

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 073**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/145** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2012 PCT/EP2012/065940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13024113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2012 E 12746361 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2744514**

54 Título: **Vacunas de H5 de influenza**

30 Prioridad:

**15.08.2011 US 201161523772 P**

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

**05.06.2020**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH  
(100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**REALPE-QUINTERO, MAURICIO;  
GONZALEZ-HERNANDEZ, PAULINO CARLOS y  
VAUGHN, ERIC**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 765 073 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Vacunas de H5 de influenza

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente exposición se refiere al campo de la medicina, preferentemente al campo de las enfermedades infecciosas. En particular, la presente exposición se refiere a las proteínas y vacunas de influenza. Más particularmente, la presente exposición se refiere a la utilización de cualquiera de dichas proteínas o vacunas para el tratamiento y la prevención de infecciones por influenza, adicionalmente para la prevención de la transmisión intraespecífica e interespecífica del virus influenza.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 La infección por influenza sigue siendo una importante infección en animales y seres humanos. Influenza está causada por virus que experimentan cambios/modificaciones antigénicas continuas y que poseen un reservorio animal. De esta manera, en el futuro pueden producirse nuevas epidemias y pandemias y la erradicación de la enfermedad resultará difícil de conseguir. Los virus influenza son bien conocidos de la técnica y se describen en mayor detalle en, por ejemplo, P. Palese, *Nature Medicine*, vol. 10, nº 12, páginas S 82 a S 86, de diciembre de 2004, con referencias adicionales. Brevemente, el genoma del virus influenza A consiste en ocho segmentos de cadena sencilla y las partículas víricas presentan dos glucoproteínas principales sobre su superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Con por lo menos 16 subtipos diferentes de hemaglutinina (H1 a H16) y 9 de neuraminidasa (N1 a N9), existe considerable variación antigénica entre virus influenza.

25 El virus influenza de tipo H5N1 virus de la peste aviar se ha demostrado que infecta aves, cerdos y el ser humano. Los virus también pueden transmitirse directamente de especies de aves a seres humanos (Claas et al., *Lancet* 351: 472, 1998; Suárez et al., *J. Virol.* 72. 6678, 1998; Subbarao et al., *Science* 279: 393, 1998; Shortridge, *Vaccine* 17 (supl. 1): S26-S29, 1999). La mortalidad en casos clínicos humanos conocidos se acerca a aproximadamente 50%.

30 Durante el último siglo, los cerdos han sido un vector importante para las pandemias de influenza. Cerdos, camellos y focas, preferentemente cerdos, pueden ser 'cámaras de mezcla' para los virus de influenza aviar y, por lo tanto, representan un riesgo potencial de superación de los obstáculos específicos en la transmisión de aves, el reservorio natural de los virus influenza, a mamíferos. Lo anterior normalmente ocurre por dobles infecciones de los animales susceptibles, p.ej., cerdo, con ambos: un virus de mamífero (porcino) establecido, además de un virus influenza aviar. Dicha doble infección puede crear nuevos virus recombinantes que pueden ser la causa de pandemias humanas o porcinas. Sin embargo, evidencia reciente indica que una recombinación de cepas H5 aviares actuales con virus influenza de mamífero no resultará en recombinantes altamente virulentos. Por otra parte, el virus influenza aviar puede infectar cerdos y, mediante mutaciones espontáneas, adaptarse a los cerdos. El obstáculo crítico se supera en cuanto el virus puede causar infecciones horizontales dentro de una población porcina (o población de otro mamífero).

40 Sin embargo, una parte importante de los cerdos del sudeste asiático han resultado infectados por cepas de virus influenza aviar (H5) originadas en centros vecinos de producción avícola. Debido a que dichas infecciones hasta el momento han sido subclínicas, sólo pueden diagnosticarse mediante métodos de laboratorio y, de esta manera, con frecuencia se pasan por alto. Existe un riesgo elevado de que los cerdos infectados subclínicamente sirvan de oportunidad a los virus para adaptarse al sistema de los mamíferos, extenderse dentro de la población porcina y también infectar a seres humanos.

45 Entre las vacunas de influenza actuales se incluyen una vacuna de subunidad (Babai et al., *Vaccine* 17(9-10):1223-1238, 1999; Crawford et al., *Vaccine* 17(18):2265-2274, 1999; Johansson et al., *Vaccine* 17(15-16):2073-2080, 1999) vacuna atenuada (Horimoto et al., *Vaccine* 22(17-18):2244-2247, 2004), vacuna de ADN (Watabe et al., *Vaccine* 19(31):4434-4444, 2001) y vacuna de influenza inactivada (Cao et al., *Vaccine* 10(4):238-242, 1992), siendo esta última la más ampliamente utilizada a escala comercial (Lipatov et al., *J. Virol.* 78(17):8951-8959, 2004).

50 Las vacunas de subunidad, hemaglutinina y neuraminidasa recombinantes (Babai et al., *Vaccine* 17(9-10):1223-1238, 1999; Crawford et al., *Vaccine* 17(18):2265-2274, 1999; Johansson et al., *Vaccine* 17(15-16):2073-2080, 1999) pueden ser una alternativa atractiva a la vacuna inactivada, aunque ninguna se utiliza actualmente como vacuna comercial. La preparación de dichas vacunas evidentemente resulta más segura que la preparación de vacunas inactivadas. Además, las vacunas de subunidad no generan respuestas de anticuerpos a proteínas internas del virus influenza y, de esta manera, permiten distinguir entre animales vacunados e infectados (Crawford et al., *Vaccine* 17(18):2265-2274, 1999).

55 La proteína hemaglutinina es la glucoproteína de unión a receptor y fusión a membranas del virus influenza y la diana de anticuerpos neutralizantes de infectividad. La proteína hemaglutinina (HA) entera de H5N1 está compuesta de 568 aminoácidos, con un peso molecular de 56 kDa. La molécula de HA consiste en las subunidades HA1 y HA2; la subunidad HA1 actúa de mediador en el contacto inicial con la membrana celular y HA2 es responsable de la fusión membranal (Chizmadzhev, *Bioelectrochemistry* 63(1-2):129-136, 2004).

Los sistemas de baculovirus/célula de insecto han sido utilizados para expresar genes de hemaglutinina aislados a partir de subtipos de influenza aviar (Babai et al., *Vaccine* 17(9-10):1223-1238, 1999; Crawford et al., *Vaccine* 17(18):2265-2274, 1999; Johansson et al., *Vaccine* 17(15-16):2073-2080, 1999); Nwe et al., *BMC Microbiology* 6(16):doi:10.1186/1471-2180-6-16, 2006). Sin embargo, dichas proteínas recombinantes aparentemente no resultan protectoras en cualquier caso, o sólo menos eficaces por lo menos para algunas especies (Treanor et al., *Vaccine* 19: 1732-1737, 2001).

El documento Lin et al., *J. Vet. Med. Sci.* 70(11):1147-52, 2008, dan a conocer la utilización de un sistema de baculovirus/célula de insecto para la producción de proteína H5 del virus H5N1 clado 2 A/duck/China/E319-2/03, que puede utilizarse para una vacunación de sensibilización-refuerzo para la prevención de una infección por el virus de clado 2 A/duck/China/E319-2/03.

Terregino et al. (*Avian Pathology*; 39 (3), 215-222, 2010) describen una vacuna de influenza H5N2 muerta completa junto con una vacuna de VEN (virus de la enfermedad de Newcastle) muerta completa y cierta protección cruzada después del reto con una cepa diferente de influenza. Sin embargo, Terregino et al., 2010, no dan a conocer una proteína H5 (vacuna de subunidad) de H5N1 de clado 1 junto con VEN que proporciona protección cruzada frente a un virus H5N1 de clado 2.

El documento nº WO 2008/052173 A2 describe una proteína HA H5, aunque no describe la protección cruzada frente a diferentes virus H5N1.

Bright et al. (*PLoS One.* 30;3(1):E1501, 2008) describen la utilización de un sistema de baculovirus/célula de insecto para la generación de partículas de tipo vírico (PTV) que incluye neuraminidasa, hemaglutinina y proteína matriz 1 procedentes del virus H5N1 de clado 2 para la inducción de una respuesta inmunitaria protectora frente a diferentes clados contra un reto el virus H5N1 de clado 1 A/VN/1203/2004 en ratones. Sin embargo, la producción de VLP es problemática, ya que, para generar una PTV funcional que imite eficazmente un virus real, se requieren múltiples proteínas estructurales víricas que a continuación deben ensamblarse correctamente en una partícula que reproduzca la conformación de la cubierta externa (cápside) del virus infeccioso. Además, el estudio revela además que el ensamblaje in vitro de PTV compite con la agregación (Ding et al., *Biotechnology and Bioengineering* 107 (3): 550-560).

De esta manera, existe una necesidad de incrementar la disponibilidad de vacunas mejoradas y nuevos enfoques de vacunación para proporcionar mejores enfoques en el control de las infecciones de influenza y para presentar un impacto positivo sobre la carga de enfermedad. En particular, existe una fuerte necesidad de un sistema simple, eficaz y fácil de manipular que induzca, preferentemente mediante vacunación de una sola inyección, una respuesta inmunitaria protectora frente a múltiples clados de virus influenza con HA H5N1.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Antes de las realizaciones de la presente invención debe indicarse que, tal como se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” o “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo la referencia a “una preparación” incluye una pluralidad de dichas preparaciones; la referencia al “portador” es una referencia a uno o más portadores, y equivalentes de los mismos conocidos por el experto en la materia, y de esta manera sucesivamente. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto ordinario en la materia a la que se refiere la presente invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar entre 1% y 5%, a menos que se indique lo contrario o el experto en la materia conozca lo contrario; por lo tanto, el término “aproximadamente” ha sido omitido de la descripción. Aunque pueden utilizarse cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes o los indicados en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos, dispositivos y materiales preferentes. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria con el propósito de describir y dar a conocer las sustancias, excipientes, portadores y metodologías tal como se informan en las publicaciones podrían utilizarse en relación a la invención. Nada en la presente memoria debe interpretarse como una admisión de que la invención no posee el derecho de anteceder a dicha exposición en virtud de invención anterior.

La solución al problema técnico anteriormente indicado se consigue mediante la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

*Las proteínas de influenza y moléculas de ácidos nucleicos codificantes de las mismas.*

La presente invención proporciona una combinación de una proteína H5 de células completas en bruto de H5N1 de clado 1 expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus y virus de enfermedad de Newcastle inactivado para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por el virus H5N1 de clado 2, y en el que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 comprende o consiste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98% respecto a la secuencia polipeptídica de

SEC ID nº 1, en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona en SEC ID nº 2, y en la que la modificación 328K se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se inserta una segunda lisina (K+).

5 Además, la presente invención proporciona una vacuna para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 de clado 2, que comprende:

10 a. una combinación de:

15 una proteína H5 de H5N1 de clado 1, en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 comprende o consiste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98% respecto a la secuencia polipeptídica de SEC ID nº 1, en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona en SEC ID nº 2, y en la que la modificación 328K se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se inserta una segunda lisina (K+), y un virus de enfermedad de Newcastle inactivado, y

20 b. un adyuvante.

Además, la presente invención proporciona un kit de partes para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 de clado 2, que comprende:

25 a. la combinación de vacuna tal como se ha indicado anteriormente., y  
b. un impreso en el paquete que indica la utilización de dicha combinación o vacuna de a) para el tratamiento o la profilaxis de infecciones causadas por virus H5N1 de clado 2.

30 La presente exposición se basa en el inesperado resultado de que la proteína H5 de H5N1 de clado 1 induce, en particular mediante una vacunación de una sola inyección, una respuesta inmunitaria cruzada entre clados frente a virus influenza con HA de H5N1. Como característica, la proteína H5 del virus H5N1 de clado 1, que por razones de claridad también se denomina "proteína H5 (1)" en la presente memoria, comprende o consiste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98% respecto a la secuencia polipeptídica indicada en SEC ID nº 1.

35 Una "vacunación de una sola inyección" se refiere a una composición inmunogénica que resulta eficaz para reducir la incidencia o la severidad de la infección tras una sola dosis de dicha composición, sin necesidad de un refuerzo.

40 Preferentemente, la exposición se refiere, de esta manera, a una proteína H5 (1) del virus h5N1 de clado 1 para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por el virus H5N1 de un clado diferente, es decir, de un clado diferente al clado 1 o de cualquier clado excepto el clado 1, respectivamente, en el que dicha proteína H5 (1) comprende o consiste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98% respecto a la secuencia polipeptídica de SEC ID nº 1.

45 El término "clado" o "clados" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al clado o clados del sistema de nomenclatura de la OMS para el virus influenza aviar altamente patogénico (H5N1), que se resume en el sitio web de OMS, URL: [who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/nomenclature/en/](http://who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/nomenclature/en/) (12.08.2011).

50 Se definen 10 clados iniciales diferentes de virus (numerados 0 a 9) (WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group, 2008), los cuales se denominan clados de primer orden. Los clados están estrictamente definidos al nivel de los nucleótidos, satisfaciendo los tres criterios de definición de clado específicos siguientes desarrollados por WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group:

- Compartir un nodo común (definitorio de clado),
- agrupamiento monofilético con un valor de 'bootstrap'  $\geq 60$  en el nodo definitorio de clado (tras 1000 réplicas de 'bootstrap' de unión al vecino más próximo), y
- distancias en porcentaje medio entre pares de nucleótidos entre y dentro de clados  $>1,5\%$  y  $<1,5\%$ , respectivamente.

60 A medida que los virus dentro de dichos 10 clados continúan evolucionando, surgen nuevos sublinajes (potenciales clados de H5N1) periódicamente. Una vez estos sublinajes cumplen los mismos tres criterios de definición de clado específicos que los 10 clados iniciales (numerados de 0 a 9), se designan como clados separados (WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group Emerg. Inf. Dis. 14, 7, 2008). Estos nuevos clados se definen como clados de segundo (o tercer, etc.) orden y se les asigna una 'dirección' numérica que les une a su clado original utilizando un sistema jerárquico de numeración decimal. Por ejemplo, dentro del clado antigénicamente diferente 2.3, los clados de tercer

orden que cumplen la definición de clado se denominan clados 2.3.1 y 2.3.2, y de esta manera sucesivamente. Este sistema lógico de numeración jerárquica se relaciona objetivamente con la filogenia de la HA.

Los criterios utilizados para la denominación de los clados según el sistema de nomenclatura de la OMS para H5N1 son:

1. Mantener el número de clado previamente designado en caso posible (es decir, el clado 2.2 sigue siendo 2.2 y el clado 1 sigue siendo 1),
2. Las denominaciones de los nuevos clados basados en la topología del árbol filogenético derivadas de todas las secuencias disponibles (el árbol grande) progenitores de H5N1 (más próximos a Gs/Guangdong/1/96) redenominados como clado 0; los clados siguientes se numeran partiendo del clado 3 (es decir, los clados 3 a 9) los clados denominados por la presencia de un nodo común diferente compartido por como mínimo 4 aislados (en un grupo monofilético); ramas adicionales denominadas con un solo clado evolucionan para convertirse en más de un linaje diferente (es decir, clado 2.2 o clado 2.3.1, basado en la compartición de un nodo común y el agrupamiento monofilético)
3. Distancias entre pares en porcentaje medio entre y dentro de clados (utilizando Kimura de 2 parámetros); los clados diferentes deben presentar >1,5% distancias medias entre otros clados; los clados diferentes deben presentar <1,5% distancias medias dentro de clado (pueden ser ligeramente más elevadas en clados con valores atípicos altamente evolucionados, es decir, Ck/Shanxi/2/2006 en el clado 7)
4. Bootstrap (basado en 1.000 réplicas de 'bootstrap' de unión de vecino más próximo)  $\geq 60\%$  del valor de 'bootstrap' en el nodo definitorio de clado (obtenido de la Tabla 1, de: WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group Emerg. Inf. Dis. 14, 7, 2008).

La cepa prototipo para cada clado se lista en la tabla a continuación:

Clado	Cepa prototipo
0	Gs/Guangdong/1/96
3	Ck/Hong Kong/YU562/2001
4	Gs/Guiyang/337/2006
5	Gs/Guangxi/914/2004
6	Ck/Hunan/01/2004
7	Ck/Shanxi/2/2006
8	Ck/Hong Kong/YU777/2002
9	Dk/Guangxi/2775/2005
1	Vietnam/1203/2004
2.1.1	Ck/Indonesia/BL/2003
2.1.2	Indonesia/538H/2006
2.1.3	Indonesia/5/2005
2,2	BHGs/Qinghai/1A/2005
2.3.1	Dk/Hunan/303/2004
2.3.2	Ck/Guangxi/2461/2004
2.3.3	Ck/Guiyang/3055/2005
2.3.4	Dk/Fujian/1734/2005
2,4	Ck/Yunnan/115/2004
2,5	Ck/Korea/ES/2003
2,5	Ck/Korea/ES/2003

(extraídos de la Tabla 2 de: WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group Emerg. Inf. Dis. 14, 7, 2008).

La publicación WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group Emerg. Inf. Dis. 14, 7, 2008, se encuentra en el sitio web de CDC, url: [cdc.gov/EID/content/14/7/e1.htm](http://cdc.gov/EID/content/14/7/e1.htm) (12.08.2011).

Se proporciona una vista general de la clasificación de clados de los virus H5N1 conocidos mediante el árbol filogenético en el sitio web de la OMS url: [who.int/csr/disease/avian\\_influenza/H5CompleteTree.pdf](http://who.int/csr/disease/avian_influenza/H5CompleteTree.pdf) (15.08.2011).

Para determinar el clado de una proteína H5 de H5N1, por ejemplo puede utilizarse la herramienta web "Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 HA clade prediction", que ha sido descrita por Lu, Davis, Rowley y Donis: "A Web-based tool for the clade designation of highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses" in Options for the Control of Influenza VI. J.M. Katz, N. Cox y A.W. Hampson (editores), London: Blackwell, 2007 y que se encuentra en el sitio web de URL: [h5n1.flugenome.org/grouping.php](http://h5n1.flugenome.org/grouping.php) (12.08.2011).

Por ejemplo, una proteína H% del virus H5N1 de clado 1 (de esta manera, la proteína H5 (1) es una HA con una

secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos de un clado 1 según el sistema anteriormente indicado de nomenclatura de la OMS para H5N1.

5 Por ejemplo, un virus H5N de clado 2.3.1 es, por lo tanto, un H5N1 que cumple los criterios de un clado 2.3.1 según el sistema de nomenclatura de la OMS anteriormente indicado para H5N1.

10 Preferentemente, la proteína H5 (1) según la exposición, es decir, la proteína H5 del virus H5N1 de clado 1 tal como se indica en la presente memoria, comprende o conste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98,1%, preferentemente de por lo menos 98,2%, más preferentemente de por lo menos 98,3%, y lo más preferentemente de por lo menos 98,4% respecto a la secuencia polipeptídica de SEC ID nº 1.

15 La identidad de secuencia en el contexto de la invención se entiende que se basa en una determinada similitud por pares entre secuencias de proteína. La determinación del porcentaje de similitud entre dos secuencias preferentemente se lleva a cabo utilizando un algoritmo computacional, en particular, la bien conocida herramienta de búsqueda de alineaciones locales básicas (Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ: Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol. 215(3):403-410, 1990). Para los fines de la presente invención, se determina el porcentaje de identidad de una secuencia de aminoácidos utilizando el algoritmo de búsqueda de homologías blastp de BLAST utilizando los parámetros siguientes: un umbral esperado de 10, tamaño de término de 3, matriz BLOSUM62, penalización por apertura de hueco de 11, una penalización por extensión de hueco de 1 y un ajuste de la matriz de puntuación composicional condicional. La base de datos en la que se busca es el conjunto de secuencias de proteína no redundantes (nr). El algoritmo de búsqueda de homologías BLAST se describe en Altschul S.F., J. Mol. Biol. 215(3):403-410, 1990.

25 Una variante puede, por ejemplo, diferir de la molécula de número de acceso de referencia BAE07201 sin péptido de señal (los 16 residuos aminoácidos N-terminales no se muestran en la SEC ID nº 1) en tan solo 1 a 15 residuos aminoácidos, en tan solo 1 a 10 residuos aminoácidos, tal como 6 a 10, en tan solo 5, en tan solo 4, 3, 2 o incluso 1 residuo aminoácido.

30 Preferentemente, la proteína H5 (1) según la exposición, es decir, la proteína H5 (1) del virus H5N1 de clado 1 para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por el virus H5N1 de un clado diferente, es preferentemente una proteína H5 del virus influenza, en la que la proteína H5 que presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+). Dicha proteína H5 (1) preferente en lo sucesivo también se denomina Mut k+ o mutK+. Preferentemente, dicha proteína H5 y cualquier proteína H5 adicional según la exposición es una proteína H5 aislada.

40 La expresión "proteína H5 (1) de H5N1 de clado 1", tal como se utiliza en la presente memoria, preferentemente se refiere a "proteína H5 (1) como antígeno individual del virus H5N1 de clado 1" o, en particular, "proteína H5 (1) como antígeno individual".

45 Las expresiones "hemaglutinina 5 (H5)" o "H5 de virus influenza aviar" o "proteína H5", tal como se utilizan en la presente memoria, son equivalentes y se refieren, aunque sin limitación, a cualquier proteína H5 natural y a cualesquiera formas modificadas de proteína H5, incluyendo cualquier mutación por delección, sustitución y/o inserción de proteína H5.

50 La numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 (1) Mut k+ tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona ejemplarmente en la SEC ID nº 2. La SEC ID nº 2 representa la secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina de la cepa duck/China/E319-2/03 pero que no presenta el péptido de señal aminoterminal. En otras palabras, en el caso de que se haga referencia al aminoácido en la posición 223 (aminoácido 223), se hace referencia al residuo aminoácido que corresponde al aminoácido 223 de la SEC ID nº 2. Sin embargo, lo anterior no significa que la proteína H5 Mut k según la exposición presente una secuencia de aminoácidos idéntica a SEC ID nº 2. Únicamente afirma que los aminoácidos correspondientes de las proteínas H5 según la exposición codifican para los residuos aminoácidos tal como se mencionan explícitamente. En el presente caso, el aminoácido 223 sería serina (S). Los términos "223N" o "155N" se refieren ejemplarmente a que el aminoácido en las posiciones 223 y 155, respectivamente (numeración según las posiciones aminoácidas de la SEC ID nº 2) codifican para el aminoácido asparagina (N). En otras palabras, en el caso de que se haga referencia a "proteína H5 (1) que presenta el aminoácido 223N", una molécula de aminoácido de H5 que normalmente codifica para serina en la posición aminoácida 223 (numeración según la posición aminoácida de la SEC ID nº 2) será sustituida por una asparagina (N). El término "328K+" o "modificación 328K+" se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5 (numeración según la posición aminoácida de la SEC ID nº 2), se inserta una segunda lisina (K+). En los casos en que las secuencias aminoácidas en las posiciones 328 y 329 codifiquen naturalmente lisina-lisina, no se insertará ninguna lisina (K) adicional. Sin embargo, la mayoría de las secuencias conocidas de H5 codifican en las posiciones aminoácidas 328 y 329 para lisina-arginina. En cualquiera de dichos casos, la expresión modificación 328K+ se refiere a que debe insertarse una segunda lisina (K) entre la lisina en la posición 328 y la arginina en la posición 329. La secuencia modificada en este caso se leería como lisina-lisina-arginina (KKR).

Con respecto al presente ejemplo, la hemaglutinina de la cepa duck/China/E329-2/03 se cambia por la proteína H5 (1) de H5N1 de clado 1, ya que es similar a la secuencia de H5 del virus H5N1 de clado 1 A/HongKong/213/2003, el año/localización/huésped de dicho aislado de HK, y muestra reactividad con los anticuerpos específicos para el clado 1. Por lo tanto, la secuencia Mut K+ se clasifica como una secuencia de H5 de H5N1 de clado 1. Dentro del contexto de la exposición, la secuencia Mut K+ diseñada, de esta manera, se entiende y se define que es una proteína H5 de virus H5N1 de clado 1.

De esta manera, en particular también cualquier proteína H5 diseñada se entiende y se define que es una proteína H5 de virus H5N1 de clado 1 según la exposición en el caso de que esté codificada por una secuencia de nucleótidos que satisfaga los criterios de una secuencia de nucleótidos de clado 1 según el sistema anteriormente mencionado de nomenclatura de la OMS para H5N1.

Se da a conocer una proteína H5 y cualesquiera formas modificadas de proteína H5, incluyendo cualquier delección, sustitución y/o según la exposición, es decir, la proteína H5 (1) del virus H5N1 de clado 1 para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por el virus H5N1 de un clado diferente, es preferentemente una proteína H5 del virus influenza, en la que la proteína H5 que presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+). Resulta evidente que cualquiera de las proteínas H5 proporcionada en la presente memoria es antigénica lo que significa que muestran propiedades antigénicas en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina para los virus influenza.

La presente exposición se refiere además a cualquier parte de la proteína H5 (1), lo que significa que cualquier fragmento peptídico que muestre propiedades antigénicas en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina, que presenta en un aspecto por lo menos el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+).

