

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 854 726**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/015 (2006.01)

C12N 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016 PCT/DK2016/050342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17071713**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 16801955 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3368068**

54 Título: **Partícula similar a virus con presentación eficiente de epítomos**

30 Prioridad:

30.10.2015 DK 201570699

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

22.09.2021

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF COPENHAGEN (100.0%)
Norregade 10
1017 Copenhagen K, DK**

72 Inventor/es:

**BERTELSEN, ADAM FREDERIK SANDER;
SALANTI, ALI;
THEANDER, THOR;
THRANE, SUSAN;
MIKKEL JANITZEK, CHRISTOPH;
ØRSKOV AGERBÆK, METTE y
AGERTOUG NIELSEN, MORTEN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 854 726 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

Partícula similar a virus con presentación eficiente de epítomos

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a una tecnología y un procedimiento para fabricar una vacuna basada en partícula similar a un virus con una presentación efectiva de epítomos y capaz de inducir una respuesta inmune protectora fuerte y a largo plazo. La presente divulgación resuelve el desafío clave de obtener una partícula similar a un virus que
10 presenta un antígeno más grande en la superficie de la partícula a alta densidad, al tiempo que está regularmente espaciado y con una orientación constante; tres factores críticos para obtener una activación óptima del sistema inmunológico.

Antecedentes

15 Las vacunas han jugado, y aún juegan, un papel importante en la reducción del impacto de las enfermedades infecciosas en la salud global. La primera generación de vacunas se basó en patógenos atenuados o inactivados. Estas vacunas basadas en patógenos completos han demostrado ser extremadamente efectivas y, en algunos casos, (por ejemplo, la viruela) han conducido a la erradicación completa del patógeno diana. Sin embargo, existen serias
20 preocupaciones asociadas con el uso de patógenos completos para la inmunización, ya que se ha observado que inducen efectos secundarios graves con cierta frecuencia en las poblaciones, lo que subraya la necesidad de desarrollar vacunas más seguras (Plotkin SA y col. 2005). Junto con los avances recientes en la tecnología del ADN recombinante y la ingeniería genética, la investigación de vacunas modernas se ha esforzado en identificar dianas antigénicas críticas de anticuerpos neutralizantes con el objetivo de desarrollar las llamadas 'vacunas de subunidades'
25 compuestas únicamente por componentes antigénicos purificados y bien definidos (Murray K. y col. 1988). La inmunogenicidad de las vacunas de subunidades basadas en proteínas solubles es, lamentablemente, baja en comparación con las vacunas completas basadas en patógenos. Por tanto, para inducir una respuesta de anticuerpos de alto título, a menudo es necesario utilizar altas dosis de antígeno, administraciones de refuerzo y coadministración de adyuvantes y, aun así, estas vacunas de subunidades generalmente no son capaces de inducir una inmunidad
30 protectora a largo plazo. De hecho, esto se ejemplifica por las muchas fallas de vacunas observadas con proteínas solubles durante los últimos años y apuntan a un hecho importante: que el tamaño y el ensamblaje espacial del componente del antígeno de la vacuna es crítico para la activación adecuada del sistema inmunológico, lo que demuestra la importancia de respuestas inmunes cualitativas más allá de las cuantitativas.

