM17 de codones optimizados)	91 (LJL143 de codones optimizados)
2	100	46	99	46	100	47	43	73
6		100	47	99	45	100	76	46
12			100	46	99	48	43	73
16				100	45	99	76	45
89					100	47	43	73
90						100	76	46
21							100	48
22								100

20

El porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias de ácido nucleico o polipéptido se determina usando el paquete de software Vector NTI 11.0 (PC) (Invitrogen, 1600 Faraday Ave., Carlsbad, CA). Se usan una penalización de apertura de hueco de 15 y una penalización de extensión de hueco de 6,66 para determinar el porcentaje de identidad de dos ácidos nucleicos. Se usan una penalización de apertura de hueco de 10 y una penalización de extensión de hueco de 0,1 para determinar el porcentaje de identidad de dos polipéptidos. EL porcentaje de identidad se calculó en base a la secuencia más corta.

ES 2 760 004 T3

Figura 18 (1/2)

SEQ ID NO	tipo	nombre	SEQ ID NO Correspondiente en 61/101,345	SEQ ID NO Correspondiente en 61/051,635
1	PRT	Proteína LJL143 no procesada	1	15
2	ADN	ADN de LJL143 no procesada	2	
3	PRT	Proteína LJL143 madura	3	
4	ADN	ADN de LJL143 madura	4	
5	PRT	Proteína LJM17 no procesada	5	23
6	ADN	ADN de LJM17 no procesada	6	
7	PRT	Proteína LJM17 madura	7	
8	ADN	ADN de LJM17 madura	8	
9	PRT	Plásmido pVR2001 LJM17	9	
10	ADN	Plásmido pVR2001 LJL143	10	
11	PRT	Proteína LJL143 no procesada	11	
12	ADN	ADN de LJL143 no procesada	12	
13	PRT	Proteína LJL143 madura	13	
14	ADN	ADN de LJL143 madura	14	
15	PRT	Proteína LJM17 no procesada	15	
16	ADN	ADN de LJM17 no procesada	16	
17	PRT	Proteína LJM17 madura	17	
18	ADN	ADN de LJM17 madura	18	
19	ADN	Plásmido pNB002	19	
20	ADN	Plásmido pNB003	20	
21	ADN	ADN de LJM17 no procesada optimizada en codones (cadena complementaria inversa)	21	
22	ADN	ADN de LJL143 no procesada optimizada en codones	22	
23	PRT	Proteína LJL34		1
24	ADN	ADN de LJL34		2
25	PRT	Proteína LJL18		3
26	ADN	ADN de LJL18		4
27	PRT	Proteína LJS193		5
28	ADN	ADN de LJS193		6
29	PRT	Proteína LJS201		7
30	ADN	ADN de LJS201		8
31	PRT	Proteína LJL13		9
32	ADN	ADN de LJL13		10
33	PRT	Proteína LJL23		11
34	ADN	ADN de LJL23		12
35	PRT	Proteína LJM10		13
36	ADN	ADN de LJM10		14
37	PRT	Proteína LJS142		17
38	ADN	ADN de LJS142		18
39	PRT	Proteína LJL17		19
40	ADN	ADN de LJL17		20
41	PRT	Proteína LJM06		21
42	ADN	ADN de LJM06		22
43	PRT	Proteína LJL04		25
44	ADN	ADN de LJL04		26
45	PRT	Proteína LJM114		27
46	ADN	ADN de LJM114		28
47	PRT	Proteína LJM111		29
48	ADN	ADN de LJM111		30
49	PRT	Proteína LJM78		31

Figura 18 (2/2)