Una proteína H5 (1) muestra propiedades antigénicas en el caso de que inhiba la hemaglutinación en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina, por ejemplo tal como se indica en el Ejemplo 2. Normalmente, dicha parte antigénica de la proteína H5 (1) comprende 200, 180, 160, 150, 140, 130, 120, 110 o, más preferentemente, 105 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos que codifica para la proteína H5 tal como se ha indicado anteriormente, modificados o no modificados, que muestra propiedades antigénicas en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina tal como se indica en el Ejemplo 2. También se describe un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina en Stephenson et al., *Virus Research* 103:91-95, 2004, con referencias adicionales. Sin embargo, el ensayo de IH tal como se indica en el Ejemplo 2 se entiende que es un ensayo de referencia relevante en relación a todos los aspectos de la exposición tal como se indica en la presente memoria.

Brevemente, se llevó a cabo un ensayo de IH para detectar la presencia de anticuerpos específicos de HA. Se utilizó un virus H5N2 heterólogo, A/chicken/Mexico/232/94, a una concentración de cuatro unidades de hemaglutinina [4 unidades de HA] en el ensayo de IH. En placas de microtitulación de fondo en U, se mezclaron a continuación diluciones en serie de dos veces de suero en PBS con volúmenes iguales (25 µl) que contenían 4 unidades de HA y se incubaron a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) durante 30 min. Se añadieron glóbulos rojos de pollo a una concentración de 0,5% en PBS a los pocillos que contenían suero-virus y se incubaron durante 40 min a temperatura ambiente. Se determinaron los títulos de IH como recíprocos de las diluciones de suero más elevadas en las que se observaba inhibición de la hemaglutinación.

Cabe destacar que Haesebrouck y Pensaert (1986) encontraron que "podría existir una correlación entre los títulos de IH contra el virus de reto y la protección frente al reto". Haesebrouck y Pensaert (1986) determinaron además que cerdos con títulos de IH  $\geq 40$  eran "completamente resistentes al reto y no se producía replicación del virus en el tracto respiratorio con el reto". De esta manera, el desarrollo de títulos de IH  $\geq 40$  en los cerdos vacunados se correlacionaría con protección. (F. Haesebrouck y M.B. Pensaert, 1986). *Effect of intratracheal challenge of fattening pigs previously immunized with an inactivated influenza H1N1 vaccine* (*Veterinary Microbiology*, 11:239-249, 1986). Debe asumirse que títulos equivalentes o por lo menos prácticamente equivalentes de IH de H5 también resultarán en una protección inmunitaria completa de los cerdos frente al virus influenza aviar. Los títulos más bajos resultan por lo menos en una seroconversión de los animales vacunados y resultan en una protección inmunitaria parcial de dichos animales, lo que también puede reducir drásticamente el riesgo de una pandemia.

Además, una parte antigénica de la proteína H5 (1) según la exposición incluye, aunque sin limitación, mutantes por delección de la proteína H5, que comprende:

- i. por lo menos 35, 30, 25, 20, 18, 15, 13, 10, 9 o, más preferentemente, 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos que circunda e incluye el aminoácido 223N, y
- ii. por lo menos 35, 30, 25, 20, 18, 15, 13, 10, 9 o, más preferentemente, 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos que circunda e incluye el aminoácido 328K+, y

iii. en la que cualquiera parte de dicha parte antigénica de la proteína H5 muestra inhibición de la hemaglutinina en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina tal como se indica en el Ejemplo 2.

5 Preferentemente, dichos aminoácidos circundantes de aminoácido 223N y/o 328K+ están codificados por la SEC ID nº 2 o la SEC ID nº 5.

Son proteínas H5 adicionalmente preferentes (1) según la exposición:

- 10 i. cualquiera de las indicadas anteriormente que presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+,  
 10 ii. cualquiera de las indicadas anteriormente que presenta el aminoácido 94N/223N y la modificación 328K+,  
 10 iii. cualquier proteína H5 de origen aviar que presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que  
 origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de un ave  
 infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
 15 iv. cualquier proteína H5 de origen aviar que presenta los aminoácidos 94N/223N y la modificación 328K+, en la  
 que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de  
 un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
 15 v. cualquier proteína H5 de origen aviar que presenta los aminoácidos 155N/223N y la modificación 328K+, en la  
 que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de  
 un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
 20 vi. cualquier proteína H5 de origen aviar que presenta el aminoácido 120N/155N/223N y la modificación 328K+, en  
 la que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de  
 un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
 20 vii. cualquier proteína H5 que presenta las modificaciones 94N/223N y la modificación 328K+, o  
 25 viii. cualquier proteína H5 que presenta las modificaciones 94N/155N/223N y la modificación 328K+, o  
 25 ix. cualquier proteína H5 que presenta las modificaciones 94N/120N/155N/223N y la modificación 328K+, o  
 x. cualquier proteína H5 que presenta la modificación 223N, la modificación 328K+ y una o más de los agregados  
 de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- 30 a. aa 93 - 95: GNF  
 b. aa 123 - 125: SDH  
 c. aa 128 - 130: SSG  
 d. aa 138 - 140: BGU  
 e. aa 226 - 228: MDF  
 35 f. aa 270 - 272: EVE  
 g. aa 309 - 311: NKL, o

xi. cualquier proteína H5 que presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+ y una o más de los agregados  
 de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- 40 a. aa 93 - 95: GNF  
 b. aa 128 - 130: SSG  
 c. aa 138 - 140: GSS, o

45 xii. cualquier proteína H5 que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 5.

Además, entre las proteínas H5 preferentes (1) tal como se dan a conocer en la presente memoria se incluyen las  
 proteínas H5 tal como se indican en Hoffmann et al., PNAS, vol. 106, nº 36, páginas 12915 a 12920, de 6 de  
 septiembre, 2005, en la que las proteínas H5 incluyen una o más de las modificaciones anteriormente indicadas, por  
 lo menos el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la  
 50 proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2 y en la que la  
 modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina  
 (K+).

Además, entre las proteínas H5 adicionalmente preferentes (1) se incluyen proteínas H5 que comprenden un péptido  
 que comprende el aminoácido 223N y la modificación 328K, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas  
 de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la  
 55 modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina  
 (K+), y

- 60 i. la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 2, SEC ID nº 3, SEC ID nº 4, SEC ID nº 5, SEC ID nº 6 o SEC ID nº 7, o  
 ii. Cualquier péptido que presente una homología de secuencia de por lo menos 85%, más preferentemente de por  
 lo menos aproximadamente 90%, todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 95%, todavía  
 más preferentemente de por lo menos aproximadamente 97%, aún todavía más preferentemente de por lo menos  
 65 aproximadamente 98%, y aún todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 99%, respecto al  
 polipéptido de i) que comprende inhibición de hemaglutinina en una inhibición estándar de hemaglutinina tal como  
 se ha indicado anteriormente, o

iii. cualquier parte antigénica de los polipéptidos de i) o ii) que comprende por lo menos 35, 30, 25, 20, 18, 15, 13, 10, 9 o más preferentemente 8 aminoácidos contiguos de cualquiera de los péptidos de i) o ii).

iv. Cualesquiera péptidos de i), ii) o iii) que presenta los aminoácidos 36T, 36K, 83A, 83T, 83D, 86A, 86V, 120N, 120S, 155N, 155S, 156A, 156T, 189R, 189K, 212K, 212R, 212E, 223N, 223N, o 120N/155N.

5 v. Cualquier péptido de i), ii), iii) o iv) que presenta una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- a. aa 93 - 95: GNF
- b. aa 123 - 125: SDH
- 10 c. aa 128 - 130: SSG
- d. aa 138 - 140: BGU
- e. aa 226 - 228: MDF
- f. aa 270 - 272: EVE
- 15 g. aa 309 - 311: NKL, o

vi. cualquier péptido de i), ii), iii) o iv) que presenta una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- a. aa 93 - 95: GNF
- 20 b. aa 128 - 130: SSG
- c. aa 138 - 140: GSS.

“Homología de secuencia”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un método para determinar el grado de relación de dos secuencias. Para determinar la homología de secuencia, se alinean óptimamente dos o más secuencias, y se introducen huecos en caso necesario. En contraste con la identidad de secuencia, se cuentan las sustituciones de aminoácidos conservadoras como una correspondencia al determinar la homología de secuencia. En otras palabras, para obtener un polipéptido o polinucleótido con una homología de secuencia de 95% respecto a una secuencia de referencia, 85%, preferentemente 90%, todavía más preferentemente 95% de los residuos aminoácidos o nucleótidos en la secuencia de referencia deben ser correspondientes o comprender una sustitución conservadora por otro aminoácido o nucleótido, o pueden insertarse en la secuencia de referencia, varios aminoácidos o nucleótidos, hasta 15%, preferentemente hasta 10%, todavía más preferentemente hasta 5%, de los residuos aminoácidos o nucleótidos totales, no incluyendo sustituciones conservadoras. Preferentemente, la secuencia homóloga comprende por lo menos un tramo de 50, todavía más preferentemente de 100, todavía más preferentemente de 250, todavía más preferentemente de 500 nucleótidos. Después de dicha alineación, se determina la homología de secuencia posición a posición, p.ej. Las secuencias son “homólogas” en una posición particular en el caso de que en dicha posición, los nucleótidos o residuo aminoácidos sean idénticos. El número total de dichas identidades de posición se divide a continuación por el número total de nucleótidos o residuos aminoácidos en la secuencia de referencia, proporcionando el % de homología de secuencia. La homología de secuencia puede calcularse fácilmente mediante métodos conocidos, incluyendo, aunque sin limitación, los indicados en Computational Molecular Biology, Lesk, A. N., ed., Oxford University Press, New York, 1988, Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M. y Griffin, H. G., editores, Humana Press, New Jersey (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinge, G., Academic Press, 1987; Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., editores, M. Stockton Press, New York, 1991, y Carillo, H. y Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073, 1988. Se diseñan métodos preferentes para determinar la homología de secuencia, proporcionando la correspondencia máxima entre las secuencias sometidas a ensayo. Los métodos para determinar la homología de secuencia están codificados en programas informáticos disponibles públicamente que determinan la identidad de secuencia entre secuencias dadas. Entre los ejemplos de dichos programas se incluyen, aunque sin limitación, el paquete informático de GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1):387, 1984), BLASTP, BLASTN y FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215, 403-410, 1990). El programa BLASTX se encuentra disponible públicamente del NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul, S. et al., NCVI NLM NIH Bethesda, MD 20894, Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410, 1990). Estos programas alinean óptimamente secuencias utilizando pesos de hueco por defecto a fin de producir el nivel máximo de homología de secuencia entre la secuencia dada y la secuencia de referencia.

55 Además, entre las proteínas H5 (1) preferentes se incluyen proteínas H5 que comprenden la modificación 328K+, tal como se ha indicado anteriormente, y la secuencia de aminoácidos proporcionada en la Tabla 1, o cualquier parte inmunogénica de la misma:

Tabla 1. Antígenos H5

Nombre de secuencia	Secuencia básica	Posiciones aminoácidas <sup>#</sup>									
		36	83	86	120	155	156	189	212	223	263
223N/328K+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	-	-	N	-
36T/223N/328K+	cualquier HA H5	T	-	-	-	-	-	-	-	N	-
36K/223N/328k+	cualquier HA H5	K	-	-	-	-	-	-	-	N	-

ES 2 765 073 T3

83A/223N/328k+	cualquier HA H5	-	A	-	-	-	-	-	-	N	-
83T/223N/328k+	cualquier HA H5	-	T	-	-	-	-	-	-	N	-
83D/223N/328k+	cualquier HA H5	-	D	-	-	-	-	-	-	N	-
86A/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	A	-	-	-	-	-	N	-
86V/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	V	-	-	-	-	-	N	-
120N/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	N	-	-	-	-	N	-
120S/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	S	-	-	-	-	N	-
155N/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	N	-	-	-	N	-
155S/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	S	-	-	-	N	-
156A/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	A	-	-	N	-
156T/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	T	-	-	N	-
189R/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	R	-	N	-
189K/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	K	-	N	-
212K/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	-	K	N	-
212R/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	-	R	N	-
212E/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	-	E	N	-
223N/263A/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	-	-	N	A
223N/263T/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	-	-	-	-	-	N	T
120N/155N/223N/328k+	cualquier HA H5	-	-	-	N	N	-	-	-	N	-
A/duck/China/E319-2/03/328k+	AAR99628	T	A	A	S	D	A	R	K	N	A
A/duck/China/E319-2/03_223N/328k+	AAR99628	T	A	A	S	D	A	R	K	N	A
A/duck/China/E319-2/03_120N/223N/328k+	AAR99628	T	A	A	N	D	A	R	K	N	A
A/duck/China/E319-2/03_155N/223N/328k+	AAR99628	T	A	A	S	N	A	R	K	N	A
A/duck/China/E319-2/03_120N/155N/223N/328k+	AAR99628	T	A	A	S	N	N	R	K	N	A
HA/HK/213/03/328k+	AY518362	T	A	A	N	N	A	R	K	N	A
HA/Vietnam/1203/04		K	T	V	S	S	T	K	R	N	T
HA/Vietnam/1203/04_223N/328k+		K	T	V	S	S	T	K	R	N	T
HA/Vietnam/3046/04_223N/328k+		T	A	V	S	S	T	K	R	N	T
HA/Vietnam/3062/04_223N/328k+		T	A	V	S	S	T	K	R	N	T
HA/chicken/Vietnam/39/04_223N/328k+		T	A	V	S	S	T	K	R	N	T
HA/falcon/HK-D0028/04_223N/328k+		T	A	A	S	S	A	K	E	N	A
HA/duck/Singapore/3/97_223N/328k+		T	D	V	S	N	A	K	E	N	A
HA/HK/156/97/328k+		T	A	A	S	S	A	K	E	N	T

# las posiciones aminoácidas proporcionadas en la Tabla 1 se refieren a las posiciones definidas ejemplarmente en SEC ID nº 2. En otras palabras, el aminoácido 223 de la Tabla 1 se refiere al aminoácido 223 de la secuencia SEC ID nº 2.  
- se refiere a que los aminoácidos en estas posiciones son variables en comparación con la secuencia de referencia.

Además, la presente exposición se refiere además a proteínas H5 (1) que presentan por lo menos el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+), y comprende:

- i. un péptido que presenta las secuencias de NCBI nº de acceso AAT65209, CAJ32556, ABC47656, CAF21874, CAF21870, AAC58998, AAC58997, AAC58996, AAC58994, AAC58993, AAC58992, AAC58991, AAC58990, AAC58995, AAS45134, AAN17270, AAN17269, AAN17268, AAN17267, AAN17266, AAN17265, AAN 17264, AAN 17263, AAN 17262, AAN17261, AAN 17260, AAN 17259, AAN 17257, AAN 17256, AAN 17255, AAN 17254,

5 AAA43083, AAA43082, AAB19079, BAE48696, BAE48693, BAE48696, BAE48695, BAE48694, BAE48692, BAE48691, BAE48690, BAE48689, BAE48688, BAE48687, BAE48686, BAE48685, BAE48684, BAE48683, AAC58999, ABC72082, AAV91149, AAP71993, AAP71992, AAP71991, AAP71990, AAP71989, AAP72011, AAP72010, AAP72009, AAP72008, AAP72007, AAP72006, AAP72005, AAP72004, AAP72003, AAP72002, AAP72001, AAP72000, AAP71999, AAP71998, AAP71997, AAP71996, AAP71995, AAP71994, AAF99718, ABF58847, AAG38534, AAC32102, AAC32099, AAL75847, AAC32101, AAC32098, AAC32088, AAC32078, AAR99628, AAC32100, AAM49555, AAL75843, AAL75839, AAD13573, AAD13568, AAF04720, AAF04719, AAC34263, AAR16155, AAD13574, AAD13570, AAD13575, AAD13572, AAD13569, AAD13567, AAD13566, AAK57506, AAG01225, AAG01215, AAG01205, AAG01195 o ABD83813 modificadas de la manera indicada anteriormente, lo que significa que dichas secuencias incluyen las modificaciones 223N y 328 K+ anteriormente indicadas, las cuales no son parte de las secuencias de tipo salvaje, o

10 ii. cualquier péptido que presente una homología de secuencia de por lo menos 85%, más preferentemente de por lo menos aproximadamente 90%, todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 95%, todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 97%, aún todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 98%, y aún todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 99%, respecto al polipéptido de i) que comprende inhibición de hemaglutinina en una inhibición estándar de hemaglutinina tal como se ha indicado anteriormente,

15 iii. cualesquiera péptidos de i), ii) o iii) que presenta los aminoácidos 36T, 36K, 83A, 83T, 83D, 86A, 86V, 120N, 120S, 155N, 155S, 156A, 156T, 189R, 189K, 212K, 212R, 212E, 263A, 263T o 120N/155N, o

20 iv. cualquiera de dichos péptidos de i), ii) o iii) que presenta una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- 25 a. aa 93 - 95: GNF  
 b. aa 123 - 125 SDH  
 c. aa 128 - 130: SSG  
 d. aa 138 - 140: BGU  
 e. aa 226 - 228: MDF  
 f. aa 270 - 272: EVE  
 g. aa 309 - 311: NKL, o

30 v. cualquier péptido de i), ii), iii) o iv) que presenta una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- 35 a. aa 93 - 95: GNF  
 b. aa 128 - 130: SSG  
 c. aa 138 - 140: BGU.

40 Preferentemente, la proteína H5 (1) para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por el virus H5N1 de un clado diferente se expresa y/o produce recombinantemente mediante un sistema de expresión baculovírico, preferentemente en células de insecto en cultivo.

La expresión "proteína H5 (1)" tal como se indica en la presente memoria es, de esta manera en particular, equivalente a la expresión "proteína H5 recombinante" utilizada en la presente memoria.

45 Con respecto al virus H5N1 de un clado diferente, tal como se indica en la presente memoria, dicho virus H5N1 de un clado diferente se selecciona preferentemente del grupo que consiste en virus H5N1 de clado 0, virus H5N1 de clado 2, virus H5N1 de clado 3, virus H5N1 de clado 4, virus H5N1 de clado 5, virus H5N1 de clado 6, virus H5N1 de clado 7, virus H5N1 de clado 8 y virus H5N1 de clado 9.

50 Preferentemente, el virus H5N1 de un clado diferente es virus H5N1 de clado 2.2 o un virus H5N1 de clado 2.3.

Preferentemente, el virus H5N1 de un clado diferente es virus H5N1 de clado 2.2.1 o un virus H5N1 de clado 2.3.2.

55 En aras de la claridad, la proteína H5 del virus H5N1 de un clado diferente se denomina "proteína H5 (2)" en lo sucesivo en la presente memoria. Por lo tanto, la proteína H5 (2) tal como se indica en la presente memoria es en particular una proteína H5 codificada por el genoma de un H5N1 de cualquier clado con la excepción del clado 1.

60 Preferentemente, el virus H5N1 de un clado diferente es un virus H5N1 de origen norteafricano o vietnamita, en el que dicho virus H5N1 de origen norteafricano es preferentemente un virus H5N1 que comprende una proteína H5 (2) de virus influenza, en el que dicha proteína H% (2) presenta:

- (a) los aminoácidos 113D, 126H, 145(-), 156R, 160F, 167T y 181N, en los que la modificación 145(-) se refiere a que la posición aminoácida 145 de H5 ha sido delecionada, o  
 (b) los aminoácidos 87P, 145L, 172T, 201E, 206I, 208K, 254T, 341G y 421K, o  
 65 (c) los aminoácidos 145L, 172T y 254V,

y en el que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 (2) se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona ejemplarmente en la SEC ID n° 8, o en el que dicha proteína H5 (2) consiste o comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 95%, preferentemente por lo menos 96%, más preferentemente por lo menos 97%, todavía más preferentemente por lo menos 98%, todavía más preferentemente por lo menos 99% o particularmente preferentemente 100% homóloga respecto a cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID n° 9 a 46.

Preferentemente, dicha proteína H5 (2) según (a) es una proteína de subclado A, y dicha proteína H5 según (b) o (c) es una proteína de subclado B.

Dentro del contexto de la invención, se entiende que el término "aminoácido" en particular se refiere a un residuo aminoácido o, respectivamente, a un aminoácido que se ha unido covalentemente mediante enlaces peptídicos a dos aminoácidos adicionales o, en el caso de que el aminoácido se encuentre localizado N- o C-terminalmente en la secuencia peptídica, a un aminoácido adicional.

Preferentemente, el virus H5N1 de un clado diferente comprende proteína H5 (2) que presenta:

- (a) los aminoácidos 87L, 113D, 126H, 145(-), 156R, 160F, 167T y 181N, o
- (b) los aminoácidos 87P, 113N, 126R, 145L, 160Y, 172T, 181H, 201E, 206I, 208K, 254T, 341G y 421K, o
- (c) los aminoácidos 87L, 113N, 126R, 145L, 156G, 160Y, 172T, 181H y 254V,

y/o

en el que dicha proteína H5 (2) comprende un péptido que comprende:

- i. cualquiera de las secuencias de aminoácidos SEC ID n° 9 a n° 46,
- ii. cualquier péptido que presente una homología de secuencia de por lo menos 85%, más preferentemente de por lo menos 95%, todavía más preferentemente de por lo menos 96%, todavía más preferentemente de por lo menos 97%, aún todavía más preferentemente de por lo menos 98%, todavía más preferentemente de por lo menos 99%, lo más preferentemente de 100%, respecto al polipéptido de i) que comprende inhibición de hemaglutinina en una inhibición estándar de hemaglutinina, o
- iii. cualquier parte de los polipéptidos de i) o ii) que comprende por lo menos 334 aminoácidos contiguos de cualquiera de dichos péptidos de i) o ii) y en el que cualquiera de dichos péptidos comprende inhibición de la hemaglutinina en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina,

y/o

en el que dicha proteína H5 (2) consiste o comprende una secuencia de aminoácidos contiguos que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 95%, todavía más preferentemente de por lo menos 96%, todavía más preferentemente de por lo menos 97%, todavía más preferentemente de por lo menos 98%, todavía más preferentemente de por lo menos 99%, lo más preferentemente de 100%, respecto a cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID n° 9 a n° 46.

Más en particular, el virus H5N1 de un clado diferente preferentemente comprende proteína H5 (2) que consiste o comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 95%, preferentemente por lo menos 96%, más preferentemente por lo menos 97%, todavía más preferentemente por lo menos 98%, todavía más preferentemente por lo menos 99% o particularmente preferentemente 100% homóloga respecto a cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID n° 15 o n° 20, y en el que dicha proteína H5 (2) que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos indicada en la SEC ID n° 20 resulta en particular más preferente.

En particular, la presente exposición se refiere a la proteína H5 (1) indicada en la presente memoria para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones

(A) por virus H5N1 de subclado A de origen norteafricano, es decir, una infección por un virus H5N1 que comprende una proteína H5 (2) que presenta los aminoácidos según (a) indicados anteriormente o que comprende una proteína H5 tal como se ha indicado anteriormente, relacionada con cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID n° 9 a n° 19, o n° 42 o n° 43,

o

(B) por virus H5N1 de subclado B de origen norteafricano, es decir, una infección por un virus H5N1 que comprende una proteína H5 que presenta los aminoácidos según (b) o (c) indicados anteriormente o que comprende una proteína H5 tal como se ha indicado anteriormente, relacionada con cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID n° 20 a n° 41, o n° 44 o n° 46.

Preferentemente, la presente exposición se refiere además a moléculas de ácidos nucleicos, que codifican para cualquiera de las proteínas H5 (1), tal como se ha indicado anteriormente, para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 de un clado diferente. Preferentemente, dichas moléculas de ácidos nucleicos son moléculas de ARN, ADN o de copia de ADN (c). De esta manera, la presente exposición se refiere a un molécula de ácido nucleico, preferentemente una molécula de ADNc codificante de una proteína H5 o

5 cualesquiera formas modificadas de proteína H5, incluyendo cualquier mutante por delección, sustitución y/o inserción de proteína H5, en la que aquellas proteínas H5 que presentan el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+).

10 Preferentemente, la presente exposición se refiere además a una molécula de ácido nucleico, preferentemente una molécula de ADNc codificante de cualquier parte de la proteína H5 (1), lo que significa que cualquier fragmento peptídico que muestre propiedades antigénicas en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina tal como se ha indicado anteriormente, y que presenta por lo menos el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2, en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+). Normalmente, dichas moléculas de ácidos nucleicos, las cuales codifican para una parte antigénica de la proteína H5, comprenden 600, 540, 480, 450, 420, 390, 360, 330 o, más  
15 preferentemente, 315 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos que codifica para la proteína H5 tal como se ha indicado anteriormente, modificados o no modificados, que muestra propiedades antigénicas en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina tal como se indica en la presente memoria.