50	ADN	ADN de LJM78		32
51	PRT	Proteína LJS238		33
52	ADN	ADN de LJS238		34
53	PRT	Proteína LJS169		35
54	ADN	ADN de LJS169		36
55	PRT	Proteína LJL11		37
56	ADN	ADN de LJL11		38
57	PRT	Proteína LJS08		39
58	ADN	ADN de LJS08		40
59	PRT	Proteína LJS105		41
60	ADN	ADN de LJS105		42
61	PRT	Proteína LJL09		43
62	ADN	ADN de LJL09		44
63	PRT	Proteína LJL38		45
64	ADN	ADN de LJL38		46
65	PRT	Proteína LJM04		47
66	ADN	ADN de LJM04		48
67	PRT	Proteína LJM26		49
68	ADN	ADN de LJM26		50
69	PRT	Proteína LJS03		51
70	ADN	ADN de LJS03		52
71	PRT	Proteína LJS192		53
72	ADN	ADN de LJS192		54
73	PRT	Proteína LJM19		55
74	ADN	ADN de LJM19		56
75	PRT	Proteína LJL138		57
76	ADN	ADN de LJL138		58
77	PRT	Proteína LJL15		59
78	ADN	ADN de LJL15		60
79	PRT	Proteína LJL91		61
80	ADN	ADN de LJL91		62
81	PRT	Proteína LJM11		63
82	ADN	ADN de LJM11		64
83	PRT	Proteína LJS138		65
84	ADN	ADN de LJS138		66
85	PRT	Proteína LJL124		67
86	ADN	ADN de LJL124		68
87	PRT	Proteína LJL35		69
88	ADN	ADN de LJL35		70
89	ADN	ADN de LJL143		16
90	ADN	ADN de LJM17		24
91	ADN	ADN de LJM17 no procesada optimizada en codones		
92	ADN	vCP2390		
93	ADN	vCP2390 (que contiene LJM17 en la dirección de codificación)		
94	ADN	vCP2389		