20 Anteriormente se han indicado partes antigénicas adicionales de la proteína H5 (1). Es conocimiento común del experto en la materia la construcción de cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos, preferentemente moléculas de ADNc que codifican para la parte antigénica de la proteína H5 tal como se ha indicado anteriormente. Lo anterior incluye, además, aunque sin limitación, la construcción de moléculas de ácidos nucleicos, preferentemente de moléculas de ADNc, que codifican para las partes antigénicas de la proteína H5 tal como se ha indicado anteriormente, incluyendo mutantes por delección de la proteína H5, que comprende:

- 25 i. por lo menos 105, 90, 75, 60, 48, 45, 39, 30, 27 o, más preferentemente, 24 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos que circunda e incluye la secuencia codificante que codifica para el aminoácido 223N, y  
ii. por lo menos 105, 90, 75, 60, 48, 45, 39, 30, 27 o, más preferentemente, 24 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos que circunda e incluye la secuencia codificante que codifica para el aminoácido 328K+, y  
30 iii. en la que cualquiera parte de dichas partes antigénicas de la proteína H5 muestra inhibición de la hemaglutinina en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina tal como se indica en el Ejemplo 2.

35 Preferentemente, dichos nucleótidos circundantes de los nucleótidos, que codifican para los aminoácidos 223N y/o 328K+, codifican para la SEC ID nº 2 o la SEC ID nº 5.

Son moléculas de ácidos nucleicos adicionalmente preferentes que codifican para la proteína H5 (1) según la exposición:

- 40 i. cualquiera de las indicadas anteriormente codificantes para el aminoácido 223N y la modificación 328K+,  
ii. cualquiera de las indicadas anteriormente codificantes para el aminoácido 94N/223N y la modificación 328K+,  
iii. Cualesquiera moléculas de ácidos nucleicos de origen aviar codificantes para el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
45 iv. cualesquiera moléculas de ácidos nucleicos de origen aviar codificantes para los aminoácidos 94N/223N y la modificación 328K+, en la que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
v. cualesquiera moléculas de ácidos nucleicos de origen aviar codificantes para los aminoácidos 155N/223N y la modificación 328K+, en la que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
50 vi. cualquier molécula de ácidos nucleicos codificante para la proteína H5 de origen aviar que presenta el aminoácido 120N/155N/223N y la modificación 328K+, en la que origen aviar se refiere a que la secuencia de H5 se deriva de un aislado vírico que se aisló originalmente de un ave infectada por virus influenza aviar de tipo 5, o  
vii. cualquier molécula de ácido nucleico codificante para la proteína H5 que presenta las modificaciones 94N/223N y la modificación 328K+, o  
55 viii. cualquier molécula de ácido nucleico codificante para la proteína H5 que presenta las modificaciones 94N/155N/223N y la modificación 328K+, o  
ix. cualquier molécula de ácido nucleico codificante para la proteína H5 que presenta las modificaciones 94N/120N/155N/223N y la modificación 328K+, o  
60 x. cualquier molécula de ácido nucleico codificante para la proteína H5 que presenta la modificación 223N, la modificación 328K+ y una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- 65 a. aa 93 - 95: GNF  
b. aa 123 - 125: SDH  
c. aa 128 - 130: SSG  
d. aa 138 - 140: BGU

- e. aa 226 - 228: MDF
- f. aa 270 - 272: EVE
- g. aa 309 - 311: NKL, o

5 xi. cualquier molécula de ácido nucleico codificante para la proteína H5 que presenta el aminoácido 223N, la modificación 328K+ y una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:

- 10 a. aa 93 - 95: GNF
- b. aa 128 - 130: SSG
- c. aa 138 - 140: GSS, o

15 xii. cualquier molécula de ácido nucleico codificante para la proteína H5 que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 5.

Entre las proteínas H5 adicionalmente preferentes (1) tal como se dan a conocer en la presente memoria se incluyen las proteínas H5 tal como se indican en Hoffmann et al., PNAS, vol. 106, nº 36, páginas 12915 a 12920, de 6 de septiembre de 2005, en la que las proteínas H5 incluyen una o más de las modificaciones anteriormente indicadas, por lo menos el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2 y en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+). Preferentemente, la presente exposición se refiere además a cualquier molécula de ácido nucleico, preferentemente una molécula de ADNc codificante para cualquiera de dichas proteínas indicadas en Hoffmann et al., PNAS, vol. 106, nº 36, páginas 12915 a 12920, de 6 de septiembre, 2005, en la que las proteínas H5 incluyen una o más de las modificaciones anteriormente indicadas, por lo menos el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida proporcionada ejemplarmente en la SEC ID nº 2 y en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+).

30 Los métodos, o cómo introducir cualquiera de las modificaciones anteriormente indicadas en la secuencia de nucleótidos, incluyendo la secuencia codificante de la proteína H5 de un virus influenza, son bien conocidos de la técnica. La secuencia genómica del virus influenza entero puede modificarse según la exposición, por ejemplo según los métodos indicados en la patente US nº 6.951.754, con referencias adicionales.

35 Además, pueden utilizarse técnicas convencionales de biología molecular, microbiología y ADN recombinante comprendidas en los conocimientos de la técnica para modificar una secuencia de ácidos nucleicos codificante de un antígeno tal como se indica en la presente memoria. Dichas técnicas se explican por completo en la literatura. Ver, p.ej., Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; *DNA Cloning: A Practical Approach*, volúmenes I y II (D. N. Glover ed. 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed. 1984); *Nucleic Acid Hybridization* [B. D. Hames & S. J. Higgins eds.(1985)]; *Transcription And Translation* [B. D. Hames y S. J. Higgins, eds. (1984)]; *Animal Cell Culture* [R. I. Freshney, ed. (1986)]; *Immobilized Cells And Enzymes* [IRL Press, (1986)]; B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); F. M. Ausubel et al. (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. 1994).

45 Preferentemente, la presente exposición se refiere además a un vector que comprende cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos tal como se ha indicado anteriormente. En otras palabras, la presente exposición se refiere a un vector que incluye la secuencia codificante de cualquiera de dicha proteína H5 (1) o parte de la misma tal como se ha indicado anteriormente. Preferentemente, dicho vector es un vector de expresión, que permite la expresión de cualquiera de dichas proteínas H5 (1) o parte de las mismas tal como se ha indicado anteriormente. Los vectores según la exposición son aquellos que resultan adecuados para la transfección o infección de células bacterianas, de levadura o animales, in vitro o in vivo.

Los vectores y métodos para preparar y/o utilizar vectores (o recombinantes) para la expresión pueden ser iguales o análogos a los métodos dados a conocer en: patente US nº 4.603.112, nº 4.769.330, nº 5.174.993, nº 5.505.941, nº 5.338.683, nº 5.494.807, nº 4.722.848, nº 5.942.235, nº 5.364.773, nº 5.762.938, nº 5.770.212, nº 5.942.235, nº 382.425, publicaciones de patente PCT nº WO 94/16716, nº WO 96/39491 y nº WO 95/30018, Paoletti, "Applications of pox virus vectors to vaccination: An update," PNAS USA 93: 11349-11353, octubre de 1996, Moss, "Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety", PNAS USA 93: 11341-11348, octubre de 1996, Smith et al., patente US nº 4.745.051, (baculovirus recombinante), Richardson, C.D. (editor), *Methods in Molecular Biology* 39, "Baculovirus Expression Protocols" (1995), Humana Press Inc.), Smith et al., "Production of Human Beta Interferon in Insect Cells Infected with a Baculovirus Expression Vector", *Molecular and Cellular Biology*, Dec., 1983, vol. 3, nº 12, p. 2156-2165; Pennock et al., "Strong and Regulated Expression of Escherichia coli B-Galactosidase in Infect Cells with a Baculovirus vector," *Molecular and Cellular Biology* Mar. 1984, vol. 4, nº 3, páginas 399 a 406; EPA0 370 573, solicitud de patente US nº 920.197, presentada el 16 de octubre, 1986, publicación de patente EP nº 265785, patente US nº 4.769.331 (virus herpes recombinante), Roizman, "The function of herpes simplex virus genes: A primer for genetic engineering of novel vectors," PNAS USA 93:11307-11312, octubre de 1996,

Andreansky et al., "The application of genetically engineered herpes simplex viruses to the treatment of experimental brain tumors", PNAS USA 93: 11313-11318, octubre de 1996, Robertson et al. "Epstein-Barr virus vectors for gene delivery to B lymphocytes", PNAS USA 93: 11334-11340, octubre de 1996, Frolov et al., "Alphavirus-based expression vectors: Strategies and applications," PNAS USA 93: 11371-11377, octubre de 1996, Kitson et al., J. Virol. 65,3068-3075,1991; patentes US nº 5.591.439, nº 5.552.143, documento nºWO 98/00166, allowed solicitudes autorizadas de patente US nº de serie 08/675,556 y nº 08/675,566, ambas presentadas el 3 de julio de 1996 (adenovirus recombinante), Grunhaus et al., "Adenovirus as cloning vectors," Seminars in Virology (vol. 3) p. 237-52, 1992, Ballay et al. EMBO Journal, vol. 4, páginas 3861-65, Graham, Tibtech 8,85-87, abril, 1990, Prevec et al., J. Gen Virol. 70,42434, documento nº PCT WO 91/11525, Felgner et al., J. Biol. Chem. 269,2550-2561, 1994; Science, 259: 1745-49, 1993 t McClements et al., "Immunization with DNA vaccines encoding glycoprotein D or glycoprotein B, alone or in combination, inducen protective immunity in animal models of herpes simplex virus-2 disease", PNAS USA 93: 11414-11420, octubre de 1996 y patentes US nº 5.591.639, nº 5.589.466 y nº 5.580.859, así como el documento nº WO 90/11092, nº WO93/19183, nº WO94/21797, nº WO95/11307 y nº WO95/20660, Tang et al., Nature y Furth et al. Analytical Biochemistry, referentes a vectores de expresión de ADN, entre otros. Ver también el documento nº wo 98/33510; Ju et al., Diabetologia, 41: 736-739, 1998 (sistema de expresión lentivírico); Sanford et al., patente US nº 4.945.050; Fischbachet al. (Intracel), documento nº WO 90/01543; Robinson et al., seminars in Immunology vol. 9, páginas 271 a 283, 1997, (sistemas de vector de ADN); Szoka et al., patente US nº (método de inserción de ADN en células vivas); McCormick et al., patente US nº 5.677.178 (utilización de virus citopáticos), y patente US nº 5.928.913 (vectores para el transporte génico), así como otros documentos citados en la presente memoria.

Un vector vírico, por ejemplo seleccionado de virus herpes porcinos, tales como el virus de la enfermedad de Aujeszky, adenovirus porcino, poxvirus, especialmente virus Vaccinia, virus de viruela aviar, virus de la viruela del canario y virus de la viruela porcina, así como vectores de ADN (plásmidos de ADN), se utiliza ventajosamente en la práctica de la exposición.

#### *Métodos de producir las proteínas H5 (1) según la presente invención.*

La presente exposición proporciona métodos para producir y/o recuperar cantidades elevadas de proteína H5 recombinante, i) al permitir la infección de células susceptibles en cultivo por un vector vírico recombinante que contiene secuencias codificantes de ADN de H5, en las que la proteína H5 es expresada por el vector vírico recombinante, y ii) posteriormente recuperar la proteína H5 a partir del cultivo celular. Cantidades elevadas de proteína H5 se refiere a, aunque sin limitación, más de aproximadamente 20 µg/ml de cultivo celular, preferentemente más de aproximadamente 25 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 30 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 40 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 50 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 60 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 80 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 100 µg/ml, todavía más preferentemente más de aproximadamente 150 µg/ml, lo más preferentemente más de aproximadamente 190 µg/ml.

Preferentemente, la proteína H5 (1) se recupera mediante recolección de las células SF+ enteras (es decir, intactas) que expresan la proteína H5.

Las células preferentes son aquellas susceptibles de infección por un vector vírico recombinante apropiado, que contiene un ADN de H5 y que expresa la proteína H5 (1). Preferentemente, las células son células de insecto, y más preferentemente, incluyen las células de insecto comercializadas bajo la marca comercial células de insecto SF+ (Protein Sciences Corporation, Meriden, CT). Los cultivos celulares preferentes presentan un recuento celular de entre aproximadamente 0,3 y 2,0 x 10<sup>6</sup> células/ml, más preferentemente entre aproximadamente 0,35 y 1,9 x 10<sup>6</sup> células/ml, todavía más preferentemente entre aproximadamente 0,4 y 1,8 x 10<sup>6</sup> células/ml, todavía más preferentemente entre aproximadamente 0,45 y 1,7 x 10<sup>6</sup> células/ml, y lo más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y 1,5 x 10<sup>6</sup> células/ml.

Entre los vectores víricos preferentes se incluyen baculovirus, tales como BaculoGold (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA), en particular con la condición de que las células de producción sean células de insecto. Aunque resulta preferente el sistema de expresión baculovirus, el experto en la materia entenderá que otros sistemas de expresión funcionarán para los fines de la presente exposición, es decir, la expresión de H5 en el sobrenadante de un cultivo celular. Dichos otros sistemas de expresión pueden requerir la utilización de una secuencia de señal para causar la expresión de H5 hacia el medio.

El medio de crecimiento apropiado también será determinable por el experto en la materia, siendo un medio de crecimiento preferente, medio de células de insecto libre de suero, tal como Excell 420 (JRH Biosciences, Inc., Lenexa, KS) y similares.

El vector vírico recombinante que contiene las secuencias de ADN de H5 presenta una multiplicidad de infección (MDI) preferente de entre aproximadamente 0,03 y 1,5, más preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y 1,3, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,09 y 1,1, y lo más preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y 1,0, al utilizarlo para la infección de las células susceptibles. Preferentemente, las MDI mencionadas anteriormente se refieren a un ml de líquido de cultivo celular. Preferentemente, el método indicado en la presente memoria

comprende la infección de  $0,35$  a  $1,9 \times 10^6$  células/ml, todavía más preferentemente de entre aproximadamente  $0,4$  y  $1,8 \times 10^6$  células/ml, todavía más preferentemente de entre aproximadamente  $0,45$  y  $1,7 \times 10^6$  células/ml, y lo más preferentemente de entre aproximadamente  $0,5$  y  $1,5 \times 10^6$  células/ml con un vector vírico recombinante que contiene un ADN de H5 y que expresa la proteína H5 que presenta una MDI (multiplicidad de infección) de entre aproximadamente  $0,03$  y  $1,5$ , más preferentemente de entre aproximadamente  $0,05$  y  $1,3$ , todavía más preferentemente de entre aproximadamente  $0,09$  y  $1,1$ , y lo más preferentemente de entre aproximadamente  $0,1$  y  $1,0$ .

A continuación, se incuban las células infectadas durante un periodo de hasta diez días, más preferentemente de entre aproximadamente dos días y aproximadamente diez días, todavía más preferentemente de entre aproximadamente cuatro días y aproximadamente nueve días, y lo más preferentemente de entre aproximadamente cinco días y aproximadamente ocho días. Entre las condiciones de incubación preferentes se incluyen una temperatura de entre aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$  y  $32^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente de entre aproximadamente  $24^{\circ}\text{C}$  y  $30^{\circ}\text{C}$ , todavía más preferentemente de entre aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$  y  $29^{\circ}\text{C}$ , todavía más preferentemente de entre aproximadamente  $26^{\circ}\text{C}$  y  $28^{\circ}\text{C}$ , y lo más preferentemente de aproximadamente  $27^{\circ}\text{C}$ . Preferentemente, las células SF+ se observan tras la inoculación para cambios inducidos por baculovirus característicos. Dicha observación puede incluir la monitorización de las tendencias de densidad celular y la reducción de la viabilidad durante el periodo post-infección. Se encontró que el título vírico máximo se observaba 3 a 5 días después de la infección y el pico de expresión de la proteína H5 en las células se obtenía entre los días 5 y 8, y/o al reducir la viabilidad celular a menos de  $10\%$ .

De esta manera, un aspecto de la presente exposición proporciona un método para producir y/o recuperar proteína H5 recombinante, preferentemente en cantidades indicadas anteriormente, al i) permitir la infección de un número de células susceptibles (ver anteriormente) en cultivo por un vector vírico recombinante con una MDI definida anteriormente, ii) expresar la proteína H5 con el vector vírico recombinante, y iii) recuperar después la proteína H5 a partir de las células obtenidas entre los días 5 y 8 después de la infección y/o la viabilidad celular se reduce a menos de  $10\%$ . Preferentemente, el vector vírico recombinante es un baculovirus recombinante que contiene secuencias de ADN de H5 y las células son células SF+. Adicionalmente, resulta preferente que el cultivo se examine periódicamente para evidencia macroscópica y microscópica de contaminación o de cambios atípicos de la morfología celular durante el periodo posterior a la infección. Cualquier cultivo que muestre cualquier contaminación debe desecharse.

Para la recuperación de proteína H5 (1) que se utilizará en una composición inmunogénica o inmunitaria, tal como una vacuna, la inclusión de una etapa de inactivación resulta preferente para inactivar el vector vírico.

Una "composición inmunogénica o inmunitaria" se refiere a una composición de materia que comprende por lo menos un antígeno que induce una respuesta inmunitaria en el huésped de una respuesta inmunitaria celular y/o mediada por anticuerpos frente a la composición o vacuna de interés. Habitualmente, una "respuesta inmunitaria" incluye, aunque sin limitación, uno o más de los efectos siguientes: la producción o activación de anticuerpos, células B, células T ayudantes, células T supresoras y/o células T citotóxicas, y/o células T gamma-delta, dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Preferentemente, el huésped mostrará una respuesta inmunitaria terapéutica o protectora de manera que la resistencia a una nueva infección se incrementará y/o se reducirá la severidad clínica de la enfermedad. Dicha protección se manifestará en una reducción o falta de los síntomas normalmente manifestados por un huésped infectado, un tiempo de recuperación más rápido y/o un título vírico reducido en el huésped infectado.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "vacuna" se refiere al término utilizado por el experto en la materia. Más particularmente, "vacuna" se refiere a una composición inmunogénica que, administrada en un animal que la necesita, resulta en una reducción de la incidencia o severidad de los signos clínicos de la infección de influenza hasta e incluyendo la prevención completa de tales signos clínicos. Preferentemente, la reducción de incidencia o severidad es de por lo menos  $10\%$ , más preferentemente de por lo menos  $20\%$ , todavía más preferentemente de por lo menos  $30\%$ , todavía más preferentemente de por lo menos  $40\%$ , más preferentemente de por lo menos  $50\%$ , todavía más preferentemente de por lo menos  $60\%$ , todavía más preferentemente de por lo menos  $70\%$ , más preferentemente de por lo menos  $80\%$ , todavía más preferentemente de por lo menos  $90\%$ , todavía más preferentemente de por lo menos  $95\%$ , y lo más preferentemente de  $100\%$ , en comparación con un animal o grupo de animales que no han recibido la composición de la presente exposición, pero que han sido expuestos a niveles infecciosos de virus influenza que normalmente resultarían en la infección de influenza, resultando en la manifestación de signos clínicos.

De esta manera, la presente exposición se refiere además a un método para producir y/o recuperar proteína H5 recombinante, preferentemente en cantidades indicadas anteriormente, al i) permitir la infección de un número de células susceptibles (ver anteriormente) en cultivo por un vector vírico recombinante con una MDI definida anteriormente, ii) expresar la proteína H5 con el vector vírico recombinante, y iii) recuperar la proteína H5 expresada en las células obtenidas entre los días 5 y 8 después de la infección y/o la viabilidad celular se reduce a menos de  $10\%$ , y iv) inactivar el vector vírico recombinante.

Preferentemente, dicha inactivación se lleva a cabo inmediatamente antes o inmediatamente después de la etapa de filtración, siendo después de la etapa de filtración el tiempo preferente para la inactivación. Puede utilizarse cualquier método convencional de inactivación para los fines de la presente invención. De esta manera, la inactivación puede

llevarse a cabo mediante tratamientos químicos y/o físicos. En formas preferentes, se determina el volumen de líquidos recolectados y la temperatura se lleva a un valor entre aproximadamente 32°C y 42°C, más preferentemente entre aproximadamente 34°C y 40°C, y lo más preferentemente entre aproximadamente 35°C y 39°C. Entre los métodos de inactivación preferentes se incluyen la adición de etilenimina binaria (EIB) ciclizada, preferentemente en una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mM, preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 mM, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 mM, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 mM, lo más preferentemente de aproximadamente 5 mM. Por ejemplo, la inactivación incluye la adición de una solución de hidrobromuro de 2-bromoetilenamina, preferentemente de aproximadamente 0,4 M, que se ha ciclizado a etilenimina binaria (EIB) 0,2 M en NaOH 0,3 N, a los líquidos para proporcionar una concentración final de aproximadamente 5 mM de EIB. Preferentemente, a continuación, se agitan los líquidos continuamente durante 72 a 96 horas y los líquidos recolectados inactivados pueden almacenarse congelados a -40°C o menos o entre aproximadamente 1°C y 7°C. Tras completar la inactivación, se añade una solución de tiosulfato sódico, preferentemente 1,0 M, para neutralizar cualquier EIB residual. Preferentemente, el tiosulfato sódico se añade en cantidad equivalente al EIB añadido anteriormente para la inactivación. Por ejemplo, en el caso de que se añada EIB hasta una concentración final de 5 mM, se añade una solución 1,0 M de tiosulfato sódico para proporcionar una concentración mínima final de 5 mM para neutralizar cualquier EIB residual.

De esta manera, un aspecto adicional de la presente exposición se refiere a un método para producir proteína H5 recombinante, preferentemente en cantidades indicadas anteriormente, al i) permitir la infección de un número de células susceptibles (ver anteriormente) en cultivo por un vector vírico recombinante con una MDI definida anteriormente, ii) expresar la proteína H5 con el vector vírico recombinante, y iii) recuperar la proteína H5 expresada en las células obtenidas entre los días 5 y 8 después de la infección y/o la viabilidad celular se reduce a menos de 10%, y iv) inactivar el vector vírico recombinante. Preferentemente, el vector vírico recombinante es un baculovirus que contiene secuencias de ADN de H5 y las células son células SF+. Las etapas de inactivación preferentes son las indicadas anteriormente. Preferentemente, la inactivación se lleva a cabo entre aproximadamente 35°C y 39°C y en presencia de EIB 2 a 8 mM, todavía más preferentemente en presencia de EIB aproximadamente 5 mM.

Según un aspecto adicional de la presente exposición, el método descrito anteriormente incluye además una etapa de neutralización después de la etapa iv). Dicha etapa v) comprende añadir una cantidad equivalente de un agente que neutralice el agente de inactivación dentro de la solución. Preferentemente, en el caso de que el agente de inactivación sea EIB, resulta preferente la adición de tiosulfato sódico hasta una cantidad equivalente. De esta manera, según un aspecto adicional, la etapa v) comprende añadir una solución de tiosulfato sódico hasta una concentración final de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mM, preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 mM, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 mM, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 mM, lo más preferentemente de aproximadamente 5 mM, en el caso de que el agente de inactivación sea EIB.

En formas preferentes y especialmente en formas que utilizan la proteína H5 recombinante en una composición inmunogénica, tal como una vacuna, cada lote de proteína H5 recolectada se somete a ensayo para la inactivación mediante pase por células de insecto susceptibles de baculovirus dependientes de anclaje, tales como células Sf9. En una forma preferente de estos ensayos, se inoculan 150 cm<sup>2</sup> de una monocapa apropiada de cultivo celular con 1,0 ml de líquidos de H5 inactivados y se mantienen a 25°C a 29°C durante 14 días con por lo menos dos pases. Al final del periodo de mantenimiento, se examinan las monocapas celulares para el efecto citopatogénico (ECP) típico del baculovirus de H5. Preferentemente, también se utilizan controles víricos positivos. Dichos controles consisten en un cultivo de células Sf9 inoculadas con un baculovirus de H5 de referencia no inactivado y un matraz de células Sf9 que se mantienen no inoculadas. Tras la incubación y pase, la ausencia de células infectadas por virus en los líquidos víricos tratados con EIB constituiría una prueba satisfactoria de inactivación. Las células de control inoculadas con el virus de referencia deberían mostrar un ECP típico de baculovirus de H5 y el matraz no inoculado no debería mostrar ninguna prueba de ECP de baculovirus de H5. Alternativamente, al final del periodo de mantenimiento, podrían recogerse las muestras de sobrenadante e inocularse sobre una placa de 96 pocillos de Sf9, que ha sido cargada con células Sf9, y después mantenerse a 25°C a 29°C durante 5 a 6 días. A continuación, se fija la placa y se tiñe con un anticuerpo anti-H5 conjugado con FITC o cualquier anticuerpo marcado dirigido contra proteínas específicas de baculovirus (es decir, gp64). La ausencia de ECP, expresión de H5 o expresión de proteínas específicas de baculovirus (es decir, gp64) en los líquidos víricos tratados con EIB constituye una prueba de inactivación satisfactoria. Las células de control inoculadas con el virus de referencia deberían mostrar un ECP y actividad de IFA típicos y el matraz no inoculado no debería mostrar ninguna prueba de CP de baculovirus de H5 ni actividad de IFA.

De esta manera, un aspecto adicional indicado en la presente memoria, se refiere a una prueba de inactivación para determinar la efectividad de la inactivación del vector vírico recombinante que expresa la proteína H5 (1), que comprende las etapas: i) poner en contacto por lo menos una parte del líquido de cultivo que contiene el vector vírico recombinante con un agente inactivador, preferentemente tal como se ha indicado anteriormente, ii) añadir un agente de neutralización para neutralizar el agente de inactivación, preferentemente tal como se ha indicado anteriormente, y iii) determinar la infectividad residual mediante los ensayos indicados anteriormente.

Tras la inactivación, la cantidad relativa de proteína H5 recombinante en una muestra puede determinarse de varias

maneras. Entre los métodos preferentes de cuantificación se incluyen densitometría en SDS-PAGE, ELISA y estudios de vacunación animal que se correlacionan con cantidades conocidas de vacuna con resultados clínicos (serología, etc.). Al utilizar SDS-PAGE para la cuantificación, el material de muestra que contiene una cantidad desconocida de proteína H5 recombinante se hace migrar en un gel, junto con muestras que contienen diferentes cantidades conocidas de proteína H5 recombinante. A continuación, puede producirse una curva estándar basándose en las muestras conocidas y puede determinarse la cantidad de H5 recombinante en la muestra desconocida mediante comparación con dicha curva patrón. Debido a que los ELISA se reconocen generalmente como el estándar de la industria para la cuantificación de antígenos, resultan preferentes para la cuantificación.

10 *Vacunas que comprenden proteínas H5 (1) o moléculas de ácidos nucleicos o vectores codificantes de los mismos*

Se da a conocer una combinación de:

- 15 (a) la proteína H5 (1) indicada en la presente memoria  
y  
(b) un virus inactivado de la enfermedad de Newcastle para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 de un clado diferente, en particular para la utilización en cualquier método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria.

20 Dicha combinación también se denomina "la combinación indicada en la presente memoria" a continuación en la presente memoria.

25 Según la exposición se entiende que la combinación indicada en la presente memoria se encuentra preferentemente incluida en una vacuna de combinación multivalente o la combinación indicada en la presente memoria en particular se refiere a una vacunación combinada, más particularmente a la administración de la proteína H5 (1) indicada en la presente memoria y del virus inactivado de enfermedad de Newcastle en un máximo de 24 horas en un animal, en particular aves, por seres humanos que lo necesitan.

30 Preferentemente, el virus inactivado de enfermedad de Newcastle es un virión completo inactivado de enfermedad de Newcastle.

35 Preferentemente, el virus inactivado de enfermedad de Newcastle es un virus inactivado de enfermedad de Newcastle obtenido mediante inactivación de un virus de enfermedad de Newcastle que comprende un polinucleótido de ARN que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 70%, preferentemente por lo menos 80%, más preferentemente por lo menos 90%, todavía más preferentemente por lo menos 95% o en particular 100% con una copia de ARN del polinucleótido indicado en la SEC ID nº 51 (secuencia de ADNc del virus de cepa LaSota), que ha sido inactivado.

40 En particular, el virus inactivado de enfermedad de Newcastle es un virus inactivado de cepa LaSota de enfermedad de Newcastle.

45 Preferentemente, el virus inactivado de enfermedad de Newcastle es un virus de enfermedad de Newcastle que ha sido inactivado con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en formaldehído etilénimina binaria (EIB), beta-propio-lactona (BPL) y combinaciones de los mismos.

50 La cantidad de virus inactivado de enfermedad de Newcastle en la combinación indicada en la presente memoria es preferentemente de  $10^2$  a  $10^{10}$  equivalentes de dosis infecciosas de huevo (EID50), preferentemente de entre  $10^6$  y  $10^9$  EID50, en particular preferentemente de entre  $10^7$  y  $10^9$  EID50. La cantidad de proteína H5 (1) en la combinación indicada en la presente memoria es preferentemente la misma que la mencionada posteriormente en la presente memoria.

55 La cantidad de proteína H5 (1) según la exposición es preferentemente de entre 10 y 1000 unidades de hemaglutinación (UHA) por dosis, más preferentemente de entre 50 y 950 UHA por dosis, todavía más preferentemente de entre 100 y 900 UHA por dosis, todavía más preferentemente de entre 200 y 800 UHA por dosis, todavía más preferentemente de entre 300 y 700 UHA pro dosis, todavía más preferentemente de entre 300 y 500 UHA por dosis.

60 Según un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a vacunas o composiciones farmacéuticas en general, que comprende:

- 65 i. una o más de las proteínas H5 (1) indicadas en la presente memoria o la combinación indicada en la presente memoria,  
ii. una o más de las moléculas de ácidos nucleicos indicadas en la presente memoria, codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1), y/o

iii. uno o más de los vectores indicados en la presente memoria, incluyendo cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos y codificante de cualquiera de dichas proteínas H5 (1) tal como se indica en la presente memoria, y

iv. Un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "composición farmacéutica", "composición farmacéutica/de vacuna" tal como se indica en la presente memoria, incluye, aunque sin limitación, vacunas para la reducción o prevención de una infección o a una composición de materia para el tratamiento y reducción de una infección.

La preparación de vacunas a base de ácidos nucleicos, preferentemente vacunas de ADNc, codificantes para hemaglutinina de influenza, se describe en, por ejemplo, Deck et al, Vaccine 1997; 15(1):71-78; Ulmer et al., Science 1993; 259:1745-1749; Ulmer et al., Vaccine 1994;12(16):1541-1544. Cualquiera de dichos métodos puede utilizarse para la producción de vacunas a base de ácidos nucleicos, preferentemente vacunas de ADNc, codificantes de una proteína H5 de influenza tal como se indica en la presente memoria.

Además, puede producirse una vacuna, que comprende proteína H5 (1) o partes de la misma tal como se indica en la presente memoria, mediante enfoques convencionales, p.ej., mediante técnicas de expresión recombinante o mediante purificación bioquímica y técnicas de separación. Las técnicas de expresión recombinante, incluyendo la expresión en células de insecto, son bien conocidas de la técnica y se describen en, por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; DNA Cloning: A Practical Approach, volúmenes I y II (D. N. Glover ed. 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed. 1984); Nucleic Acid Hybridization [B. D. Hames & S. J. Higgins eds.(1985)]; Transcription And Translation [B. D. Hames y S. J. Higgins, eds. (1984)]; Animal Cell Culture [R. I. Freshney, ed. (1986)]; Immobilized Cells And Enzymes [IRL Press, (1986)]; B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); F. M. Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. 1994). Son ejemplos adicionales de sistemas de expresión recombinante bien establecidos, sistemas de expresión bacteriana tales como *E. coli* o *B. subtilis*, sistemas de expresión basados en levaduras, tales como *S. cerevisiae* o *S. pombe*, o sistemas de expresión de células de mamífero, tales como los sistemas de expresión basados en BHK, CHO y/o NS0. Dichos sistemas son bien conocidos de la técnica y se encuentran generalmente disponibles de, p.ej., Clontech Laboratories Inc., 4030 Fabian Way, Palo Alto, California 94303-4607, EE.UU. Se describen estrategias de expresión adicionales en, por ejemplo, Lüschoff et al., Vaccine, nº 19, páginas 4249 a 4259, 2001, o Veit et al., PNAS vol. 103, páginas 8197 a 8202, 2006. Además, los sistemas de virus adenoasociado recombinante están bien establecidos y se describen en, por ejemplo, la patente US nº 5.436.146 o documento nº WO200203872 con referencias adicionales. Además, los sistemas de expresión basados en virus vaccinia (viruela), por ejemplo tal como se indican en la patente US nº 6.265.183, con referencias adicionales, también se encuentran bien establecidos y resultan adecuados para producir uno o más antígenos recombinantes, una o más composiciones antígenos, utilizadas según la exposición. Los sistemas de expresión adecuados adicionales utilizan virus popova recombinantes, tales como SV40, virus de la viruela aviar, virus de la pseudorrabia y retrovirus.

Las composiciones farmacéuticas/de vacuna relevantes tal como se indican en la presente memoria, pueden comprender además virus inactivado que comprenden proteína H5 (1) tal como se indica en la presente memoria, una versión apatogénica de un virus vivo que comprende proteína H5 (1) tal como se indica en la presente memoria, preparación y/o fragmentos de un virus, en el que dicha preparación y/o fragmento comprende la proteína H5 (1) tal como se indica en la presente memoria.

El experto en la materia conoce componentes adicionales que pueden estar comprendidos en dichas composiciones/vacunas junto con antígeno (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publ., Easton, 1990). El experto puede utilizar soluciones estériles fisiológicamente aceptables inyectables conocidas. Para la preparación de una solución lista para utilizar, se encuentran fácilmente disponibles una solución lista para utilizar, soluciones isotónicas acuosas, tales como, p.ej., solución salina o soluciones de proteínas plasmáticas correspondientes. La composición/vacuna farmacéutica puede encontrarse presentes en forma de liofilizados o preparaciones secas, que pueden reconstituirse con una solución inyectable conocida directamente antes de la utilización bajo condiciones estériles, p.ej., en forma de un kit de partes.

Además, las composiciones farmacéuticas/de vacuna de la presente exposición pueden incluir uno o más portadores veterinariamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente memoria, un "portador veterinariamente aceptable" incluye, aunque sin limitarse a ninguno en particular ni a ninguno en general, medios de dispersión, recubrimientos, adyuvantes, agentes estabilizadores, diluyentes, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes de retardo de la adsorción y similares.

Los diluyentes pueden incluir agua, solución salina, dextrosa, etanol, glicerol y similares. Entre los agentes isotónicos pueden incluirse cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, entre otros. Entre los estabilizantes se incluyen albúmina y sales alcalinas de ácido etilendiamintetraacético, entre otros.

Un conservante tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un agente activo antimicrobiológico, tal como, por ejemplo, gentamicina, mertiolato y similares. En particular, la adición de un conservante resulta más preferente para la preparación de una composición multidosis. Se añaden dichos agentes activos antimicrobiológicos en

concentraciones eficaces para evitar en la composición de interés cualquier contaminación microbiológica o para la inhibición de cualquiera crecimiento microbiológico en la composición de interés.

5 "Adyuvantes", tal como se utiliza en la presente memoria, puede incluir hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio, saponinas, p.ej., Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL), emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua-en-aceite-en-agua.

10 La emulsión puede estar basada en particular en aceite de parafina líquida ligera (de tipo Farmacopea europea), aceite de isoprenoide, tal como escualano o escualeno; aceite que resulta de la oligomerización de alquenos, en particular de isobuteno o deceno; ésteres de ácidos o de alcoholes que contienen un grupo alquilo lineal, más particularmente aceites vegetales, oleato de etilo, di(caprilato/caprato) de propilenglicol, tri-(caprilato/caprato) de glicerilo o dioleato de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos o alcoholes ramificados, en particular ésteres de ácido isoesteárico. El aceite se utiliza en combinación con emulsionantes para formar la emulsión. Los emulsionantes preferentemente son surfactantes no iónicos, en particular ésteres de sorbitán, de manida (p.ej., oleato de anhidromanitol), de glicol, de poliglicerol, de propilenglicol y de ácido oleico, isoesteárico, ricinoleico o hidroxiesteárico, los cuales están opcionalmente etoxilados, y bloques de copolímero de polioxipropileno-polioxietileno, en particular los productos Pluronic, especialmente L121. Ver Hunter et al., *The Theory and Practical Application of Adjuvants* (Ed. Stewart-Tull, D. E. S.). John Wiley and Sons, NY, páginas 51 a 94, 1995 y Todd et al., *Vaccine* 15:564-570, 1997. Son ejemplos de emulsiones de aceite-en-agua adecuadas, adyuvantes a base de Emulsigen, tales como EMULSIGEN®, EMULSIGEN-D®, EMULSIGEN-P®, EMULSIGEN-75® (MVP Laboratories, Inc. Omaha, NE, EE.UU.). Inesperadamente se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas/de vacuna que comprenden proteína H5, preferentemente proteína H5 recombinante tal como se indica en la presente memoria, se ha añadido adyuvante eficazmente con emulsiones de aceite-en-agua, preferentemente con dichos adyuvantes a base de Emulsigen, más preferentemente con EMULSIGEN® y EMULSIGEN-D®.

25 Además, resulta posible utilizar la emulsión SPT indicada en la página 147 de "Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach", editado por M. Powell y M. Newman, Plenum Press, 1995, y la emulsión MF59, indicada en la página 183 de la misma obra.

30 Un caso adicional de adyuvante es un compuesto seleccionado de los polímeros de ácido acrílico o metacrílico y los copolímeros de anhídrido maleico y derivado alquenilo. Son compuestos adyuvantes ventajosos, los polímeros de ácido acrílico o metacrílico que están entrecruzados, especialmente con éteres de polialquenilo de azúcares o polialcoholes. Estos compuestos se conocen por el término carbómero (Pharmeuropa vol. 8, nº 2, junio de 1996). El experto en la materia también puede referirse a la patente US nº 2.909.462, que describe dichos polímeros acrílicos entrecruzados con un compuesto polihidroxilado que presenta por lo menos 3 grupos hidroxilo, preferentemente no más de 8, sustituyendo los átomos de hidrógeno de por lo menos tres hidroxilos por radicales alifáticos insaturados que presentan por lo menos 2 átomos de carbono. Los radicales preferentes son los que contienen entre 2 y 4 átomos de carbono, p.ej., vinilos, alilos y otros grupos etilénicamente insaturados. Los radicales insaturados pueden ellos mismos contener otros sustituyentes, tales como metilo. Los productos comercializados bajo el nombre Carbopol (BF Goodrich, Ohio, EE.UU.) resultan particularmente apropiados. Se encuentran entrecruzados con una alilsacarosa o con alilpentaeritritol. Entre ellos, pueden mencionarse Carbopol 974P, 934P y 971P. Resulta más preferente la utilización de Carbopol 971P. Entre los copolímeros de anhídrido maleico y derivado alquenilo, los copolímeros EMA (Monsanto), que son copolímeros de anhídrido maleico y etileno. La disolución de dichos polímeros en agua conduce a una solución ácida que se neutralizará, preferentemente a pH fisiológico, con el fin de proporcionar la solución adyuvante en la que se incorporará la composición inmunogénica, inmunitaria o vacuna misma.

50 Entre los adyuvantes adecuados adicionales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el sistema de adyuvante RIBI (Ribi Inc.), copolímero en bloque (CytRx, Atlanta, GA), SAF-M (Chiron, Emeryville, CA), monofosforil-lípido A, adyuvante Avridina lípido-amina, enterotoxina termolábil de *E. coli* (recombinante o de otro tipo), toxina del cólera o dipéptido muramilo, entre muchos otros.

55 Preferentemente, el adyuvante se añade en una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 100 mg por dosis. Todavía más preferentemente, el adyuvante se añade en una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg por dosis. Todavía más preferentemente, el adyuvante se añade en una cantidad de entre aproximadamente 500 µg y aproximadamente 5 mg por dosis. Todavía más preferentemente, el adyuvante se añade en una cantidad de entre aproximadamente 750 µg y aproximadamente 2,5 mg por dosis. Más preferentemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 1 mg por dosis.

60 Las composiciones farmacéuticas/de vacuna pueden incluir además uno o más agentes inmunomoduladores, tales como, p.ej., interleuquinas, interferones u otras citoquinas. Las composiciones farmacéuticas/de vacuna pueden incluir además gentamicina y mertiolato. Aunque las cantidades y concentraciones de adyuvantes y aditivos útiles en el contexto de la presente invención pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia, la presente exposición contempla composiciones que comprenden entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 2000 µg de adyuvante y preferentemente aproximadamente 250 µg/1 ml de dosis de la composición de vacuna. Preferentemente, 65 la presente exposición contempla composiciones de vacuna que comprenden entre aproximadamente 1 µg/ml y

aproximadamente 60 µg/ml de antibióticos, y más preferentemente menos de aproximadamente 30 µg/ml de antibióticos.

La presente exposición se refiere además a una composición farmacéutica/de vacuna que comprende:

- i una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las proteínas H5 de virus influenza tal como se indica en la presente memoria, en la que la proteína H5 que presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona ejemplarmente en la SEC ID nº 2 y en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5, se inserta una segunda lisina (K+), y
- ii. adyuvantes farmacéuticamente aceptables tal como se ha indicado anteriormente.

Preferentemente, el adyuvante se selecciona del grupo que consiste en:

- a) EMULSIGEN®, una emulsión de aceite-en-agua (o/w, por sus siglas en inglés);
- b) EMULSIGEN-D®, una emulsión de aceite-en-agua (o/w) con bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA),
- c) un Polygen, un copolímero,
- d) EMULSIGEN-P®, una emulsión de aceite-en-agua (o/w) con un inmunoestimulante propietario,
- e) Carbigen es un polímero entrecruzado,
- f) EMULSIGEN-75®, un doble adyuvante que comprende una emulsión de aceite-en-agua (o/w) con un polímero entrecruzado,
- g) ISA 70 es una emulsión de agua-en-aceite (w/o).

Lo más preferentemente, los adyuvantes son una emulsión de aceite-en-agua, tal como un adyuvante a base de Emulsigen seleccionado del grupo que consiste en EMULSIGEN®, EMULSIGEN-D®, EMULSIGEN-P®, EMULSIGEN-75®, EMULSIGEN® y EMULSIGEN-P®. Lo más preferentemente, se utiliza EMULSIGEN® y EMULSIGEN-P® en la formulación de la presente exposición.

Según un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas/de vacuna tal como se dan a conocer en la presente memoria comprenden uno o más antígenos. Preferentemente, dicho antígeno adicional es un antígeno de un patógeno aviar o de mamífero. Preferentemente, dicho antígeno adicional es un antígeno de influenza adicional, tal como hemaglutinina H5, H7, H9 o cualquier otra hemaglutinina de virus influenza, en la que H5 es preferentemente una proteína H5 de un virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en particular de un virus H5N1 de origen norteafricano, tal como la proteína H5 (2) indicada en la presente memoria. El antígeno o antígenos adicionales pueden añadirse en una forma purificada, como parte de una preparación antigénica, en la forma de un microorganismo muerto o en la forma de un microorganismo vivo modificado.

El término "antígeno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere, aunque sin limitación, a péptidos, polipéptidos, glucopéptidos o polisacáridos que son capaces de interactuar específicamente con una molécula de reconocimiento de antígeno del sistema inmunitario, tal como una inmunoglobulina (anticuerpo) o receptor de antígeno de células T con el fin de inducir, activar o estimular una respuesta inmunitaria dirigida contra dicho antígeno en un huésped en el que se administra dicho antígeno. El término "antígeno" se refiere además a moléculas de ácidos nucleicos, preferentemente moléculas de ADN o ARN, cada una de las cuales codifica para y expresa un péptido, polipéptido o glucopéptido que es capaz de interactuar específicamente con una molécula de reconocimiento de antígeno del sistema inmunitario, tal como una inmunoglobulina (anticuerpo) o receptor de antígeno de células T con el fin de inducir, activar o estimular una respuesta inmunitaria contra el antígeno que está codificado por la molécula de ácido nucleico. El antígeno utilizado para la preparación de la composición farmacéutica que se utiliza según la exposición es un microorganismo o una parte antigénica y/o preparación de dicho microorganismo. En este aspecto, el término "inmunización", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a, aunque sin limitación, cualquier causa o potenciación de una respuesta inmunitaria. La expresión "respuesta inmunitaria" ya se ha descrito anteriormente.

Las estrategias de administración de las vacunas de influenza son bien conocidas de la técnica. Las estrategias de vacunación mucosal para vacunas de virus inactivados y de virus atenuados se encuentran contempladas. Aunque las mucosas pueden ser la diana para la administración local de una vacuna, se han utilizado diversas estrategias para administrar proteínas inmunogénicas en las mucosas.

Preferentemente, la vacuna puede administrarse en una mezcla con, o como conjugado o proteína de fusión química con, toxina del cólera, tal como toxina B del cólera o una quimera de toxina A/B del cólera (Hajishengallis, J Immunol., 154:4322-32, 1995; Jobling and Holmes, Infect. Immun., 60:4915-24, 1992). Las vacunas mucosales basadas en la utilización de la subunidad B de la toxina del cólera han sido descritas (Lebens y Holmgren, Dev. Biol. Stand. 82:215-27, 1994). Preferentemente, puede prepararse una mezcla con enterotoxina termolábil (TL) para la vacunación mucosal.

Entre otras estrategias de inmunización mucosal se incluyen el encapsulado del virus en microcápsulas (patentes US nº 5.075.109, nº 5.820.883 y nº 5.853.763) y la utilización de un portador membranoso inmunopotenciador (documento

n° WO 98/0558). La inmunogenicidad de los inmunógenos administrados por vía oral puede potenciarse mediante la utilización de glóbulos rojos (rbc) o fantasmas de rbc (patente US n° 5.643.577) o mediante la utilización de antígeno de lengua azul (patente US n° 5.690.938).

5 Según otro aspecto, la presente exposición se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica/de vacuna tal como se ha indicado anteriormente, preferentemente un método para producir una vacuna que comprende una proteína H5 expresada por baculovirus recombinante tal como se ha indicado anteriormente. Generalmente, dicho método incluye las etapas de transfectar un constructo en un virus, en el que el constructo comprende: i) ADNc de H5 recombinante tal como se indica en la presente memoria, ii) infectar células en medio de cultivo con el virus transfectado, iii) causar que el virus exprese la proteína H5 recombinante tal como se indica en la presente memoria, iv) recuperar la proteína H5 expresada a partir del cultivo, v) y preparar la composición mediante la mezcla de la proteína H5 expresada con un adyuvante adecuado y/o otro portador farmacéuticamente aceptable.

15 Los adyuvantes preferentes son los indicados anteriormente. De esta manera, según un aspecto adicional, el método de preparación de una composición antigénica, tal como, por ejemplo, una vacuna, para inducir una respuesta inmunitaria contra infecciones de influenza comprende: i) preparar y recuperar proteína H5, y ii) mezclar lo anterior con adyuvantes adecuados.

20 Además, la composición de vacuna de la presente exposición puede incluir además diluyentes, agentes isotónicos, estabilizadores y/o conservantes. Entre los diluyentes pueden incluirse agua, solución salina, dextrosa, etanol, glicerol y similares. Entre los agentes isotónicos pueden incluirse sales inorgánicas u orgánicas, p.ej., cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, sacáridos, trehalosa, manitol y sacarosa, entre otros. Entre los estabilizantes se incluyen albúmina y sales alcalinas de ácido etilendiamin-tetraacético, entre otros. Los adyuvantes adecuados son los indicados anteriormente.

25 *Utilización medicinal de cualquiera de dichas proteínas H5 (1), moléculas de ácidos nucleicos, vectores, vacunas y combinaciones indicadas en la presente memoria.*

30 Las proteínas H5 (1) tal como se dan a conocer en la presente memoria, las moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1), los vectores que comprenden cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1) tal como se indican en la presente memoria, y cualquier composición farmacéutica/de vacuna que comprende cualquiera de dichas proteínas H5 (1), moléculas de ácidos nucleicos o vectores o la combinación indicada en la presente memoria pueden utilizarse como una medicina, preferentemente para el tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por virus influenza, lo más preferentemente por virus influenza A. Las proteínas H5 (1) tal como se dan a conocer en la presente memoria, las moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5, los vectores que comprenden cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1) tal como se indican en la presente memoria, y cualquier composición farmacéutica/de vacuna que comprende cualquiera de dichas proteínas H5 (1), moléculas de ácidos nucleicos o vectores, tal como se indican en la presente memoria, o la combinación indicada en la presente memoria pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de seres humanos, así como en medicina veterinaria. Al utilizarse en medicina veterinaria, el tratamiento de aves, preferentemente pájaros, pollos, patos, pavos y similares, así como mamíferos, preferentemente cerdos, vacas, caballos, focas, camellos, perros, gatos, hámsters, ratones y similares, resulta preferente.

45 En términos de la presente invención, "profilaxis" se refiere a la reducción de la incidencia o severidad de los signos clínicos de la infección por influenza hasta e incluyendo la prevención completa de dichos signos clínicos. Preferentemente, la reducción de incidencia o severidad es de por lo menos 10%, más preferentemente de por lo menos 20%, todavía más preferentemente de por lo menos 30%, todavía más preferentemente de por lo menos 40%, más preferentemente de por lo menos 50%, todavía más preferentemente de por lo menos 60%, todavía más preferentemente de por lo menos 70%, más preferentemente de por lo menos 80%, todavía más preferentemente de por lo menos 90%, todavía más preferentemente de por lo menos 95%, y lo más preferentemente de 100%, en comparación con un animal o grupo de animales que no ha recibido las composiciones de la presente exposición, pero que han sido expuestos a niveles infecciosos de virus influenza que normalmente resultarían en la infección de influenza, resultando en la manifestación de signos clínicos.

55 De esta manera, según otro aspecto, la presente exposición se refiere a la utilización de proteínas H5 (1) tal como se dan a conocer en la presente memoria, las moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1), comprendiendo los vectores cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1) tal como se indican en la presente memoria, y cualesquiera composiciones farmacéuticas/de vacuna que comprende cualquiera de dichas proteínas H5 (1), moléculas de ácidos nucleicos o vectores, tal como se indican en la presente memoria, o la combinación indicada en la presente memoria, pueden utilizarse como una medicina, preferentemente como una medicina para seres humanos y/o como una medicina veterinaria, preferentemente para aves, en particular para pollos.