Figura 19

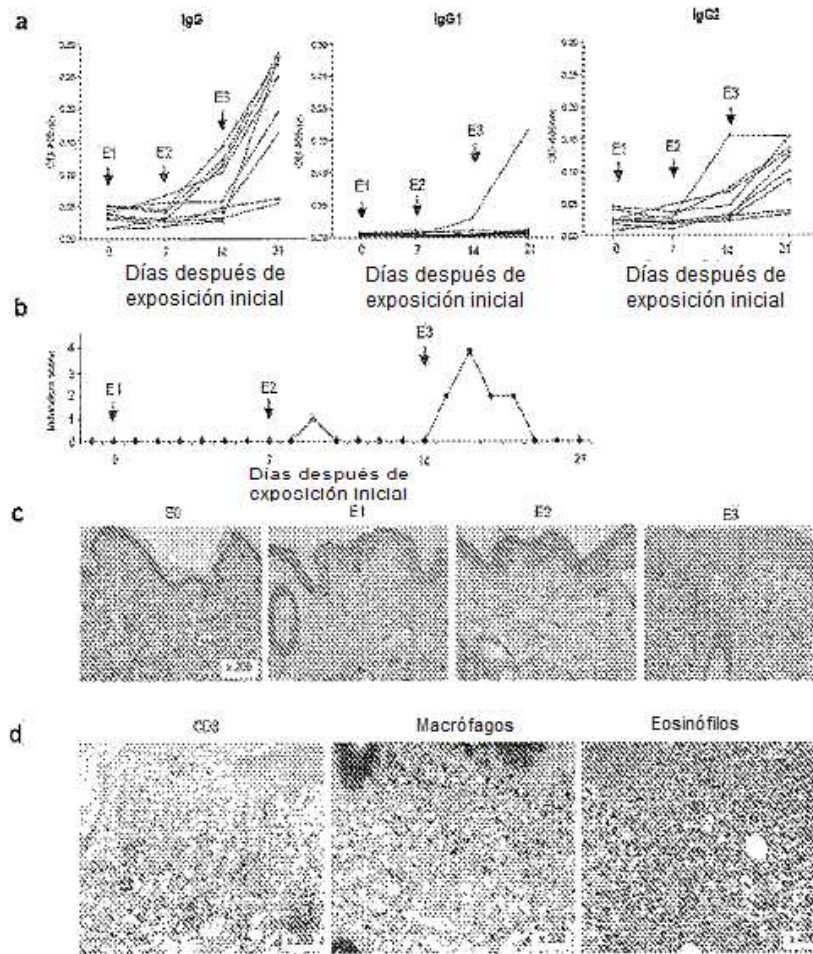


Figura 20

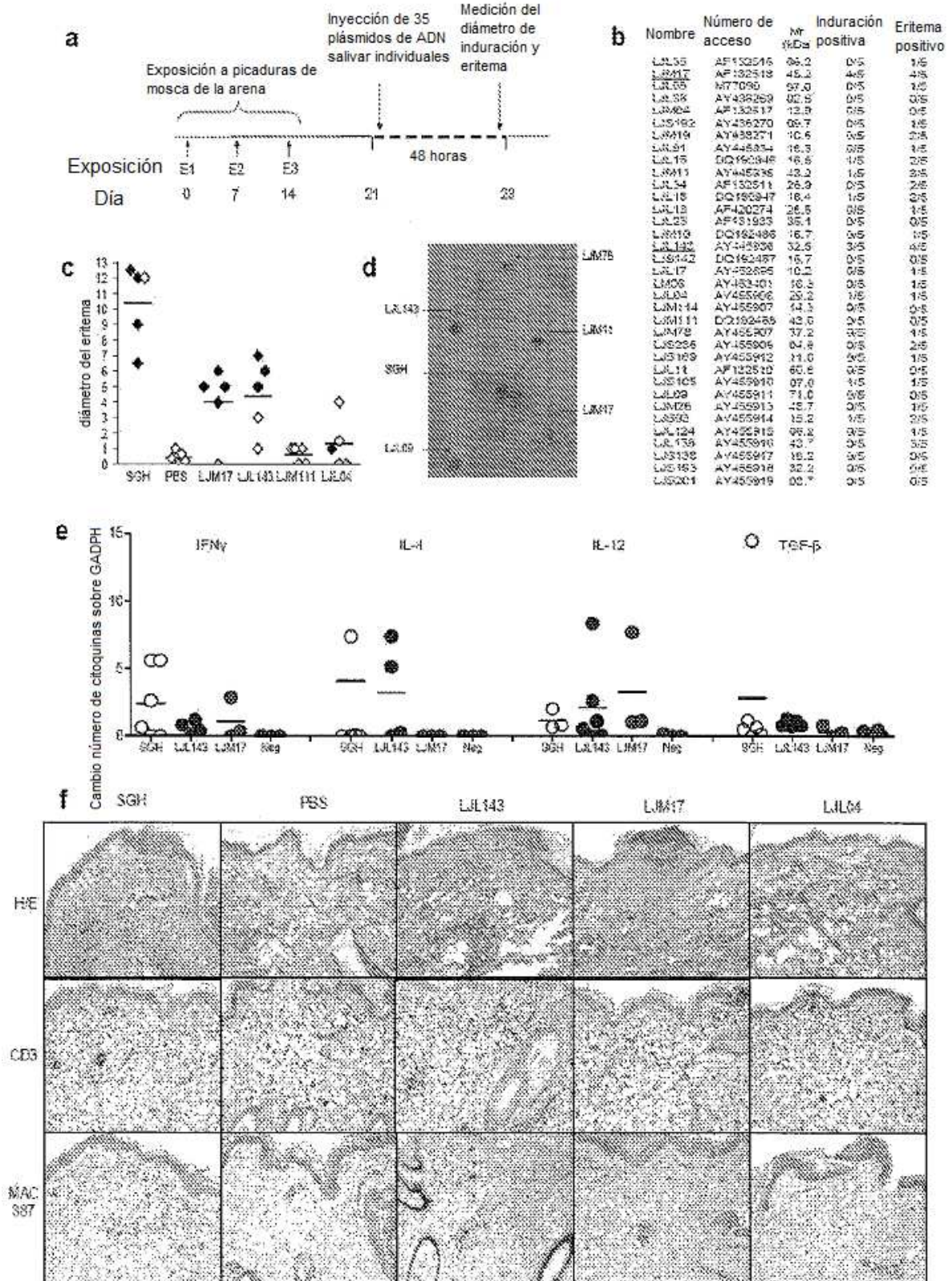