65 Además, las proteínas H5 (1) tal como se dan a conocer en la presente memoria, las moléculas de ácidos nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1), los vectores que comprenden dichas moléculas de ácidos

nucleicos codificantes de cualquiera de dichas proteínas H5 (1), tal como se indica en la presente memoria, o la combinación indicada en la presente memoria, pueden utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica, tal como se indica en la presente memoria, preferentemente de una vacunación de una sola inyección o una vacuna de una dosis, para la profilaxis o el tratamiento de infecciones causadas por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria. Tal como se ha indicado anteriormente, dichas composiciones farmacéuticas/composiciones de vacuna pueden utilizarse para el tratamiento y/o la profilaxis de seres humanos, así como para el tratamiento y/o la profilaxis de animales, tales como aves, preferentemente pájaros, pollos, patos, pavos y similares, así como mamíferos, preferentemente cerdos, vacas, caballos, focas, camellos, perros, gatos, hámsters, ratones y similares.

Según un aspecto adicional, la presente exposición se refiere además a un método para el tratamiento o la profilaxis de infecciones por virus influenza causadas por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en las que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína H5 (1) tal como se indica en la presente memoria o de la combinación indicada en la presente memoria, en un sujeto que requiere de dicho tratamiento. Además, la presente exposición se refiere además a un método para el tratamiento o la profilaxis de infecciones por virus influenza causadas por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en las que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier molécula de ácidos nucleicos o vector de H5 tal como se indica en la presente memoria, que codifica cualquier proteína H5 (1) tal como se indica en la presente memoria, en un sujeto que requiere de dicho tratamiento. Además, la presente exposición se refiere además a un método para el tratamiento o la profilaxis de infecciones por virus influenza causadas por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en las que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la vacuna que comprende cualquiera de dichas proteínas H5 (1), moléculas de ácidos nucleicos o vectores, tal como se indica en la presente memoria, en un sujeto que requiere de dicho tratamiento. El sujeto que lo requiere puede ser un ser humano, así como un animal, preferentemente un ave, todavía más preferentemente pájaro, pollo, pato, pavo o un mamífero, preferentemente cerdo, vaca, caballo, foca, camello, perro, gato, hámster, ratón y similares.

Preferentemente, la administración, tal como se indica en la presente memoria, es una administración de una sola inyección, o una administración de una dosis.

Preferentemente, en el caso de que se vacunen pollos, la proteína H5 tal como se indica en la presente memoria puede utilizarse para la vacunación el día 1 de edad o posteriormente, p.ej., el día 10, o en los días 1 a 10, o en el día 10 o posteriormente.

Preferentemente, la infección de influenza puede tratarse mediante la administración de cualquier proteína H5 (1), la molécula de ácidos nucleicos o vector codificante de cualquiera de dichas proteínas H5, o cualquier composición farmacéutica/de vacuna tal como se indica en la presente memoria, está causada por un virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria y, en su caso, también en combinación con otro virus influenza aviar, porcino o humano, o cualquier combinación o híbrido del mismo.

Una ventaja adicional de la presente exposición es que beneficia a un concepto "DIVA" (por sus siglas en inglés, diferenciación de animales infectados y vacunados) con kits ELISA específicos para diferenciar entre seres humanos o animales vacunados y seres humanos o animales infectados por virus H5N1.

Según otro aspecto, la presente exposición se refiere a un kit de partes, que comprende: i) cualquiera de dichas proteínas H5 (1) tal como se indica en la presente memoria, la molécula de ácidos nucleicos o vector codificante de cualquiera de dichas proteínas H5, o cualquier composición farmacéutica/ de vacuna que comprende cualquiera de dichas proteínas H5, moléculas de ácidos nucleicos o vectores tal como se indica en la presente memoria, y ii) un impreso en el paquete que indica la utilización de dichas proteínas H5, moléculas de ácidos nucleicos, vector o vacuna para el tratamiento o la profilaxis de infecciones causadas por virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria. En el caso de que se vacunen pollos, la proteína H5 (1) tal como se indica en la presente memoria puede utilizarse para la vacunación el día 1 de edad o posteriormente.

De esta manera, se entiende que el kit de partes tal como se menciona en la presente memoria es para la utilización o se utiliza, respectivamente, para el tratamiento o la profilaxis de infecciones causadas por virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria.

Preferentemente, dicho kit en partes comprende por lo menos un antígeno adicional de un patógeno aviar o de

mamífero y la indicación informativa de la utilización medicinal, humana o veterinaria, de dicho antígeno adicional, en particular el antígeno adicional tal como se menciona anteriormente.

Se da a conocer un método para reducir la excreción vírica en un sujeto, que comprende administrar la proteína H5 (1) indicada en la presente memoria o la combinación tal como se indica en la presente memoria en un sujeto infectado o en riesgo de una infección vírica por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria.

La exposición se refiere además a la proteína H5 (1) indicada en la presente memoria o la combinación tal como se indica en la presente memoria para la utilización en un método para reducir la excreción vírica en un sujeto, en el que dicha proteína H5 (1) o dicha combinación se administra en un sujeto infectado o en riesgo de una infección vírica por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria.

Se da a conocer la utilización de la proteína H5 (1) indicada en la presente memoria o de la combinación tal como se indica en la presente memoria para la preparación de un medicamento para reducir la excreción vírica en un sujeto infectado o en riesgo de una infección vírica por el virus H5N1 de un clado diferente del clado 1, en el que dicho virus H5N1 de un clado diferente del clado 1 es preferentemente el virus H5N1 de un clado diferente tal como se indica en la presente memoria.

Preferentemente, la proteína H5 (1) según la exposición, la combinación indicada en la presente memoria, la vacuna tal como se indica en la presente memoria o el kit mencionado en la presente memoria, es para la utilización como una vacuna de una sola inyección o en una vacunación de una dosis.

## Ejemplos

Los ejemplos a continuación proporcionan los materiales y procedimientos preferentes según la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que los presentes ejemplos se proporcionan únicamente a título ilustrativo, y nada en ellos debe considerarse como limitativos del alcance global de la invención.

### EJEMPLO 1

#### *Construcción de un baculovirus recombinante codificante y que expresa antígenos HA de H5*

El baculovirus recombinante que contiene el antígeno HA de H5 se generó de la manera siguiente: las secuencias codificantes de la HA de H5 (SEC ID nº 3) se sintetizaron químicamente y se subclonaron en el vector de transferencia pVL1392 (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA). Se generó HA de H5 MutK+ (SEC ID nº 5) mediante la utilización de cebadores oligonucleótidos y el kit de mutagénesis dirigida a sitio QuikChange® (Stratagene, La Jolla, CA) y se subclonó en el vector de transferencia pVL1392 (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA). Los plásmidos pVL1392 que contienen los genes codificantes del antígeno HA de H5 (SEC ID nº 3) y HA de H5 MutK+ (SEC ID nº 5) a continuación se cotransfectaron con ADN del baculovirus DiamondBac® (Sigma) en células de insecto Sf9 (BD Biosciences Pharmingen) para generar baculovirus recombinante que contenía los genes HA H5 codificante de SEC ID nº 3 y HA H5 mutK+ codificante de SEC ID nº 5. Los baculovirus recombinantes que contenían los genes codificantes de HA H5 (SEC ID nº 3) y HA H5 MutK+ (SEC ID nº 5) se aislaron en cultivo y las cepas víricas de trabajo (MSV, por sus siglas en inglés) se propagaron en la línea celular SF+, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -70°C. Las células de insecto infectadas por baculovirus de HA H5 tal como se han indicado anteriormente para generar el MSV o virus de trabajo expresaban los antígenos HA de H5 (SEC ID nº 3) y HA de H5 MutK+ (SEC ID nº 5) según detección con anticuerpos séricos policlonales o monoclonales en un ensayo indirecto de anticuerpos fluorescentes o transferencia western.

Tras sembrarlos con las cantidades apropiadas de baculovirus recombinantes (HA H5 y HA H5 MutK+, respectivamente), los matraces de centrifuga que contenían las células SF+ (Protein Sciences, Inc., Meriden, CT) se incubaron a continuación a 27± 2°C durante 7 días y bajo agitación a 100 rpm durante ese tiempo. Los matraces utilizaban tapones ventilados para permitir el flujo de aire. Se recolectó el cultivo de células completas en bruto que contenía las células SF+ infectadas por baculovirus y los sobrenadantes de cultivo celular de cada cultivo.

### EJEMPLO 2

#### *Preparación de composiciones farmacéuticas (vacunas) que comprenden antígenos HA de H5*

Se recolectó la proteína HA H5 de células completas en bruto y la proteína HA H5 Mutk+ expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus. Los baculovirus fueron inactivados en presencia de etilenimina binaria (EIB) ciclizada 5 mM (concentración final) entre aproximadamente 32°C y 39°C durante 72 a 96 horas. Tras completar la inactivación, se añadió una solución de tiosulfato sódico 0,3 M hasta una concentración final

## ES 2 765 073 T3

de 5 mM para neutralizar cualquier EIB residual. Tras la neutralización, se añadieron diversos adyuvantes y se generaron las composiciones de vacuna/farmacéuticas siguientes.

### VACUNAS

5

Nombre de producto genérico	501
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen.
Nombre de producto genérico	502
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen-D.
Nombre de producto genérico	503
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Polygen.
Nombre de producto genérico	504
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen-P.
Nombre de producto genérico	505
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Carbigen.
Nombre de producto genérico	506
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen-75.
Nombre de producto genérico	507
Antígeno	Proteína HA H5 de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante ISA 70.
Nombre de producto genérico	508
Antígeno	Proteína HA H5 mutK+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen.
Nombre de producto genérico	509
Antígeno	Proteína HA H5 mutK+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus

## ES 2 765 073 T3

Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen-D.
Nombre de producto genérico	510
Antígeno	Proteína HA H5 mutK+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Polygen.
Nombre de producto genérico	511
Antígeno	Proteína HA H5 mutK+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen-P.
Nombre de producto genérico	512
Antígeno	Proteína HA H5 mutK+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Carbigen.
Nombre de producto genérico	513
Antígeno	Proteína HA H5 mutK+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante Emulsigen-75.
Nombre de producto genérico	514
Antígeno	Proteína HA H5 K+ de células completas en bruto expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus
Formulación	Vacuna experimental que comprende células de insecto en cultivo y sobrenadante que expresa HA H5 recombinante A la vacuna se añadió el adyuvante ISA 70.

### EJEMPLO 3

5

#### *Vacunación de pollos contra la influenza aviar*

10 Se evaluó en ensayos con animales una vacuna de combinación que comprendía HA H5 MutK` (Fracción 1) y virus inactivado de enfermedad de Newcastle (Fracción 2), denominada "BACULO AI + ND KV". La vacuna se formuló con la hemaglutinina H5 producida en el sistema de expresión baculovirus basado en el constructo MutK+ (Ejemplos 1 y 2). El origen de la fracción vírica de enfermedad de Newcastle (EN) era el virus completo.

#### Fracción 1:

15 Hemaglutinina de H5 (HA H5) expresada en baculovirus, recombinante, de virus H5N1 de influenza aviar Fracción de influenza aviar (IA).

Todas las fracciones se inactivaron con etilenimina binaria (EIB). No se permitió infectividad residual procedente del vector baculovirus.

20

#### Fracción 2:

Virión completo, virus de la enfermedad de Newcastle (EN), cepa LaSota. Fracción de enfermedad de Newcastle.

25 La fracción EN se inactivó con formaldehído, EIB o betapropiolactona (BPL). No se permitió infectividad residual procedente del virus EN.

#### Composición de la fórmula:

El material recolectado inactivado de proteína HA H5 y EN se mezcló en una emulsión de agua/aceite. La mezcla incluía aceite mineral como adyuvante.

5 Para la evaluación de la eficacia de la vacuna, se consideraron tres parámetros clínicos: 1) morbilidad/mortalidad. 2) Niveles de anticuerpos. 3) Excreción vírica.

En todos los estudios, se vacunaron pollos SPF; la administración de la vacuna fue por la vía subcutánea, en la parte posterior del cuello. Se administró una dosis de 0,5 ml, a menos que se indique lo contrario.

10 Los pollos se mantuvieron dentro de unidades de aislamiento durante la duración completa de los estudios. Los estudios cumplían con las directrices internacionales de la OIE para la evaluación de las vacunas de influenza aviar.

15 Se llevó a cabo el resto para evaluar la fracción antigénica de la influenza aviar (IA). Se inocularon pollos 3 semanas después de la vacunación, por vía intranasal (50 µl) y oral (50 µl), administrando un total de 100 µl de líquido alantoico que contenía 10<sup>6</sup> EID<sub>50</sub> del virus de reto.

Con el fin de evaluar la protección frente al reto contra H5N1 HPAI, se llevaron a cabo dos estudios.

20 1) Estudio de protectotipos, utilizando una única vacunación o una doble vacunación (que evaluaba el efecto de refuerzo), edades de los pollos de 1 día o 10 días (que evaluaba el efecto de la edad) y dosis de 0,5 o 0,2 ml (que evaluaba el efecto de la dosis).

25 Se utilizaron dos cepas de reto diferentes para el presente estudio: a) subclado A cepa vietnamita 2.3.2 (aislado en 2006) que recientemente ha estado causando enfermedad en la producción avícola del sudeste asiático (China, Vietnam), b) una cepa egipcia de grupo B1 subclado 2.2.1 (aislada en 2010), que recientemente ha estado causado enfermedad en la producción avícola egipcia. Las cepas de reto no son genéticamente próximas al constructo de baculovirus de vacuna (MutK+). Los resultados se interpretan en el contexto de protectotipos que amplían la protección proporcionada por dos inmunizaciones con vacunas similares o diferentes.

30 Conclusiones:

35 1) Se observó una protección de entre 80% y 100% según la edad o dosis. Se observó una protección de 100% al administrar una dosis de 0,5 ml a los 10 días de edad de la formulación bivalente.

2) Al administrar en forma de una sola inmunización de 0,5 ml de IA BACULO + KV (por sus siglas en inglés, virus muerto) EN a los 10 días de edad, se observó la misma protección que administrando dos inyecciones de la vacuna inactivada producida tradicionalmente comercial Volvac AI KV.

40 3) Al administrar en forma de una sola inmunización de 0,5 ml de IA BACULO + KV EN a los 10 días de edad, se detectó un nivel similar de anticuerpos específicos de H5 en comparación con la administración de dos inyecciones de la vacuna inactivada producida tradicionalmente comercial IA Volvac KV.

4) Se observaron niveles bajos de excreción vírica hasta 3 días después del reto, cuando se administró la vacuna en forma de una sola inmunización de 0,5 ml de IA BACULO + KV EN a los 10 días de edad.

45 2) Estudio de eficacia BACULO, utilizando una sola vacunación única a los 10 días de edad.

Se utilizaron tres cepas de reto diferentes para este estudio: a) una cepa egipcia subclado 2.2.1 (aislado en 2008), b) una cepa egipcia grupo A1 subclado 2.2.1 (aislada en 2010), c) una cepa egipcia grupo B1 subclado 2.2.1 (aislada en 2010). Las dos últimas han estado causando recientemente enfermedad en la producción avícola egipcia.

50 Conclusiones:

1) Se observó entre 90% y 100% de protección.

55 2) La vacuna BACULO AI + KV EN mostró un rendimiento que cumplía con las directrices de la Agencia europea del medicamento (AEM) para vacunas contra el virus HPAI en aves.

3) Ésta es el primer informe disponible que demuestra eficaz con la administración de una sola inyección para una vacuna basada en baculovirus que incluye una hemaglutinina genéticamente distante de la de los virus utilizados para el reto.

#### 60 EJEMPLO 4

##### 1. Diseño experimental.

65 El presente experimento se diseñó y llevó a cabo de manera similar al Ejemplo 3 anteriormente indicado: para la evaluación de la eficacia de la vacuna, se consideraron tres parámetros clínicos: 1) morbilidad/mortalidad. 2) Niveles de anticuerpos. 3) Excreción vírica.

En todos los estudios, se vacunaron pollos SPF; la administración de la vacuna fue por la vía subcutánea, en la parte posterior del cuello. Se utilizó un prototipo de vacuna que contenía una proteína H5 de clado 1 (denominada Mut K+) formulada en forma de un producto bivalente con una segunda fracción antigénica de EN (virus de la enfermedad de Newcastle).

Se administró una dosis de 0,5 ml, a menos que se indique lo contrario. Los animales fueron vacunados a los 10 días de edad.

Los pollos se mantuvieron dentro de unidades de aislamiento durante la duración completa de los estudios. Los estudios cumplían con las directrices internacionales de la OIE para la evaluación de las vacunas de influenza aviar.

Se llevó a cabo el reto para evaluar la fracción antigénica de la influenza aviar (IA). Se inocularon pollos 3 semanas después de la vacunación, por vía intranasal (50 µl) y oral (50 µl), administrando un total de 100 µl de líquido alantoico que contenía 10<sup>6</sup> EID<sub>50</sub> del virus de reto.

Lo anterior también se resume en la tabla (Tabla A), posteriormente (la vacunación se llevó a cabo a los 10 días de edad, columna 1 (DI de grupos experimentales según la vacuna aplicada), columna 2 (dosis de vacuna) y columna 3 (edad de reto)).

El virus de reto era A/Chicken/Egypt/1063/2010, que se clasificó como subtipo H5N1 subclado 2.2.1.1 VIA HP. Ésta es la cepa de reto oficial utilizada en Egipto para la evaluación de lotes de vacuna. La dosis de reto era 10<sup>6</sup> EID<sub>50</sub>.

## 2. Resultados y análisis de los datos.

Los resultados y análisis de los datos se resumen en la tabla, posteriormente (Tabla A): Columna 4 (TMG (título medio geométrico) altamente patógeno (AP) 3 semanas después de la vacunación, pre-reto); columna 5 (porcentaje de supervivencia, 2 semanas después del reto) y columna 6 (detección de excreción vírica, muestras positivas en RT-PCR).

Tabla A: resumen del diseño experimental y de los resultados y análisis de los datos del Ejemplo 4.

Grupo experimental (10 pollos cada uno) - ID de vacuna-	Dosis de vacuna (edad)	Dosis de reto (edad) - Cepa 1063-1063-	TMG medido a los 31 días de edad.		Porcentaje de supervivencia después del reto (%)	Detección de excreción vírica de ARN vírico utilizando RT-PCR (nº de positivos/total)
			Homólogo (cepa de vacuna)	Heterólogo (virus de reto)		
Mut K+	0,5 ml	10 <sup>6</sup>	9,1	0,9	100	2/10
Ninguna vacuna	(10 días de edad)	EID <sub>50</sub> (31 días de edad)	-	-	0	10/10

## 3. Conclusiones

- El grupo vacunado sobrevivió al reto. El prototipo de vacuna indujo una respuesta inmunitaria eficiente, medida como titulación de HI utilizando el antígeno homólogo.
- El prototipo de vacuna Mut K+ proporciona una buena protección vírica, medida como capacidad de reducir la excreción vírica. Los valores de Ct de RT-PCR eran excesivamente bajos para representar virus infeccioso, sino sólo material genético residual.

En el listado de secuencias (SEC ID nº 1 a nº 51):

SEC ID nº 1 corresponde a H5 de A/Hong Kong/213/2003(H5N1) sin péptido de señal,  
 SEC ID nº 2 a nº 7 corresponde a las SEC ID nº 1 a nº 6 de la solicitud de patente internacional (PCT) número PCT/US2007/082699,  
 SEC ID nº 8 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1709-6",  
 SEC ID nº 9 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-1/A1",  
 SEC ID nº 10 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-15/A1",  
 SEC ID nº 11 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-50/A1",  
 SEC ID nº 12 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-2/A1",  
 SEC ID nº 13 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-5/A1",  
 SEC ID nº 14 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-7/A1",  
 SEC ID nº 15 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-8/A1",  
 SEC ID nº 16 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-9/A1",

SEC ID nº 17 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-12/A1",  
 SEC ID nº 18 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-20/A1",  
 SEC ID nº 19 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-44/A1",  
 SEC ID nº 20 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-2/B1",  
 5 SEC ID nº 21 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-6/B1",  
 SEC ID nº 22 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-13/B2",  
 SEC ID nº 23 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-26/B2",  
 SEC ID nº 24 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "1553-28/B1",  
 SEC ID nº 25 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-39/B2",  
 10 SEC ID nº 26 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-46/B1",  
 SEC ID nº 27 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-49/B1",  
 SEC ID nº 28 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-65/B1",  
 SEC ID nº 29 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-68/B2",  
 SEC ID nº 30 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-70/B2",  
 15 SEC ID nº 31 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-73/B2",  
 SEC ID nº 32 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "2095-75/B2",  
 SEC ID nº 33 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-3/B1",  
 SEC ID nº 34 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-4/B1",  
 SEC ID nº 35 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-13/B1",  
 20 SEC ID nº 36 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-14/B2",  
 SEC ID nº 37 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-19/B3",  
 SEC ID nº 38 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-21/B2",  
 SEC ID nº 39 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-43/B1",  
 SEC ID nº 40 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-50/B1",  
 25 SEC ID nº 41 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-52/B1",  
 SEC ID nº 42 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-55/A1",  
 SEC ID nº 43 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-56/A1",  
 SEC ID nº 44 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "3982-78/B2",  
 SEC ID nº 45 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "4794-17/B",  
 30 SEC ID nº 46 corresponde a la secuencia H5 de H5N1 "4794-18/B",  
 SEC ID nº 47 corresponde a la secuencia H5 traducida a partir de la SEC ID nº 50,  
 SEC ID nº 48 codifica la secuencia H5 de H5N1 "3982-8/A1" (SEC ID nº 15),  
 SEC ID nº 49 codifica la secuencia H5 de H5N1 "1553-2/B1" (SEC ID nº 20),  
 SEC ID nº 50 corresponde a la secuencia de consenso obtenida tras el análisis de las 38 secuencias génicas de  
 35 H5 HA codificantes de las SEC ID nº 9 y nº 46,  
 SEC ID nº 51 corresponde al ADNc de la cepa LaSota del virus de la enfermedad de Newcastle.

LISTADO DE SECUENCIAS

40 <110> Boehringer Ingelheim Vetmedica S.A. de C.V.  
 <120> PROTEÍNAS H5 DE H5N1 PARA UN NUEVO USO MEDICINAL  
 <130> Case P01-2749  
 45 <160> 51  
 <170> PatentIn versión 3.3  
 50 <210> 1  
 <211> 552  
 <212> PRT  
 <213> virus de la influenza aviar  
 55 <400> 1

ES 2 765 073 T3

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

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

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

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
 65 70 75 80

Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn  
 85 90 95

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu  
 100 105 110

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Asn Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser  
 115 120 125

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe  
 130 135 140

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile  
 145 150 155 160

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp  
 165 170 175

ES 2 765 073 T3

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln  
180 185 190

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

Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Asn Gly  
210 215 220

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn  
225 230 235 240

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile  
245 250 255

Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly  
260 265 270

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser  
275 280 285

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
290 295 300

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser  
305 310 315 320

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
325 330 335

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
340 345 350

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

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

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

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

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

ES 2 765 073 T3

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

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

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

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

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

Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala  
 515 520 525

Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly  
 530 535 540

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 545 550

<210> 2  
 <211> 551  
 <212> PRT  
 <213> Avian influenza virus

5

<400> 2  
 Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val  
 1 5 10 15

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

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

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
 65 70 75 80

Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn  
 85 90 95

10

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu  
515 520 525

Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser  
530 535 540

Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
545 550

<210> 3  
<211> 567  
<212> PRT  
<213> Virus de la influenza aviar

<400> 3  
Met Glu Lys Thr Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser  
1 5 10 15

5

10

ES 2 765 073 T3

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



ES 2 765 073 T3

Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr  
515 520 525

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

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

Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
565

<210> 4

<211> 568

<212> PRT

<213> Virus de la influenza aviar

<400> 4

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

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn  
100 105 110

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

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Asn Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser  
130 135 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe  
145 150 155 160

5

10

ES 2 765 073 T3

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile  
165 170 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp  
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln  
195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg  
210 215 220

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

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn  
245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile  
260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly  
275 280 285

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

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
305 310 315 320

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

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
405 410 415

ES 2 765 073 T3

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

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

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
 500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 565

<210> 5

<211> 568

<212> PRT

<213> Virus de la influenza aviar

5

<400> 5

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

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
 35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys  
 50 55 60

10

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

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

- 5
- <210> 6
  - <211> 263
  - <212> PRT
  - <213> Virus de la influenza aviar

ES 2 765 073 T3

<400> 6

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

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

Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys  
 35 40 45

Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile  
 50 55 60

Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn  
 65 70 75 80

Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His  
 85 90 95

Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys  
 100 105 110

Asn Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys  
 115 120 125

Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Ile  
 130 135 140

Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr  
 145 150 155 160

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp  
 165 170 175

Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser  
 180 185 190

Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr  
 195 200 205

Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Asn Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr  
 210 215 220

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

Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala  
 245 250 255

Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu  
 260

5

<210> 7

<211> 290

ES 2 765 073 T3

<212> PRT

<213> Virus de la influenza aviar

<400> 7

Gly Ser Ala Thr Met Glu Lys Thr Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser  
1 5 10 15

Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser  
20 25 30

Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His  
35 40 45

Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu  
50 55 60

Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
65 70 75 80

Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp  
85 90 95

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

Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile  
115 120 125

Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp  
130 135 140

His Glu Ala Ser Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Ser  
145 150 155 160

5 Ser Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asp Ala

ES 2 765 073 T3

165

170

175

Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu  
180 185 190

Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr  
195 200 205

Arg Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr  
210 215 220

Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn  
225 230 235 240

Gly Gln Ser Gly Arg Met Asp Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn  
245 250 255

Asp Ala Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr  
260 265 270

Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu  
275 280 285

Val Glu  
290

5

<210> 8  
<211> 562  
<212> PRT  
<213> H5N1

<400> 8  
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser  
1 5 10 15

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

10

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val



ES 2 765 073 T3

Pro Gln Gly Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
 340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
 355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu  
 485 490 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
 500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

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

Ser Leu

<210> 9  
 <211> 567  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

ES 2 765 073 T3

<400> 9

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

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asn Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

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

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

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

Gly Val Ser Ser Ala Cys Gln Tyr Gln Gly Arg Ser Ser Phe Phe Arg  
145 150 155 160

Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys Asp Asn Ala Tyr Ser Thr Ile Lys  
165 170 175

Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly  
180 185 190

Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln Asn  
195 200 205

Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu  
210 215 220

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

ES 2 765 073 T3

Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Ala Ile Asn Phe  
245 250 255

Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val  
260 265 270

Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn  
275 280 285

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

Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr  
305 310 315 320

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

Gln Glu Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala  
340 345 350

Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly  
355 360 365

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

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

Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn  
405 410 415

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

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

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

Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn  
465 470 475 480

Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser  
485 490 495

ES 2 765 073 T3

Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg  
500 505 510

Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr  
515 520 525

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

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

Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
565

<210> 10  
<211> 567  
<212> PRT  
<213> H5N1

5

<400> 10  
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Ile Val Lys Ser  
1 5 10 15

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asn Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

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

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

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Gly Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser  
130 135 140

10

ES 2 765 073 T3

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



ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn  
 275 280 285

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

Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr  
 305 310 315 320

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

Gln Gly Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala  
 340 345 350

Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly  
 355 360 365

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

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

Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn  
 405 410 415

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

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

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

Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn  
 465 470 475 480

Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser  
 485 490 495

Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg  
 500 505 510

Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr  
 515 520 525

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

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

ES 2 765 073 T3

<210> 12  
 <211> 544  
 <212> PRT  
 <213> H5N1  
 5  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural  
 10  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (544)..(544)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural  
 15  
 <400> 12  
 Xaa Leu Leu Ala Ile Val Ser Ile Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile  
 1 5 10 15  
 Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu  
 20 25 30  
 Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His  
 35 40 45  
 Asn Gly Lys Leu Cys Asn Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg  
 50 55 60  
 Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Asp Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro  
 85 90 95  
 Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu  
 100 105 110  
 Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile  
 115 120 125  
 Pro Lys Asn Ser Trp Ser Asp His Glu Thr Ser Gly Val Ser Ser Ala  
 130 135 140

ES 2 765 073 T3

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



ES 2 765 073 T3

Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
 50 55 60

Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Glu Trp Ser  
 65 70 75 80

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

Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn  
 100 105 110

His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Asn Tyr Trp Ser Asp His  
 115 120 125

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

Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro  
 145 150 155 160

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

Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu  
 180 185 190

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

Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln  
 210 215 220

Ser Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Ala  
 225 230 235 240

Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr  
 245 250 255

Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu  
 260 265 270

Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn  
 275 280 285

Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys  
 290 295 300

ES 2 765 073 T3

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg  
 305 310 315 320

Asn Ser Pro Gln Gly Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly  
 325 330 335

Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly  
 340 345 350

Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala  
 355 360 365

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

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

Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met  
 405 410 415

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

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

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

Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys  
 465 470 475 480

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

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

Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser  
 515 520 525

Leu Ala Leu Ala Ile Met  
 530

<210> 14  
 <211> 548  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<220>  
 <221> misc\_feature

ES 2 765 073 T3

<222> (548)..(548)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 14

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

5

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

435

440

445

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys  
 450 455 460

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu  
 465 470 475 480

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

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

Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser  
 515 520 525

Ser Leu Ala Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Phe Leu Trp Met Cys  
 530 535 540

Ser Asn Gly Xaa  
 545

5 <210> 15  
 <211> 541  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (541)..(541)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 15  
 Xaa Ile Val Ser Ile Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His  
 1 5 10 15

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

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

20 Leu Cys Asn Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser  
 50 55 60

ES 2 765 073 T3

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

Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Thr Asn Asp  
85 90 95

Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu  
100 105 110

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

Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr  
130 135 140

Gln Gly Arg Ser Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys  
145 150 155 160

Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln  
165 170 175

Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala  
180 185 190

Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly  
195 200 205

Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser  
210 215 220

Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu  
225 230 235 240

Lys Ser Asn Asp Ala Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala  
245 250 255

Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met  
260 265 270

Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asp Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro  
275 280 285

Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu  
290 295 300

Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu



ES 2 765 073 T3

<222> (159)..(159)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 16

Xaa Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser  
1 5 10 15

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

Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asn Leu  
35 40 45

Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
50 55 60

Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Pro Glu Trp  
65 70 75 80

Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro  
85 90 95

Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile  
100 105 110

Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Asn Ser Trp Ser Asp  
115 120 125

His Glu Ala Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Arg Ser  
130 135 140

Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys Asn Asn Xaa Tyr  
145 150 155 160

Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu  
165 170 175

Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys  
180 185 190

5 Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu



ES 2 765 073 T3

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys  
 450 455 460

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu  
 465 470 475 480

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

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

Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu  
 515 520

5 <210> 17  
 <211> 537  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (537)..(537)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 17  
 Xaa Ser Ile Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn  
 1 5 10 15

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

Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys  
 35 40 45

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

Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Pro  
 65 70 75 80

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

20 Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser



ES 2 765 073 T3

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly  
 355 360 365

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

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

Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn  
 405 410 415

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

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

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn  
 450 455 460

Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp  
 465 470 475 480

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

Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys  
 500 505 510

Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val  
 515 520 525

Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile Xaa  
 530 535

- 5 <210> 18
- <211> 528
- <212> PRT
- <213> H5N1
  
- <220>
- <221> misc\_feature
- 10 <222> (1)..(1)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
  
- <220>
- <221> misc\_feature
- 15 <222> (528)..(528)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

ES 2 765 073 T3

<400> 18

Xaa Ile Val Ser Ile Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His  
 1 5 10 15

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

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

Leu Cys Asn Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser  
 50 55 60

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

Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp  
 85 90 95

Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu  
 100 105 110

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

Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr  
 130 135 140

Gln Gly Arg Ser Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys  
 145 150 155 160

Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln  
 165 170 175

Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala  
 180 185 190

Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly  
 195 200 205

Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Asn Arg Ser  
 210 215 220

Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu  
 225 230 235 240

ES 2 765 073 T3

Lys Ser Asn Asp Ala Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala  
 245 250 255

Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met  
 260 265 270

Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro  
 275 280 285

Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu  
 290 295 300

Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu  
 305 310 315 320

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Arg Arg Arg Lys Lys  
 325 330 335

Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln  
 340 345 350

Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly  
 355 360 365

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

Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe  
 385 390 395 400

Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn  
 405 410 415

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

Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His  
 435 440 445

Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg  
 450 455 460

Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg  
 465 470 475 480

Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr  
 485 490 495

Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly  
 500 505 510

Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Xaa  
 515 520 525

5 <210> 19  
 <211> 535

ES 2 765 073 T3

<212> PRT  
<213> H5N1

5 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (535)..(535)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 19  
Xaa Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser  
1 5 10 15  
  
Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His  
20 25 30  
  
Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asn Leu  
35 40 45  
  
Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
50 55 60  
  
Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Val Pro Glu Trp  
65 70 75 80  
  
Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro  
85 90 95  
  
Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile  
100 105 110  
  
Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Asn Ser Trp Ser Asp  
115 120 125  
  
His Glu Ala Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Arg Ser  
130 135 140

15

ES 2 765 073 T3

Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys Asp Asn Ala Tyr  
145 150 155 160

Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu  
165 170 175

Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg  
180 185 190

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

Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly  
210 215 220

Gln Ser Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp  
225 230 235 240

Ala Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala  
245 250 255

Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu  
260 265 270

Glu Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile  
275 280 285

Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu  
290 295 300

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu  
305 310 315 320

Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe  
325 330 335

Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp  
340 345 350

Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala  
355 360 365

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

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

ES 2 765 073 T3

Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys  
 405 410 415

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

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

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys  
 450 455 460

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu  
 465 470 475 480

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

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

Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser  
 515 520 525

Ser Leu Ala Leu Ala Ile Xaa  
 530 535

<210> 20  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<400> 20  
 Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser  
 1 5 10 15

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
 35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Gly Gly Val Lys  
 50 55 60

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

10

ES 2 765 073 T3

Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

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

Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu  
115 120 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser  
130 135 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Phe Tyr  
145 150 155 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asp Thr Tyr Pro Thr Ile  
165 170 175

Lys Glu Ser Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp  
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asn Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile Tyr Lys  
195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg  
210 215 220

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

Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn  
245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile  
260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly  
275 280 285

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

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
305 310 315 320

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

ES 2 765 073 T3

Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
 340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
 355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu  
 485 490 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
 500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 565

<210> 21  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (375)..(375)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

ES 2 765 073 T3

<400> 21

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

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

Glu Lys Thr Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn  
100 105 110

Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu  
115 120 125

Lys Ile Lys Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser  
130 135 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu Pro Ser Phe Tyr  
145 150 155 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile  
165 170 175

Lys Glu Ser Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp  
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Thr Arg Ile Tyr Lys  
195 200 205

ES 2 765 073 T3

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg  
 210 215 220

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

Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn  
 245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile  
 260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly  
 275 280 285

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

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
 305 310 315 320

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

Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
 340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
 355 360 365

Gly Tyr His His Ser Asn Xaa Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Arg  
 370 375 380

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

ES 2 765 073 T3

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Ile Glu  
485 490 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
565

<210> 22

<211> 568

<212> PRT

<213> H5N1

5

<400> 22

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

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

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

10

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu  
 485 490 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
 500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 565

<210> 23  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<400> 23  
 Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser

10



ES 2 765 073 T3

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile  
 260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly  
 275 280 285

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

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
 305 310 315 320

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

Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
 340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
 355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu  
 485 490 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
 500 505 510

ES 2 765 073 T3

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
565

<210> 24

<211> 568

<212> PRT

<213> H5N1

5

<400> 24

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

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile  
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys  
50 55 60

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

Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val  
85 90 95

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

Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu  
115 120 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser  
130 135 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu Pro Ser Phe Tyr  
145 150 155 160

10

ES 2 765 073 T3

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile  
165 170 175

Lys Glu Ser Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp  
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile Tyr Lys  
195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg  
210 215 220

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

Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn  
245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Lys Asn Ala Tyr Lys Ile  
260 265 270

Val Lys Lys Gly Ser Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly  
275 280 285

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

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
305 310 315 320

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

Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
405 410 415

ES 2 765 073 T3

Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

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

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Lys Glu Ala  
 500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 565

<210> 25  
 <211> 556  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (556)..(556)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<400> 25  
 Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser  
 1 5 10 15

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

15

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

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

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys  
 305 310 315 320

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

Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile  
 340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr  
 355 360 365

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe  
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp  
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met  
 435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu  
 485 490 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala  
 500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

Leu Ala Ile Met Met Ala Gly Leu Phe Leu Trp Xaa  
 545 550 555

5 <210> 26  
 <211> 554  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

10 <220>  
 <221> misc\_feature

ES 2 765 073 T3

<222> (1)..(1)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>

5

<221> misc\_feature

<222> (554)..(554)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 26

Xaa Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile  
1 5 10 15

Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu  
20 25 30

Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His  
35 40 45

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

Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu  
65 70 75 80

Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro  
85 90 95

Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu  
100 105 110

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

Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser  
130 135 140

10

Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp  
145 150 155 160

ES 2 765 073 T3

Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Asn Tyr His  
 165 170 175  
 Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro  
 180 185 190  
 Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr Tyr  
 195 200 205  
 Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile  
 210 215 220  
 Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe  
 225 230 235 240  
 Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly  
 245 250 255  
 Asn Phe Ile Ala Pro Lys Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Ser  
 260 265 270  
 Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Ser Thr Lys  
 275 280 285  
 Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn  
 290 295 300  
 Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn  
 305 310 315 320  
 Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly  
 325 330 335  
 Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu  
 340 345 350  
 Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser  
 355 360 365  
 Asn Glu Gln Gly Thr Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys  
 370 375 380  
 Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met  
 385 390 395 400  
 Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys  
 405 410 415

ES 2 765 073 T3

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

Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr  
 435 440 445

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

Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu  
 465 470 475 480

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

Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Lys Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu  
 500 505 510

Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu  
 515 520 525

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

Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Xaa  
 545 550

<210> 27  
 <211> 564  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<400> 27  
 Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys  
 1 5 10 15

Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met  
 20 25 30

Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr  
 35 40 45

His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu  
 50 55 60

Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp  
 65 70 75 80

10

ES 2 765 073 T3

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



ES 2 765 073 T3

<400> 28

Xaa Val Leu Leu Leu Ala Ile Ile Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile  
1 5 10 15

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

Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys  
35 40 45

Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile  
50 55 60

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

Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile  
85 90 95

Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu  
100 105 110

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

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

Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val  
145 150 155 160

Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Ser  
165 170 175

Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His  
180 185 190

His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr  
195 200 205

ES 2 765 073 T3

Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro  
 210 215 220

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

Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser  
 245 250 255

Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Lys Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys  
 260 265 270

Gly Ser Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Ser  
 275 280 285

Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe  
 290 295 300

His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys  
 305 310 315 320

Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly  
 325 330 335

Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe  
 340 345 350

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

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

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

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

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

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

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Arg Asn Leu Tyr Asp Lys



ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

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

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

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

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

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

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

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

Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys  
 465 470 475 480

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

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Asn  
 500 505 510

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

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

Met Met Ala Gly Leu Phe Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Xaa  
 545 550 555

<210> 30

<211> 557

<212> PRT

<213> H5N1

5

<220>

<221> misc\_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

ES 2 765 073 T3

<400> 30

Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly  
1 5 10 15

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

Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn  
35 40 45

Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp  
50 55 60

Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe  
65 70 75 80

Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala  
85 90 95

Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys  
100 105 110

His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys Ile Ile Pro  
115 120 125

Lys Xaa Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala  
130 135 140

Cys Pro Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu  
145 150 155 160

Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Ser Tyr His Asn  
165 170 175

Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn  
180 185 190

Asp Glu Glu Glu Gln Thr Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr Tyr Ile  
195 200 205

Ser Ile Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala  
210 215 220

Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp  
225 230 235 240

ES 2 765 073 T3

Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn  
 245 250 255

Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser  
 260 265 270

Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys  
 275 280 285

Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile  
 290 295 300

His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg  
 305 310 315 320

Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg  
 325 330 335

Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly  
 340 345 350

Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn  
 355 360 365

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

Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn  
 385 390 395 400

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

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

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu  
 435 440 445

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

Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe  
 465 470 475 480

Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr  
 485 490 495

ES 2 765 073 T3

Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu  
500 505 510

Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser  
515 520 525

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

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

<210> 31  
<211> 547  
<212> PRT  
<213> H5N1

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (547)..(547)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 31  
Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile  
1 5 10 15

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

Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys  
35 40 45

Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile  
50 55 60

Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys  
65 70 75 80

Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile  
85 90 95

Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu  
100 105 110

Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys  
115 120 125

5

10

15

ES 2 765 073 T3

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

Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Glu Gly Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val  
145 150 155 160

Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser  
165 170 175

Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His  
180 185 190

His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Thr Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr  
195 200 205

Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro  
210 215 220

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

Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser  
245 250 255

Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys  
260 265 270

Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn  
275 280 285

Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe  
290 295 300

His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys  
305 310 315 320

Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly  
325 330 335

Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe  
340 345 350

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

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

ES 2 765 073 T3

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

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

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

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

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

Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys  
 465 470 475 480

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

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

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

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

Met Val Xaa  
 545

5 <210> 32  
 <211> 547  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (154)..(154)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (329)..(329)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (547)..(547)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

ES 2 765 073 T3

<400> 32

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

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

Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys  
35 40 45

Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile  
50 55 60

Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys  
65 70 75 80

Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile  
85 90 95

Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu  
100 105 110

Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys  
115 120 125

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

Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Gly Xaa Ser Phe Tyr Arg Asn Val  
145 150 155 160

Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Ser  
165 170 175

Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His  
180 185 190

His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Thr Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr  
195 200 205

Thr Tyr Ile Ser Ile Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro  
210 215 220

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

ES 2 765 073 T3

Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser  
 245 250 255  
 Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys  
 260 265 270  
 Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn  
 275 280 285  
 Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe  
 290 295 300  
 His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Xaa Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly  
 325 330 335  
 Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe  
 340 345 350  
 Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His  
 355 360 365  
 His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr  
 370 375 380  
 Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp  
 385 390 395 400  
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu  
 405 410 415  
 Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu  
 420 425 430  
 Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu  
 435 440 445  
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys  
 450 455 460  
 Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys  
 465 470 475 480  
 Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg

ES 2 765 073 T3

485

490

495

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

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

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

Met Val Xaa  
545

<210> 33  
<211> 559  
<212> PRT  
<213> H5N1

5

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<400> 33  
Xaa Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys  
1 5 10 15

Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met  
20 25 30

Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr  
35 40 45

His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu  
50 55 60

Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp  
65 70 75 80

Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn  
85 90 95

Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu  
100 105 110

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

15

ES 2 765 073 T3

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

Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val  
145 150 155 160

Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Asn Tyr  
165 170 175

His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His  
180 185 190

Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr  
195 200 205

Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Thr Gln Arg Leu Val Pro Lys  
210 215 220

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

Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser Asn  
245 250 255

Gly Asn Phe Ile Ala Pro Lys Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly  
260 265 270

Ser Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Ser Thr  
275 280 285

Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His  
290 295 300

Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser  
305 310 315 320

Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu  
325 330 335

Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile  
340 345 350

Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His  
355 360 365

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

ES 2 765 073 T3

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

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

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

Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg  
435 440 445

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

Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe  
465 470 475 480

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

Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Lys Glu Ala Arg Leu Lys Arg  
500 505 510

Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile  
515 520 525

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

Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln  
545 550 555

5 <210> 34  
<211> 554  
<212> PRT  
<213> H5N1

10 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (554)..(554)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

ES 2 765 073 T3

<400> 34

Xaa Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser  
 1 5 10 15

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

Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu  
 35 40 45

Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
 50 55 60

Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp  
 65 70 75 80

Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro  
 85 90 95

Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile  
 100 105 110

Asn Arg Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp  
 115 120 125

His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu  
 130 135 140

Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr  
 145 150 155 160

Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Ser Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu  
 165 170 175

Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys  
 180 185 190

Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr  
 195 200 205

Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn  
 210 215 220

Gly Gln Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn  
 225 230 235 240

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

ES 2 765 073 T3

Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Ser Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu  
 260 265 270

Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala  
 275 280 285

Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly  
 290 295 300

Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly  
 305 310 315 320

Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu  
 325 330 335

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val  
 340 345 350

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Thr Gly Tyr  
 355 360 365

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

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

Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys  
 405 410 415

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

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

Val Arg Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala  
 450 455 460

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

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

Ser Lys Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu

ES 2 765 073 T3

500 505 510

Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala  
515 520 525

Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met  
530 535 540

Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Xaa  
545 550

5 <210> 35  
<211> 537  
<212> PRT  
<213> H5N1

10 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (537)..(537)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 35  
Xaa Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu  
1 5 10 15

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

Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly  
35 40 45

Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu  
50 55 60

Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr  
65 70 75 80

Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn  
85 90 95

Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg  
100 105 110

Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu  
115 120 125

20

ES 2 765 073 T3

Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu Pro Ser  
130 135 140

Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro  
145 150 155 160

Thr Ile Lys Glu Asn Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val  
165 170 175

Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile  
180 185 190

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

Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Gln  
210 215 220

Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr  
225 230 235 240

Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Lys Asn Ala Tyr  
245 250 255

Lys Ile Val Lys Lys Gly Ser Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu  
260 265 270

Tyr Gly Asn Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn  
275 280 285

Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys  
290 295 300

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg  
305 310 315 320

Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly  
325 330 335

Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly  
340 345 350

Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Thr Gly Tyr Ala Ala  
355 360 365

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





ES 2 765 073 T3

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg  
305 310 315 320

Asn Ser Pro Gln Glu Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly  
325 330 335

Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly  
340 345 350

Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala  
355 360 365

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

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

Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met  
405 410 415

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

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

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

Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys  
465 470 475 480

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

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

Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser  
515 520 525

Leu Ala Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Phe Leu Trp Met Cys Ser  
530 535 540

Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
545 550

<210> 37  
<211> 511  
5 <212> PRT  
<213> H5N1

<220>  
10 <221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

ES 2 765 073 T3

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (182)..(182)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural  
 5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (200)..(200)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural  
 10

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (511)..(511)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural  
 15

<400> 37  
 Xaa His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu Lys  
 1 5 10 15  
  
 Asn Ile Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn  
 20 25 30  
  
 Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp  
 35 40 45  
  
 Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe  
 50 55 60  
  
 Leu Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala  
 65 70 75 80  
  
 Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys  
 85 90 95  
  
 His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Ser  
 100 105 110  
  
 Lys Asn Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ala Ala  
 115 120 125  
  
 Cys Pro Tyr Gln Gly Gly Leu Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu  
 130 135 140

ES 2 765 073 T3

Ile Glu Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Leu Ile Lys Lys Asn Tyr His Asn  
145 150 155 160

Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn  
165 170 175

Asp Glu Ala Glu Gln Xaa Arg Leu Tyr Lys Asn Ser Thr Thr Tyr Ile  
180 185 190

Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Xaa Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala  
195 200 205

Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp  
210 215 220

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

Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser  
245 250 255

Thr Ile Met Lys Ser Asp Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Ser Thr Lys Cys  
260 265 270

Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile  
275 280 285

His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg  
290 295 300

Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Arg Arg  
305 310 315 320

Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly  
325 330 335

Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn  
340 345 350

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

Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn  
370 375 380

Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg



ES 2 765 073 T3

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

Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg  
100 105 110

Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro  
115 120 125

Asp His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Arg  
130 135 140

Gly Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn  
145 150 155 160

Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp  
165 170 175

Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln  
180 185 190

Thr Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser  
195 200 205

Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val  
210 215 220

Asn Gly Gln Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser  
225 230 235 240

Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu  
245 250 255

Asn Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser  
260 265 270

Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly  
275 280 285

Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile  
290 295 300

Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr  
305 310 315 320

Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly  
325 330 335

ES 2 765 073 T3

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met  
 340 345 350

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly  
 355 360 365

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

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

Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn  
 405 410 415

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

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

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn  
 450 455 460

Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp  
 465 470 475 480

Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln  
 485 490 495

Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys  
 500 505 510

Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val  
 515 520 525

Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile Met  
 530 535

<210> 39  
 <211> 534  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

<400> 39  
 Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu  
 1 5 10 15

5

10

ES 2 765 073 T3

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

Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly  
 35 40 45

Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu  
 50 55 60

Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr  
 65 70 75 80

Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn  
 85 90 95

Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg  
 100 105 110

Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu  
 115 120 125

Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Gly Pro Ser  
 130 135 140

Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asp Thr Tyr Pro  
 145 150 155 160

Thr Ile Lys Glu Ser Tyr His Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val  
 165 170 175

Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Glu Glu Glu Gln Lys Arg Ile  
 180 185 190

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

Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln  
 210 215 220

Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr  
 225 230 235 240

Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Asn Ala Tyr  
 245 250 255

Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu

ES 2 765 073 T3

260 265 270

Tyr Gly Asn Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn  
275 280 285

Thr Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys  
290 295 300

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg  
305 310 315 320

Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly  
325 330 335

Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly  
340 345 350

Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala  
355 360 365

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

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

Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met  
405 410 415

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

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

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

Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys  
465 470 475 480

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

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

Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser  
515 520 525

Leu Ala Leu Ala Ile Met  
530

5 <210> 40  
<211> 536

ES 2 765 073 T3

<212> PRT  
<213> H5N1

5 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (311)..(311)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 40  
Xaa Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser  
1 5 10 15

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

Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu  
35 40 45

Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
50 55 60

Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro Asn Val Ser Glu Trp  
65 70 75 80

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

Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile  
100 105 110

Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Pro Asp  
115 120 125

His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Glu  
130 135 140

15 Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr



ES 2 765 073 T3

Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys  
 405 410 415

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

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

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala  
 450 455 460

Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn  
 465 470 475 480

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

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

Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala  
 515 520 525

Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile Met  
 530 535

<210> 41  
 <211> 515  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (515) .. (515)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15

<400> 41  
 Xaa Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn  
 1 5 10 15

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

His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp

20

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

Ala Ile Asn Thr Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile  
 290 295 300

Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr  
 305 310 315 320

Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg Lys Lys Arg Gly  
 325 330 335

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met  
 340 345 350

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly  
 355 360 365

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

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

Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn  
 405 410 415

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

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

Asn Val Arg Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn  
 450 455 460

Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp  
 465 470 475 480

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

Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys  
 500 505 510

Leu Glu Xaa  
 515

<210> 42  
 <211> 519  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<220>  
 <221> misc\_feature