Figura 21

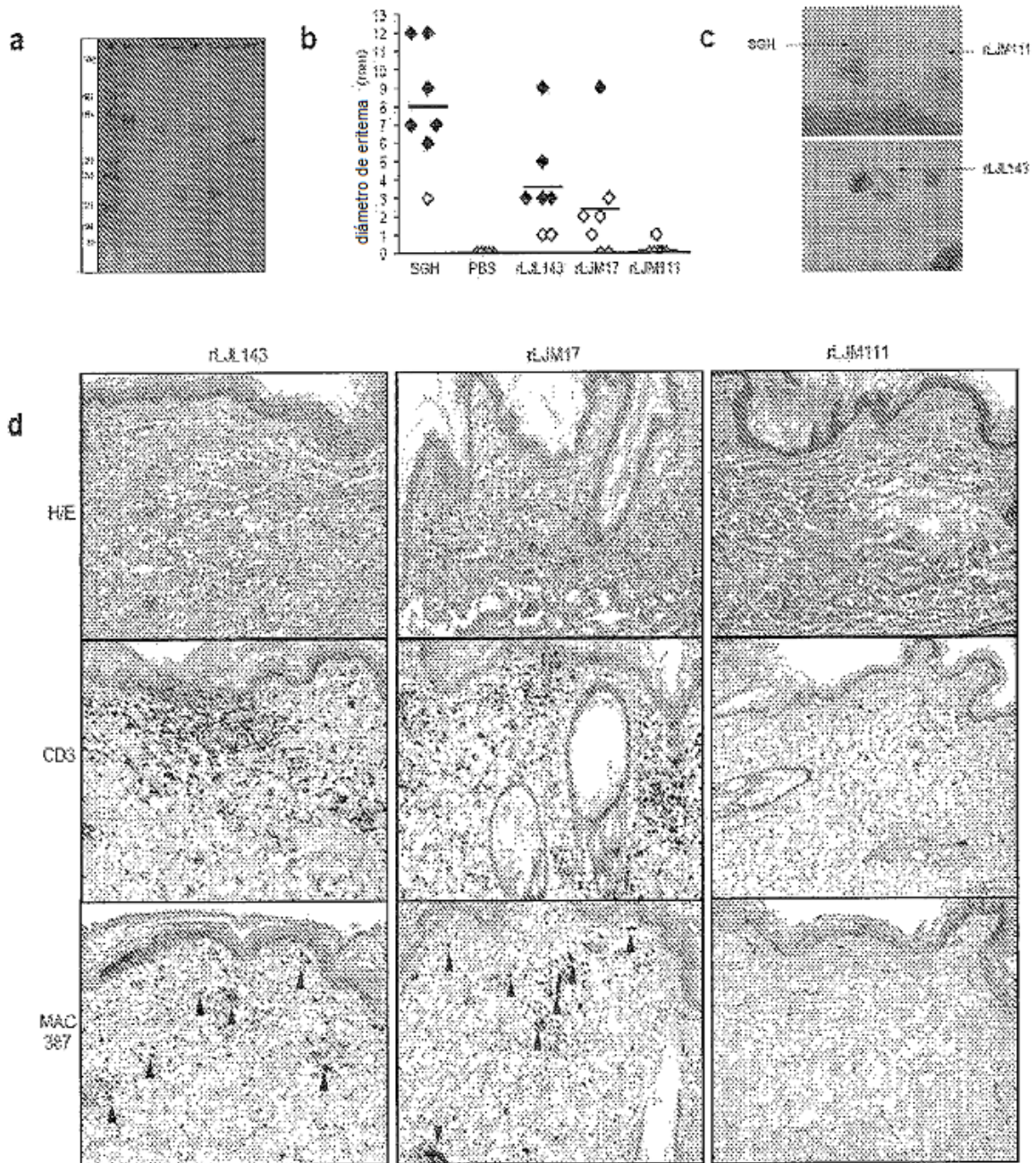


Figura 22