ES 2 765 073 T3

<222> (517) .. (517)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 42

Xaa Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser  
1 5 10 15

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

Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asn Leu  
35 40 45

Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp  
50 55 60

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

Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro  
85 90 95

Gly Asp Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile  
100 105 110

Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Asn Ser Trp Ser Asp  
115 120 125

His Glu Ala Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Arg Ser  
130 135 140

Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr Lys Lys Asn Asn Ala Tyr  
145 150 155 160

Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu  
165 170 175

Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Met  
180 185 190

5

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys  
 450 455 460

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu  
 465 470 475 480

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

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

Ser Ile Gly Thr Xaa Gln Ile  
 515

5 <210> 43  
 <211> 510  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (507) .. (507)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (510) .. (510)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 43  
 Xaa His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu Lys  
 1 5 10 15

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

Gly Lys Leu Cys Asn Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp  
 35 40 45

Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe  
 50 55 60

25 Pro Asn Val Leu Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala  
 65 70 75 80

ES 2 765 073 T3

Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys  
85 90 95

His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro  
100 105 110

Lys Asn Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys  
115 120 125

Pro Tyr Gln Arg Arg Ser Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Thr  
130 135 140

Lys Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr  
145 150 155 160

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp  
165 170 175

Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser  
180 185 190

Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr  
195 200 205

Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr  
210 215 220

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

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

Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln  
260 265 270

Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His  
275 280 285

Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu  
290 295 300

Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Arg Arg Arg  
305 310 315 320

Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly  
325 330 335

ES 2 765 073 T3

Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu  
 340 345 350

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

Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr  
 370 375 380

Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile  
 385 390 395 400

Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr  
 405 410 415

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

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

Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr  
 450 455 460

His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr  
 465 470 475 480

Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile  
 485 490 495

Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Xaa Gln Ile Xaa  
 500 505 510

<210> 44  
 <211> 523  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (523).. (523)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 44  
 His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn  
 1 5 10 15

5  
 10  
 15

ES 2 765 073 T3

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

Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys  
 35 40 45

Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Pro  
 50 55 60

Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala Asn  
 65 70 75 80

Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys His  
 85 90 95

Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys Ile Ile Pro Lys  
 100 105 110

Ser Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys  
 115 120 125

Pro Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu Ile  
 130 135 140

Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Lys Ser Tyr His Asn Thr  
 145 150 155 160

Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp  
 165 170 175

Glu Glu Glu Gln Thr Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser  
 180 185 190

Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr  
 195 200 205

Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Val Glu Phe Phe Trp Thr  
 210 215 220

Ile Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe  
 225 230 235 240

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

Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln  
 260 265 270

ES 2 765 073 T3

Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His  
 275 280 285

Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu  
 290 295 300

Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Gly Glu Gly Arg Arg  
 305 310 315 320

Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly  
 325 330 335

Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu  
 340 345 350

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

Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr  
 370 375 380

Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Ile  
 385 390 395 400

Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr  
 405 410 415

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

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

Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr  
 450 455 460

His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr  
 465 470 475 480

Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile  
 485 490 495

Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ile Tyr  
 500 505 510

Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala Xaa  
 515 520

<210> 45  
 <211> 541  
 <212> PRT  
 <213> H5N1

ES 2 765 073 T3

<400> 45

Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly  
1 5 10 15

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

Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn  
35 40 45

Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp  
50 55 60

Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe  
65 70 75 80

Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala  
85 90 95

Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys  
100 105 110

His Leu Leu Ser Arg Ile Asn Arg Phe Glu Lys Ile Lys Ile Ile Pro  
115 120 125

Lys Ser Ser Trp Pro Asp His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala  
130 135 140

Cys Pro Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Phe Tyr Arg Asn Val Val Trp Leu  
145 150 155 160

Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Glu Ser Tyr His Asn  
165 170 175

Ile Asn Lys Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn  
180 185 190

Asp Glu Glu Glu Gln Ile Arg Ile Tyr Lys Asn Pro Thr Thr Tyr Ile  
195 200 205

Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Lys Ile Ala  
210 215 220

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

465 470 475 480

Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr  
485 490 495

Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu  
500 505 510

Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser  
515 520 525

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

<210> 46  
<211> 555  
<212> PRT  
<213> H5N1

5

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1) .. (1)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (555) .. (555)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15

<400> 46  
Xaa Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser Asp Gln Ile Cys Ile Gly  
1 5 10 15

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

Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile Leu Glu Lys Thr His Asn  
35 40 45

Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys Pro Leu Ile Leu Arg Asp  
50 55 60

Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe  
65 70 75 80

Pro Asn Val Ser Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ile Asn Pro Ala  
85 90 95

Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn Asn Tyr Glu Glu Leu Lys  
100 105 110

20

ES 2 765 073 T3

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

ES 2 765 073 T3

355

360

365

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

Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn  
385 390 395 400

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

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

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu  
435 440 445

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

Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe  
465 470 475 480

Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr  
485 490 495

Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu  
500 505 510

Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr Gln Ile Leu Ser  
515 520 525

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

Gly Leu Phe Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Xaa  
545 550 555

<210> 47  
<211> 568  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> secuencia de consenso traducida en proteína

<400> 47  
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser  
1 5 10 15

5

10

ES 2 765 073 T3

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



ES 2 765 073 T3

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly  
 515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 565

<210> 48  
 <211> 1620  
 <212> ADN  
 <213> H5N1

5

<400> 48  
 caatagtcag tattgttaaa agtgatcaga tttgcattgg ttaccatgca aacaactcga 60  
 cagagcaggt tgacacaata atggaaaaga acgtcactgt tacacacgcc caagacatac 120  
 tggaaaagac acacaacggg aaactctgca atctagatgg agtgaagcct ctaattttaa 180  
 gagattgtag tgtagctgga tggctcctag ggaacccaat gtgacgacgaa ttcctcaatg 240  
 tgccggaatg gtcttacata gtggagaaga tcaatccaac caatgacctc tggtatccag 300  
 ggaatttcaa cgactatgaa gaactgaaac acctattgag cagaataaac cattttgaga 360  
 aaattcagat cattcccaa aattcttggc cagatcatga agcctcagga gtgagctcag 420  
 catgtccata ccaggaaga tcctcctttt ttagaaatgt ggtatggctt accaaaaaga 480  
 acaatgcata cccaacaata aagaaaagtt acaataatac caaccaagaa gatcttttgg 540  
 tattatgggg gattcaccat ccaaatgatg cggcagagca gacaaggctt tatcaaaacc 600  
 caactaccta tatttccggt gggacatcaa cactaaacca gagattggta cccaaaatag 660  
 ctactagatc taaggtaaac gggcaaagtg gaaggatgga gttcttttgg acaattttaa 720  
 aatogaatga tgcaataaac tttgagagta atggaaatct cattgctcca gaaaatgcat 780  
 acaaaattgt caagaaaggg gactcaacaa ttatgaaaag tgagttggaa tatggtgact 840  
 gcaacaccaa gtgtcagact ccaatagggg cgataaactc cagtatgcca ttccacaaca 900  
 tccaccctct caccatcggg gaatgcccc aatatgtgaa atcaaacaga ttagtccttg 960  
 ctactgggct cagaaatagc cctcaaggag agagaagaag aaaaaagaga ggactatttg 1020  
 gagctatagc aggttttata gagggaggat ggcaggaat ggtagatggt tggtaggggt 1080  
 accaccatag caacgagcag gggagtgggt acgctgcaga caaagaatcc actcaaaagg 1140  
 caatagatgg agtcaccaat aaggtcaact cgatcattga caaaatgaac actcagtttg 1200  
 aggctgttgg gagggaaatt aataacttag aaaggagaat agaaaattta aacaagaaga 1260

ES 2 765 073 T3

tggaagacgg attcctagat gtctggactt ataatgctga acttctggtt ctcatggaaa 1320  
atgagagaac tctagacttt catgactcaa atgtcaagaa cctttatgac aagggtccgac 1380  
tacagcttag ggataatgca aaggagcttg gtaacggttg tttcgagttc tatcacagat 1440  
gtgataatga atgtatggaa agtghtaagaa acggtagcgtg tgactaccgg cagtattcag 1500  
aagaagcaag attaaaaaga gaggaaataa gtggagtaaa attggagtca ataggaactt 1560  
accaaatact gtcaatttat tcaacagtgg cgagctccct agcactggca atcatggtgg 1620

5 <210> 49  
<211> 1707  
<212> ADN  
<213> H5N1

<400> 49  
atggagaaaa tagtgcttct tcttgcaata gtcagctctg ttaaaagtga tcagatttgc 60  
attggttacc atgcaaacaa ctcaacagag caggttgaca caataatgga aaagaacgtc 120  
actgttacac acgctcaaga catactggaa aagacacaca atgggaaact ctgcatccta 180  
ggtggagtga agcctctaata ttaagagat tgtagtgtag ctggatggct cctcgggaac 240  
ccaatgtgtg acgaattccc caatgtgtcg gaatggtcct acatagtgga gaagatcaat 300  
ccagccaatg acctctgtta cccagggaaat ttcaacaact atgaagaact gaaacatcta 360  
ttgagcagaa taaaccgggt tgagaaaatt cagatcatcc ccaaaagttc ttggccagat 420  
catgaagcct cattaggagt gagctcagca tgtccatacc agggaggacc ctccttttat 480  
agaaatgtgg tatggcttat caaaaagaac gatacatacc caacaataaa ggaaagttac 540  
cataatacca atcaagaaga tcttttggtg ctgtggggga tccaccatcc aaataatgag 600  
gaagaacaga aaaggatcta taaaaaccca actacctatg tttccggttg gacatcaaca 660  
ctaaaccaga gattggtacc gaagatagcc actagatcta aggtaaacgg gcaaagtgga 720  
agagtggagt tcttttgac aattttaaaa tcaaatgata caataaactt tgagagtaat 780  
ggaaatttca ttgctccaga aaatgcatac aaaattgtca agaaagggga ctcaacaatt 840  
atgaaaagtg agttggaata tggttaactgc agcaccaagt gtcaaaactcc aataggggag 900  
ataaacacca gtatgccatt ccacaacatc caccctctca ccatcgggga atgccccaaa 960  
tatgtgaaat caaacagatt agtccttgct actgggctta gaaatagccc tcaaggagag 1020  
ggaagaagaa aaaagagagg actatttgga gctatagcag gttttataga gggaggatgg 1080  
cagggaatgg tagatggttg gtatgggtac caccatagta acgagcaggg gagtgggtac 1140  
gctgcagaca aagaatccac tcaaaaggca atagatggag tcaccaataa ggtcaactcg 1200  
atcattgaca aatgaatac tcagtttgag gctgttgga ggaatttaa taacttgga 1260  
10 aagagaatag aaaatttaa caagaagatg gaagacgggt tcctagatgt ctggacttat 1320

ES 2 765 073 T3

	aatgctgaac ttctggttct catggaaaat gagagaactc tagactttca tgactcaaat	1380
	gtcaggaacc ttacgacaa ggtgcgacta cagcttaggg acaatgcaa ggagcttgg	1440
	aacggttgtt tcgagttcta tcacagatgc gataatgaat gtatggaaag tgtaagaaac	1500
	ggaacgtatg actaccgca gtattcagaa gaagcaagat taaaagaga ggaaataagt	1560
	ggagtaaaat tggaatcaat aggaacttac caaatactat caatttattc aacagtggca	1620
	agttccctag cactggcaat catggtggct ggtctatfff tatggatgtg ctccaatgga	1680
	tcgttacaat gcagaatttg catttaa	1707
	<210> 50	
	<211> 1707	
5	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> consenso de 38 secuencias génicas de H5	
10	<400> 50	
	atggagaaaa tagtgcttct tcttgcaata gtcagtcttg ttaaaagtga tcagatttgc	60
	attggttacc atgcaaaaa ctcaacagag caggttgaca caataatgga aaagaacgtc	120
	actgttacac acgctcaaga catactggaa aagacacaca acgggaaact ctgcgatcta	180
	gatggagtga agcctctaatt ttaagagat tgtagtgtag ctggatggct cctcgggaa	240
	ccaatgtgtg acgaattccc caatgtgtcg gaatgtcct acatagtgga gaagatcaat	300
	ccagccaatg acctctgtta cccagggaaat ttcaacaact atgaagaact gaaacaccta	360
	ttgagcagaa taaaccggtt tgagaaaatt cagatcatcc ccaaaagttc ttggccagat	420
	catgaagcct cattagaggt gagctcagca tgtccatacc agggaggacc ctcttttat	480
	agaaatgtgg tatggcttat caaaaagaac aatacatacc caacaataaa ggaaagttac	540
	cataatacca atcaagaaga tcttttgggt ctgtggggga ttcacatcc aatgatgag	600
	gaagagcaga caagatccta taaaacccta actacctata tttccgttgg gacatcaaca	660
	ctaaaccaga gatttgtacc aaagatagcc actagatcta aggtaaacgg gcaaagtgga	720
	agagtggagt tcttttggac aatfttaaaa tcaaatgata caataaactt tgagagtaat	780
	ggaaatttca ttgctccaga aatgcatac aaaattgtca agaaagggga ctcaacaatt	840
	atgaaaagtg agttggaata tggttaactgc aacaccaagt gtcaaaactcc aatagggcg	900
	ataaactcca gtatgccatt ccacaacatc caccctctca ccatcgggga atgccccaaa	960
	tatgtgaaat caaacagatt agtccttgcct actgggtcga gaaatagccc tcaaggagag	1020
	ggaagaagaa aaaagagagg actatfttga gctatagcag gttttataga gggaggatgg	1080
	cagggaatgg tagatggtt gtatgggtac caccatagca acgagcaggg gagtgggtac	1140

ES 2 765 073 T3

gctgcagaca aagaatccac tcaaaaggca atagatggag tcaccaataa ggtcaactcg 1200  
atcattgaca aaatgaatac tcagtttgag gctggtgga ggaatttaa taacttgaa 1260  
aagagaatag aaaatttaa caagaagatg gaagacgggt tcctagatgt ctggacttat 1320  
aatgctgaac ttctggttct catggaaaat gagagaactc tagactttca tgactcaaat 1380  
gtcaagaacc tttacgaca ggtgcgacta cagcttaggg acaatgcaa ggagcttgg 1440  
aacggttgtt tcgagttcta tcacagatgc gataatgaat gtatggaaag tgtaagaaac 1500  
ggaacgtatg actaccgca gtattcagaa gaagcaagat taaaagaga ggaataagt 1560  
ggagtaaaat tggaatcaat aggaacttac caaatactat caatttattc aacagtggca 1620  
agttccctag cactggcaat catggtggct ggtctatfff tatggatgtg ctccaatgga 1680  
tcgttacaat gcagaatttg catttaa 1707

5 <210> 51  
<211> 15186  
<212> ADN  
<213> Virus de la enfermedad de Newcastle

<400> 51  
accaaacaga gaatccgtga gttacgataa aaggcgaagg agcaattgaa gtgcgacggg 60  
tagaagggtg gaatctcgag tgcgagcccg aagcacaac tcgagaaagc cttctgccaa 120  
catgtcttcc gtatttgatg agtacgaaca gctcctcgcg gctcagactc gcccattgg 180  
agctcatgga gggggagaaa aaggagtagc cttaaaagta gacgtcccgg tattcactct 240  
taacagtgat gaccagaag atagatggag ctttgtgta ttctgcctcc ggattgctgt 300  
tagcgaagat gccaacaaac cactcaggca aggtgctctc atatctcttt tatgctcca 360  
ctcacaggta atgaggaacc atgttgccct tgcaggaaa cagaatgaag ccacattggc 420  
cgtgcttgag attgatggct ttgccaacgg cagccccag ttcaacaata ggagtggagt 480  
gtctgaagag agagcacaga gatttgcat gatagcagga tctctccctc gggcatgcag 540  
caacggaacc ccgttcgtca cagccggggc cgaagatgat gcaccagaag acatcaccga 600  
taccctggag aggatcctct ctatccaggc tcaagtatgg gtcacagtag caaaagccat 660  
gactgcgtat gagactgcag atgagtcgga aacaaggcga atcaataagt atatgcagca 720  
aggcagggtc caaaagaaat acatcctcta ccccgatgc aggagcaca tccaactcac 780  
gatcagacag tctcttgag tccgcatctt ttggttagc gagctcaaga gaggccgcaa 840  
cacggcaggt ggtacctcta cttattataa cctggtaggg gacgtagact catacatcag 900  
gaataccggg cttactgcat tcttcttgac actcaagtac ggaatcaaca ccaagacatc 960  
agcccttgca cttagtagcc tctcaggcga catccagaag atgaagcagc tcatgcgttt 1020  
10 gtatcggatg aaaggagata atgcgccgta catgacatta cttggtgata gtgaccagat 1080

ES 2 765 073 T3

gagctttgcg cctgccgagt atgcacaact ttactccttt gccatgggta tggcatcagt 1140  
cctagataaa ggtactggga aataccaatt tgccagggac tttatgagca catcattctg 1200  
gagacttggga gtagagtacg ctcaggctca ggggaagtagc attaacgagg atatggctgc 1260  
cgagctaaaag ctaaccccag cagcaaggag gggcctggca gctgctgccc aacgggtctc 1320  
cgaggagacc agcagcatag acatgcctac tcaacaagtc ggagtcctca ctgggcttag 1380  
cgaggggggg tccaagctc tacaaggcgg atcgaataga tcgcaagggc aaccagaagc 1440  
cggggatggg gagacccaat tcctggatct gatgagagcg gtagcaata gcatgagggg 1500  
ggcgccaaac tctgcacagg gcactcccca atcggggcct cccccaactc ctgggcatc 1560  
ccaagataac gacaccgact gggggtattg ataaacaaaa cccagcctgc ttccacaaaa 1620  
acatcccaat gccctcaccg gtagtcgacc cctcgatttg cggctctata tgaccacacc 1680  
ctcaaacaaa catccccctc tttcctccct cccctgctg tacaactccg cacgccctag 1740  
ataccacagg cacaatgcgg ctcaactaca atcaaacag agccgagggg attagaaaaa 1800  
agtacgggta gaagagggat attcagagat cagggcaagt ctcccagtc tctgctctct 1860  
cctctacctg atagaccagg acaaacatgg ccaccttac ggatgcagag atcgacgagc 1920  
tatttgagac aagtggaaact gtcattgaca acataattac agcccagggt aaaccagcag 1980  
agactgttgg aaggagtgca atcccacaag gcaagaccaa ggtgctgagc gcagcatggg 2040  
agaagcatgg gagcatccag ccaccggcca gtcaagacaa ccccgatcga caggacagat 2100  
ctgacaaaaa accatccaca cccgagcaaa cgaccccga tgacagcccg ccggccacat 2160  
ccgccacca gcccccacc caggccacag acgaagccgt cgacacacag ctcaggaccg 2220  
gagcaagcaa ctctctgctg ttgatgcttg acaagctcag caataaatcg tccaatgcta 2280  
aaaagggcc atggctgagc cccaagagg ggaatcacca acgtccgact caacagcagg 2340  
ggagtcaacc cagtcgcgga aacagtcagg aaagaccgca gaaccaagtc aaggccgcc 2400  
ctggaaacca gggcacagac gtgaacacag catatcatgg acaatgggag gagtcaaac 2460  
tatcagctgg tgcaaccctc catgctctcc gatcaaggca gagccaagac aatacccttg 2520  
tatctgcgga tcatgtccag ccacctgtag actttgtgca agcgatgatg tctatgatgg 2580  
aggcgatadc acagagagta agtaaggttg actatcagct agatcttgtc ttgaaacaga 2640  
catcctccat ccctatgatg cggtcgaaa tccaacagct gaaaacatct gttgcagtca 2700  
tggaagccaa cttgggaatg atgaagattc tggatcccgg ttgtgccaac atttcatctc 2760  
tgagtgatct acgggcagtt gcccgatctc acccggtttt agtttcaggc cctggagacc 2820  
cctctcccta tgtgacacaa ggaggcgaaa tggcacttaa taaactttcg caaccagtgc 2880  
cacatccatc tgaattgatt aaaccgcca ctgcatgcgg gcctgatata ggagtggaaa 2940  
aggacactgt ccgtgcattg atcatgtcac gcccaatgca cccgagttct tcagccaagc 3000

ES 2 765 073 T3

tcctaagcaa gttagatgca gccgggtcga tcgaggaaat caggaaaatc aagcgccttg 3060  
 ctctaaatgg ctaattacta ctgccacacg cagcgggtcc ctgtccactc ggcatcacac 3120  
 ggaatctgca ccgagttccc ccccgcagac ccaagggtcca actctccaag cggcaatcct 3180  
 ctctcgcttc ctccagccca ctgaatggac gcgtaaccgt aattaatcta gctacattta 3240  
 agattaagaa aaaatacggg tagaattgga gtgcccgaat tgtgccaaga tggactcatc 3300  
 taggacaatt gggctgtact ttgattctgc ccattcttct agcaacctgt tagcatttcc 3360  
 gatcgtccta caaggcacag gagatgggaa gaagcaaatc gccccgcaat ataggatcca 3420  
 gcgccttgac ttgtggactg atagtaagga ggactcagta ttcacaccca cctatggatt 3480  
 catctttcaa gttgggaatg aagaagccac tgtcggcatg atcgatgata aaccaagcg 3540  
 cgagttactt tccgctgcga tgctctgcct aggaagcgtc ccaaataccg gagaccttat 3600  
 tgagctggca agggcctgtc tcactatgat agtcacatgc aagaagagtg caactaatac 3660  
 tgagagaatg gttttctcag tagtgcaggc accccaagtg ctgcaaagct gtagggttgt 3720  
 ggcaaacaaa tactcatcag tgaatgcagt caagcacgtg aaagcgcag agaagattcc 3780  
 cgggagtgga accctagaat ataagtgaa ctttgtctcc ttgactgtgg taccgaagaa 3840  
 ggatgtctac aagatccag ctgcagtatt gaaggtttct ggctcgagtc tgtacaatct 3900  
 tgcgctcaat gtcactatta atgtggaggt tgacccgagg agtcctttgg ttaaactctc 3960  
 gtctaagtct gacagcggat actatgctaa cctcttcttg catattggac ttatgaccac 4020  
 cgtagatagg aaggggaaga aagtgcatt tgacaagctg gaaaagaaaa taaggagcct 4080  
 tgatctatct gtcgggctca gtgatgtgct cgggccttcc gtgttggtaa aagcaagagg 4140  
 tgcacggact aagcttttgg cacctttctt ctctagcagt gggacagcct gctatcccat 4200  
 agcaaatgct tctcctcagg tggccaagat actctggagt caaacccggt gcctgcgagg 4260  
 cgttaaaatc attatccaag caggtacca acgcgctgtc gcagtgaccg ccgaccacga 4320  
 ggttacctct actaagctgg agaaggggca cacccttgcc aaatacaatc cttttaagaa 4380  
 ataagctgcg tctctgagat tgcgctccgc cactcacc agatcatcat gacacaaaaa 4440  
 actaatctgt cttgattatt tacagttagt ttacctgcct atcaagttag aaaaaacacg 4500  
 ggtagaagat tctggatccc ggttggcgc ctccagggtc aagatgggct ccagaccttc 4560  
 taccaagaac ccagcaccta tgatgctgac tatccgggtt gcgctggtac tgagttgcat 4620  
 ctgtccggca aactccattg atggcaggcc tcttgcagct gcaggaattg tggttacagg 4680  
 agacaaagcc gtcaacatat acacctcatc ccagacagga tcaatcatag ttaagctcct 4740  
 cccgaatctg cccaaggata aggaggcatg tgcgaaagcc cccttggatg catacaacag 4800  
 gacattgacc actttgctca ccccccttgg tgactctatc cgtaggatac aagagtctgt 4860

ES 2 765 073 T3

gactacatct ggagggggga gacaggggcg ccttataggc gccattattg gcggtgtggc 4920  
tcttgggggt gcaactgccg cacaaataac agcggccgca gctctgatac aagccaaaca 4980  
aatgctgcc aacatcctcc gacttaaaga gagcattgcc gcaaccaatg aggctgtgca 5040  
tgaggctact gacggattat cgcaactagc agtggcagtt ggggaagatgc agcagtttgt 5100  
taatgaccaa cttaataaaa cagctcagga attagactgc atcaaaattg cacagcaagt 5160  
tggtgtagag ctcaacctgt acctaaccga attgactaca gtattcggac cacaaatcac 5220  
ttcacctgct ttaaacaaagc tgactattca ggcactttac aatctagctg gtggaaatat 5280  
ggattactta ttgactaagt taggtgtagg gaacaatcaa ctcagctcat taatcggtag 5340  
cggcttaatc accggtaacc ctattctata cgactcacag actcaactct tgggtatacg 5400  
ggtaactcta ccttcagtcg ggaacctaaa taatatgctg gccacctact tggaaacctt 5460  
atccgtaagc acaaccaggg gatttgcctc ggcacttctc cccaaagtgg tgacacaggt 5520  
cggttctgtg atagaagaac ttgacacctc atactgtata gaaactgact tagatttata 5580  
ttgtacaaga atagtaacgt tccctatgtc ccctggattt tattcctgct tgagcggcaa 5640  
tacgtcggcc tgtatgtact caaagaccga aggcgcactt actacacatc acatgactat 5700  
caaaggttca gtcacgcca actgcaagat gacaacatgt agatgtgtaa acccccggg 5760  
tatcatatcg caaaactatg gagaagccgt gtctctaata gataaacaat catgcaatgt 5820  
tttatcctta ggccgggataa cttaaggctc cagtggggaa ttcgatgtaa cttatcagaa 5880  
gaatatctca atacaagatt ctcaagtaat aataacaggc aatcttgata tctcaactga 5940  
gcttgggaat gtcaacaact cgatcagtaa tgctttgaat aagttagagg aaagcaacag 6000  
aaaactagac aaagtcaatg tcaaaactgac tagcacatct gctctcatta cctatatcgt 6060  
tttgactatc atatctcttg tttttggtat acttagcctg attctagcat gctacctaata 6120  
gtacaagcaa aaggcgcaac aaaagacctt attatggctt ggggaataata ctctagatca 6180  
gatgagagcc actacaaaaa tgtgaacaca gatgaggaac gaaggtttcc ctaatagtaa 6240  
tttgtgtgaa agttctggta gtctgtcagt tcagaggggt aagaaaaaac taccggttgt 6300  
agatgaccaa aggacgatat acgggtagaa cggtaaagaga ggccgccctt caattgcgag 6360  
ccaggcttca caacctccgt tctaccgctt caccgacaac ggtcctcaat catggaccgc 6420  
gccgttagcc aagttgcggt agagaatgat gaaagagagg caaaaaatac atggcgcttg 6480  
atattccgga ttgcaatctt attcttaaca gtagtgacct tggctatatac tgtagcctcc 6540  
cttttatata gcatgggggc tagcacacct agcgtacttg taggcatacc gactaggaat 6600  
tccagggcag aagaaaagat tacatctaca cttggttcca atcaagatgt agtagatagg 6660  
atatataagc aagtggccct tgagtctccg ttggcattgt taaaaactga gaccacaatt 6720  
atgaacgcaa taacatctct ctcttatcag attaattggag ctgcaaacaa cagtgggtgg 6780

ES 2 765 073 T3

ggggcactta tccatgacct agattatata ggggggatag gcaaagaact cattgtagat 6840  
 gatgctagtg atgtcacatc attctatccc tctgcatttc aagaacatct gaatthtatc 6900  
 ccggcgccta ctacaggatc aggttgcaact cgaataacct catttgacat gagtgctacc 6960  
 cactactgct acaccataa tgtaatatgg tctggatgca gagatcactc acattcatat 7020  
 cagtatttag cacttggtgt gctccggaca tctgcaacag ggagggtatt cttttctact 7080  
 ctgcgttcca tcaacctgga cgacacccaa aatcggaagt cttgcagtgt gagtgcaact 7140  
 ccctggtgt gtgatatgct gtgctcgaat gtcacggaga cagaggaaga agattataac 7200  
 tcagctgtcc ctacgggat ggtacatggg aggttagggg tcgacggcca gtaccacgaa 7260  
 aaggacctag atgtcacaac attattcggg gactgggtgg ccaactacct aggagttagg 7320  
 ggtggatctt ttattgacag ccgctgatgg ttctcagtct acggagggtt aaaaccaat 7380  
 tcaccctagtg aactgtaca ggaaggaaa tatgtgatat acaagcgata caatgacaca 7440  
 tgccagatg agcaagacta ccagattcga atggccaggt cttcgtataa gcctggacgg 7500  
 ttggtggga aacgcataca gcaggctatc ttatctatca aggtgtcaac atccttaggc 7560  
 gaagaccgg tactgactgt accgcccaac acagtacacac tcatgggggc cgaaggcaga 7620  
 attctcacag tagggacatc tcatctcttg tatcaacgag ggatcatcata cttctctccc 7680  
 gcgttattat atcctatgac agtcagcaac aaaacagcca ctctcatag tccttataca 7740  
 ttcaatgcct tcaactggcc aggtagtatc ccttgccagg cttcagcaag atgccccaac 7800  
 ccgtgtgta ctggagtcta tacagatcca catcccctaa tcttctatag aaaccacacc 7860  
 ttgaggggg tattcgggac aatgctgat ggtgtacaag caagacttaa ccctgcgtct 7920  
 gcagtattcg atagcacatc ccgcagtcgc attactcgag tgagttcaag cagtaccaa 7980  
 gcagcataca caacatcaac ttgttttaaa gtgtgcaaga ctaataagac ctattgtctc 8040  
 agcattgctg aaatatctaa tactctcttc ggagaattca gaatcgtccc gttactagtt 8100  
 gagatcctca aagatgacgg ggttagagaa gccaggctctg gctagttgag tcaattataa 8160  
 aggagttgga aagatggcat tgtatcacct atcttctgcy acatcaagaa tcaaaccgaa 8220  
 tgccggcgcg tgctcgaatt ccatgttgcc agttgaccac aatcagccag tgctcatgcy 8280  
 atcagattaa gcctgtgcaa tagtctcttg attaagaaaa aatgtaagtg gcaatgagat 8340  
 acaaggcaaa acagctcatg gtaataata cgggtagaac atggcgagct ccggtcctga 8400  
 aagggcagag catcagatta tctaccaga gtcacacctg tcttaccat tggtaagca 8460  
 caaactactc tattactgga aattaactgg gctaccgctt cctgatgaat gtgacttcga 8520  
 ccacctcatt ctacagccgac aatggaaaaa aatacttgaa tcggcctctc ctgatactga 8580  
 gagaatgata aaactcggaa gggcagtaca ccaaactctt aaccacaatt ccagaataac 8640

ES 2 765 073 T3

cggagtgctc caccccaggt gtttagaaga actggctaata attgaggtcc cagattcaac 8700  
 caacaaattt cggaagattg agaagaagat ccaaattcac aacacgagat atggagaact 8760  
 gttcacaagg ctgtgtacgc atatagagaa gaaactgctg gggtcattctt ggtctaacaa 8820  
 tgtccccggg tcagaggagt tcagcagcat ccgtacggac ccggcattctt ggtttcactc 8880  
 aaaatggctc acagccaagt ttgcatggct ccatataaaa cagatccaga ggcattctgat 8940  
 ggtggcagct aggacaaggt ctgcccga caaatgggtg atgctaacc ataaggtagg 9000  
 ccaagtcttt gtcaactctg aacttgtcgt tgtgacgcat acgaatgaga acaagttcac 9060  
 atgtcttacc caggaacttg tattgatgta tgcagatatg atggagggca gagatatggt 9120  
 caacataata tcaaccacgg cgggtcatct cagaagctta tcagagaaaa ttgatgacat 9180  
 tttgccggtta atagacgctc tggcaaaaaga cttgggtaata caagtctacg atgttgatc 9240  
 actaatggag ggatttgcac acggagctgt ccagctactc gagccgtcag gtacatttgc 9300  
 aggagatttc ttgcattca acctgcagga gcttaaagac attctaattg gcctcctccc 9360  
 caatgatata gcagaatccg tgactcatgc aatcgctact gtattctctg gtttagaaca 9420  
 gaatcaagca gctgagatgt tgtgtctgtt gcgtctgtgg ggtcaccac tgcttgagtc 9480  
 ccgtattgcc gcaaaggcag tcaggagcca aatgtgcgca ccgaaaatgg tagactttga 9540  
 tatgatcctt caggctactg ctttcttcaa gggaaacaatc atcaacgggt acagaaagaa 9600  
 gaatgcagg tgtggtccgc gactcaaatg ggatacaata tatgggaagg tcattgggca 9660  
 actacatgca gattcagcag agatttcaca cgatatcatg ttgagagagt ataagagttt 9720  
 atctgcactt gaatttgagc catgtataga atatgacct gtcaccaacc tgagcatggt 9780  
 cctaaaagac aaggcaatcg cacaccccaa cgataattgg cttgcctcgt ttaggcggaa 9840  
 ccttctctcc gaagaccaga agaaacatgt aaaagaagca acttcgacta atcgctctt 9900  
 gatagagttt ttagagtcaa atgattttga tccatataaa gagatggaat atctgacgac 9960  
 ccttgagtac cttagagatg acaatgtggc agtatcatac tcgctcaagg agaaggaagt 10020  
 gaaagttaat ggacggatct tcgctaagct gacaaagaag ttaaggaact gtcaggtgat 10080  
 ggcggaaggg atcctagccg atcagattgc acctttctt cagggaaatg gactcattca 10140  
 ggatagcata tccttgacca agagtatgct agcgtatgag caactgtctt ttaacagcaa 10200  
 taagaaacgt atcactgact gtaaagaaag agtatcttca aaccgcaatc atgatccgaa 10260  
 aagcaagaac cgtcggagag ttgcaacctt cataacaact gacctgcaa agtactgtct 10320  
 taattggaga tatcagacaa tcaaattgtt cgctcatgcc atcaatcagt tgatgggctt 10380  
 acctcacttc ttogaatgga ttcacctaaag actgatggac actacgatgt tcgtaggaga 10440  
 ccctttcaat cctccaagtg acctactga ctgtgacctc tcaagagtcc ctaatgatga 10500  
 catatatatt gtcagtgcca gaggggtat cgaaggatta tgccagaagc tatggacaat 10560

ES 2 765 073 T3

gatctcaatt gctgcaatcc aacttgctgc agctagatcg cattgtcgtg ttgcctgtat 10620  
ggtacagggg gataatcaag taatagcagt aacgagagag gtaagatcag acgactctcc 10680  
ggagatggtg ttgacacagt tgcaccaagc cagtgataat ttcttcaagg aattaattca 10740  
tgtcaatcat ttgattggcc ataattttaa ggatcgtgaa accatcaggt cagacacatt 10800  
cttcatatac agcaaacgaa tcttcaaaga tggagcaatc ctcagtcaag tcctcaaaaa 10860  
ttcatctaaa ttagtgctag tgtcaggtga tctcagtcaa aacaccgtaa tgcctcgtgc 10920  
caacattgcc tctactgtag cacggctatg cgagaacggg cttcccaaag acttctgtta 10980  
ctatttaaac tatataatga gttgtgtgca gacatacttt gactctgagt tctccatcac 11040  
caacaattcg caccocgatc ttaatcagtc gtggattgag gacatctctt ttgtgactc 11100  
atatgttctg actcctgccc aattaggggg actgagtaac cttcaatact caaggctcta 11160  
cactagaaat atcggtgacc cggggactac tgcttttgca gagatccagc gactagaagc 11220  
agtgggatta ctgagtccta acattatgac taatatctta actagccgc ctgggaatgg 11280  
agattgggcc agtctgtgca acgaccata ctctttcaat tttgagactg ttgcaagccc 11340  
aaatattgtt cttaagaaac atacgcgaag agtcctatth gaaacttght caaatccctt 11400  
attgtctgga gtgcacacag aggataatga ggagaagag aaggcattgg ctgaattctt 11460  
gcttaatcaa gaggtgattc atccccgctg tgcgcatgcc atcatggagg caagctctgt 11520  
aggtaggaga aagcaaatc aagggtctgt tgacacaaca aacaccgtaa ttaagattgc 11580  
gcttactagg aggccattag gcataaagag gctgatgagg atagtcaatt attctagcat 11640  
gcatgcaatg ctgtttagag acgatgtttt tctctcagc agatccaacc accccttagt 11700  
ctcttctaat atgtgttctc tgacactggc agactatgca cggaatagaa gctggtcacc 11760  
tttgacggga ggcaggaaaa tactgggtgt atctaactc gatagcatag aactcgtaga 11820  
gggtgagatt cttagtgtaa gcggagggtg tacaagatgt gacagcggag atgaacaatt 11880  
tacttggttc catcttccaa gcaatataga attgaccgat gacaccagca agaactctcc 11940  
gatgagggtg ccatatctcg ggtcgaagac acaggagagg agagctgcct cacttgcaaa 12000  
aatagctcat atgtcgccac atgtaaaggc tgcctaagg gcatcatccg tgttgatctg 12060  
ggcttatggg gataatgacg taaattggac tgctgctctt acgattgcaa aatctcgggtg 12120  
taatgtaaac ttagagtatc ttcggttact gtccccctta cccacggctg ggaactctca 12180  
acatagacta gatgatggtg taactcagat gacattcacc cctgcatctc tctacaggtg 12240  
tcaccttaca ttcacatata caatgattct caaaggctgt tcaactgaaga aggagtcaaa 12300  
gaggggaatg tggtttacca acagagtcac gctcttgggt ttatctctaa tcgaatcgat 12360  
atttccaatg acagcaacca ggacatatga tgagatcaca ctgcacctac atagtaaatt 12420

ES 2 765 073 T3

tagttgctgt atcagagaag cacctggtgc ggttccttcc gagctacttg ggggtgtacc 12480  
 ggaactgagg acagtgcct caaataagtt tatgtatgat cctagccctg gatcggaggg 12540  
 agactttgcg agacttgact tagctatctt caagattat gagcttaatc tggagtcata 12600  
 tcccacgata gagctaata acattcttcc aatatccagc ggggaagttga ttggccagtc 12660  
 tgtggtttct tatgatgaag atacctccat aaagaatgac gccataatag tgtacgacaa 12720  
 taccgaaat tggatcagtg aagctcagaa ttcagatgtg gtccgcctat ttgaatatgc 12780  
 agcaactgaa gtgctcctca actgttctta ccaactctat tacctgagag taagaggcct 12840  
 agacaatatt gtcttatata tgggtgattt atacaagaat atgccaggaa ttctactttc 12900  
 caacattgca gctacaatat ctcatcccgt cattcattca aggttacctg cagtgggctt 12960  
 ggtcaacat gacggatcac accaacttgc agatacggat tttatcgaaa tgtctgcaaa 13020  
 actattagta tcttgacccc gacgtgtgat ctccggctta tattcaggaa ataagtatga 13080  
 tctgctgttc ccatctgtct tagatgataa cctgaatgag aagatgcttc agctgatatc 13140  
 ccggttatgc tgtctgtaca cgttactctt tgcataaca agagaaatcc cgaaaataag 13200  
 aggcttaact acaaaagaga aatgttcaat acccaactgag tatttactgt cggatgctgt 13260  
 gaaaccatta cttagccccc atcaagtgag ctctatcatg tctcctaaca taattacatt 13320  
 cccagctaat ccgtactaca tgtctcggaa gagcctcaat ttgatcaggg aaaggaggga 13380  
 cagggatact atcctggtgt tgttgttccc ccaagagcca ttattagagt tcccttctgt 13440  
 gcaagatatt ggtgctcag tgaagatcc attcaccgca caacctgagg catttttgca 13500  
 agagttagat ttgagtgtct cagcaaggta tgacgcattc acacttagtc agattcatcc 13560  
 tgaactcaca tctccaaatc cggaggaaga ctacttagta cgatacttgt tcagagggat 13620  
 agggactgca tcttctctt ggtataaggc atctcatctc ctttctgtac ccgaggtaa 13680  
 atgtgcaaga cacgggaact ccttatactt agctgaaggg agcggagcca tcatgagtct 13740  
 tctcgaactg catgtaccac atgaaactat ctattacaat acgctctttt caaatgagat 13800  
 gaaccccccg caacgacatt tcgggcccgc cccaactcag tttttgaatt cgggtgttta 13860  
 taggaatcta caggcggagg taacatgcaa agatggattt gtccaagagt tccgtccatt 13920  
 atggagagaa aatacagagg aaagtgcct gacctcagat aaagcagtgg ggtatattac 13980  
 atctgcagtg ccttacagat ctgtatcatt gctgcattgt gacattgaaa ctctccagg 14040  
 gtccaatcaa agcttactag atcaactagc tatcaattta tctctgattg ccatgcattc 14100  
 tgtaagggag ggcggggtag taatcatcaa agtgtgtat gcaatgggat actactttca 14160  
 tctactcatg aacttgtttg ctccgtgttc cacaaaagga tatattctct ctaatggtta 14220  
 tgcattgcca ggagatatgg agtgttacct ggtatttgtc atgggttacc tgggcgggccc 14280  
 tacatttgta catgaggtgg tgaggatggc aaaaactctg gtgcagcggc acggtacgct 14340

ES 2 765 073 T3

cttgtctaaa tcagatgaga tcacactgac caggttattc acctcacagc ggcagcgtgt 14400  
 gacagacatc ctatccagtc ctttaccagc attaataaag tacttgagga agaattattga 14460  
 cactgcgctg attgaagccg ggggacagcc cgtccgtcca ttctgtgagg agagtctggt 14520  
 gagcagccta gcgaacataa ctcagataac ccagattatc gctagtcaca ttgacacagt 14580  
 tatccggctc gtgatataa tggagactga gggatgactc gctgacacag tatttctatt 14640  
 taccocctac aatctctcta ctgacgggaa aaagaggaca tcaactaac agtgcacgag 14700  
 acagatccta gaggttaca tactaggtct tagagtcgaa aatctcaata aaataggcga 14760  
 tataatcagt ctagagctta aaggcatgat ctccatggag gaccttatcc cactaaggac 14820  
 atacttgaag catagtacct gccctaaata tttgaaggct gtcctaggta ttaccaaact 14880  
 caaagaaatg tttacagaca cttctgtact gtacttgact cgtgctcaac aaaaattcta 14940  
 catgaaaact ataggcaatg cagtcaacgg atattacagt aactgtgact cttaacgaaa 15000  
 atcacatatt aataggctcc tttttggcc aattgtattc ttgttgattt aatcatatta 15060  
 tgtagaaaa aagttgaacc ctgactcctt aggactcga ttcgaactca aataaatgtc 15120  
 ttaaaaaaag gttgcgcaca attattcttg agtgtagtct cgtcattcac caaatctttg 15180  
 tttggt 15186

**REIVINDICACIONES**

1. Combinación de:
  - una proteína H5 de células completas en bruto de H5N1 de clado 1 expresada en células de insecto mediante un sistema de expresión basado en baculovirus y un virus de enfermedad de Newcastle inactivado para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por el virus H5N1 de clado 2, y en el que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 comprende o consiste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98% respecto a la secuencia polipeptídica de SEC ID nº 1, en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona en SEC ID nº 2, y en la que la modificación 328K+ se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se inserta una segunda lisina (K+).
  
2. Vacuna para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 clado 2, que comprende:
  - a. una combinación de:
    - una proteína H5 de H5N1 de clado 1, en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 comprende o consiste en una secuencia polipeptídica que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 98% respecto a la secuencia polipeptídica de SEC ID nº 1, en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 1 presenta el aminoácido 223N y la modificación 328K+, en la que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se refiere a la posición aminoácida tal como se proporciona en SEC ID nº 2, y en la que la modificación 328K se refiere a que en la posición aminoácida 328 de la proteína H5 de H5N1 de clado 1 se inserta una segunda lisina (K+), y un virus de enfermedad de Newcastle inactivado, y
  - b. un adyuvante.
  
3. Vacuna para la utilización según la reivindicación 2, en la que el adyuvante es un adyuvante basado en Emulsigen.
  
4. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la proteína H5 de H5N1 de clado 1 presenta uno o más de los aminoácidos siguientes:
  - a. el aminoácido 94N
  - b. el aminoácido 120N
  - c. el aminoácido 155N
  
5. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la proteína H5 de H5N1 de clado 1 comprende un péptido que comprende:
  - i. las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 5, SEC ID nº 6 o SEC ID nº 7, o
  - ii. cualquier péptido que presenta una homología de secuencia de por lo menos 85% respecto al polipéptido de i) y que comprende inhibición de hemaglutinina en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina, o
  - iii. cualquier parte de los polipéptidos de i) o ii) que comprende por lo menos 8 aminoácidos contiguos de cualquiera de dichos péptidos de i) o ii) y en el que cualquiera de dichos péptidos comprende inhibición de la hemaglutinina en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina, o
  - iv. cualesquiera péptidos de i), ii) o iii) que presenta los aminoácidos 36T, 36K, 83A, 83T, 83D, 86A, 86V, 120S, 155S, 156A, 156T, 189R, 189K, 212K, 212R, 212E, 263A o 263T, o
  - v. cualquier péptido de i), ii), iii) o iv) que presenta una o más de los agregados de aminoácidos siguientes seleccionados del grupo que consiste en:
    - a. aa 93 - 95: GNF
    - b. aa 123 - 125: SDH
    - c. aa 128 - 130: SSG
    - d. aa 138 - 140: BGU
    - e. aa 226 - 228: MDF
    - f. aa 270 - 272: EVE
    - g. aa 309 - 311: NKL.
  
6. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho virus H5N1 de clado 2 es virus H5N1 de clado 22 o un virus H5N1 de clado 2.3 y/o en el que dicho virus H5N1 de clado 2 es un virus H5N1 de clado 2.2.1 o un virus H5N1 de clado 2.3.2.

7. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho virus H5N1 de clado 2 es de origen norteafricano o vietnamita, en el que dicho virus H5N1 de origen norteafricano es un virus H5N1 que comprende una proteína H5 de virus influenza H5N1 de clado 2, en el que dicha proteína H5 de clado 2 presenta:

- (a) los aminoácidos 113D, 126H, 145(-), 156R, 160F, 167T y 181N, en los que la modificación 145(-) se refiere a que la posición aminoácida 145 de H5 ha sido delecionada, o
- (b) los aminoácidos 87P, 145L, 172T, 201E, 206I, 208K, 254T, 341G y 421K, o
- (c) los aminoácidos 145L, 172T y 254V,

y en el que la numeración de las posiciones aminoácidas de la proteína H5 de clado 2 de H5N1 se refiere a la posición aminoácido tal como se proporciona en SEC ID nº 8, o en la que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 2 consiste o comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% o 100% homóloga respecto a cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID nº 9 a nº 46.

8. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho virus H5N1 de clado 2 que comprende proteína H5 que presenta:

- (a) los aminoácidos 87L, 113D, 126H, 145(-), 156R, 160F, 167T y 181N, o
- (b) los aminoácidos 87P, 113N, 126R, 145L, 160Y, 172T, 181H, 201E, 206I, 208K, 254T, 341G y 421K, o
- (c) los aminoácidos 87L, 113N, 126R, 145L, 156G, 160Y, 172T, 181H y 254V, y/o

en el que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 2 comprende un péptido que comprende:

- i. cualquiera de las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 9 a nº 46,
- ii. cualquier péptido que presente una homología de secuencia de por lo menos 85%, de por lo menos 95%, de por lo menos 96%, de por lo menos 97%, de por lo menos 98%, de por lo menos 99%, de 100% respecto al polipéptido de i) y que comprende inhibición de hemaglutinina en una inhibición estándar de hemaglutinina, o
- iii. cualquier parte de los polipéptidos de i) o ii) que comprende por lo menos 334 aminoácidos contiguos de cualquiera de dichos péptidos de i) o ii) y en el que cualquiera de dichos péptidos comprende inhibición de la hemaglutinina en un ensayo estándar de inhibición de la hemaglutinina, y/o

en el que dicha proteína H5 de H5N1 de clado 2 consiste o comprende una secuencia de aminoácidos contiguos que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 95%, de por lo menos 96%, de por lo menos 97%, de por lo menos 98%, de por lo menos 99%, de 100%, respecto a cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID nº 9 a nº 46.

9. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones:

- (A) por virus H5N1 de subclado A de origen norteafricano, es decir, una infección por un virus H5N1 que comprende una proteína H5 de clado 2 que presenta los aminoácidos según (a) de reivindicación 7 o 8 o que comprende una proteína H5 según la reivindicación 7 o 8 relacionada con cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID nº 9 a nº 19, o nº 42 o nº 43, o
- (B) por virus H5N1 de subclado B de origen norteafricano, es decir, una infección por un virus H5N1 que comprende una proteína H5 que presenta los aminoácidos según (b) o (c) de la reivindicación 7 o 8 o que comprende una proteína H5 según la reivindicación 7 o 8 relacionada con cualquiera de las secuencias indicadas en las SEC ID nº 20 a nº 41, o nº 44 o nº 46.

10. Combinación o vacuna para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el virus inactivado de enfermedad de Newcastle es un virus inactivado de enfermedad de Newcastle obtenido mediante inactivación de un virus de enfermedad de Newcastle que comprende un polinucleótido de ARN que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 70%, de por lo menos 80%, de por lo menos 90%, de por lo menos 95% o de 100% respecto a una copia de ARN del polinucleótido indicado en la SEC ID nº 51, que ha sido inactivada.

11. Kit de partes para la utilización en un método de tratamiento o prevención de infecciones por virus H5N1 clado 2, que comprende:

- a. la combinación o vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y

b. un impreso en el paquete que indica la utilización de dicha combinación o vacuna de a) para el tratamiento o la profilaxis de infecciones causadas por virus H5N1 de clado 2.

- 5
12. Combinación o vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o el kit según la reivindicación 11 para la utilización como una vacuna de una sola inyección o en una vacunación de una dosis.
13. Combinación o vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en un método para reducir la excreción vírica en un sujeto, en la que dicha combinación debe administrarse en un sujeto infectado o en riesgo de una infección vírica por virus H5N1 de clado 2.
- 10