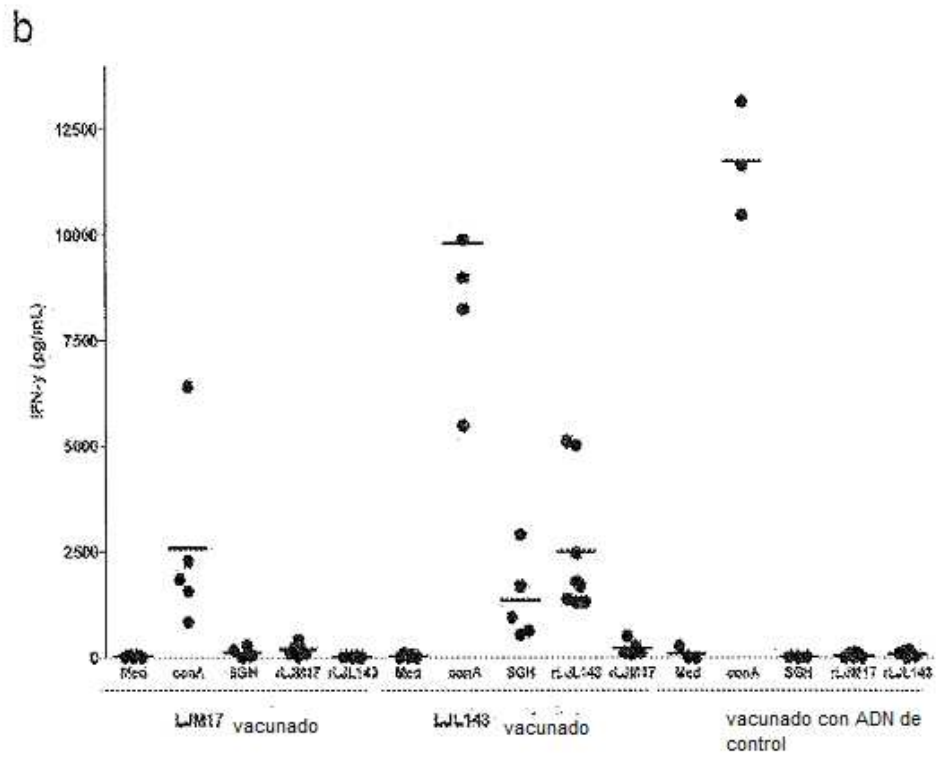
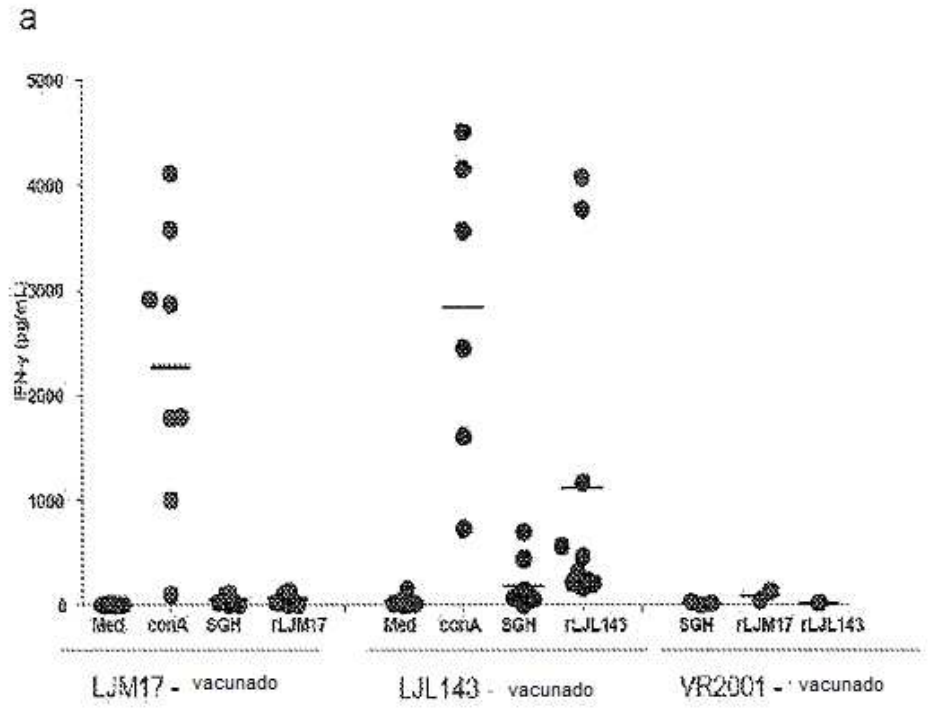


Figura 23