35 Partículas Similares a Virus (PSV), que son altamente inmunogénicas y seguras, representan un avance importante en el desarrollo de vacunas de subunidades, combinando muchas de las ventajas de las vacunas basadas en patógenos completos y de las vacunas de subunidades recombinantes. Las PSV están compuestas por una o varias proteínas virales expresadas de manera recombinante que se ensamblan espontáneamente en estructuras macromoleculares de partículas que imitan la morfología de la cubierta del virus nativo, pero que carecen de material
40 genético infeccioso. La naturaleza particulada y el tamaño de las PSV (22-150 nm) parecen ser óptimos para una captación eficiente por parte de las células presentadoras de antígenos profesionales, particularmente las células dendríticas (CD), así como para la entrada en los vasos linfáticos (Bachmann, MF, Jennings, GT.2010). Además, las estructuras de superficie que presentan un antígeno a alta densidad, aunque están espaciadas regularmente y con una orientación constante, son características de los antígenos de superficie microbianos para los que el sistema
45 inmunológico de los mamíferos ha evolucionado para responder vigorosamente. A nivel molecular, la presentación de un epítipo a alta densidad, mientras que está regularmente espaciado y con una orientación constante permite una reticulación eficiente de los receptores de células B (Bachmann, MF y Zinkernagel, RM. 1997) que conduce a respuestas fuertes de células B, incluso en ausencia de ayuda de las células T (Bachmann, MF y col., 1993; Chackerian y col., 1999; Kouskoff, V. y col., 2000) y los datos acumulados de varios estudios indican que las células
50 B, de hecho, discriminan patrones de antígenos a través del grado de reticulación superficial de Ig y usan la repetitividad de antígenos como un discriminador propio/no propio.

Ha sido durante mucho tiempo un objetivo atractivo explotar las PSV como una plataforma de potenciación de la inmunogenicidad para inducir respuestas inmunes contra antígenos heterólogos usándolos como andamios
55 moleculares para la presentación de antígenos. Tradicionalmente, esto se ha logrado mediante la incorporación de epítomos antigénicos en PSV mediante fusión genética (PSV quiméricas) o mediante la conjugación de antígenos con PSV preensambladas. La estrategia con PSV quiméricas es hasta la fecha el procedimiento más común para mostrar epítomos heterólogos en PSV (Pumpens, P y Grens, E. 2001; Bachmann, MF y Jennings, GT, 2004a; Chackerian, 2007; Grgacic, EVL. y Anderson, DA 2006). Sin embargo, esta estrategia está severamente limitada tanto por el
60 tamaño como por la naturaleza de los epítomos que pueden insertarse en las PSV, especialmente en sus regiones inmunodominantes, y en general no ha sido posible insertar péptidos de más de 20 aminoácidos sin perturbar el frágil procedimiento de auto-ensamblaje de las PSV. Además, esta estrategia requiere que ya se hayan identificado epítomos críticos en el antígeno diana y que estos puedan presentarse en una región inmunodominante en la superficie de PSV mientras se mantiene su conformación nativa. Por lo tanto, a pesar de una comprensión cada vez mayor de la
65 estructura/procedimiento de ensamblaje de PSV, la generación de PSV quiméricas sigue siendo un procedimiento de prueba y error y sigue siendo imposible predecir si los péptidos individuales serán compatibles con el ensamblaje de

PSV o si las inserciones serán inmunogénicas. Finalmente, debido al pequeño tamaño de las secuencias de péptidos insertadas, la respuesta de anticuerpos inducida será esencialmente monoclonal, lo que en algunos casos establecerá un límite a la potencia de protección.

5 Por otro lado, la conjugación química, por ejemplo, a través de la biotinylación química de residuos de lisina expuestos, permite la unión de diversos tipos de antígenos diana (incluidas las dianas no proteicas) a las PSV y esta estrategia generalmente no está restringida por el tamaño del antígeno (Raja KS. y col. 2003 y otros). Sin embargo, con esta estrategia es muy desafiante, si no imposible, controlar la orientación y la cantidad/estequiometría total del antígeno acoplado, lo que afecta tanto la densidad como la regularidad de los epítomos mostrados y, por lo tanto, limita potencialmente la respuesta inmune. Además de esto, los procedimientos de acoplamiento químico rara vez son compatibles con la producción de vacunas a gran escala. Como resultado, las tecnologías actuales no son suficientes para asegurar la presentación de antígenos de PSV a alta densidad, mientras están espaciados regularmente y con una orientación constante, que son tres factores críticos para obtener una activación fuerte y duradera del sistema inmunológico.

15 Sun Wenchao y col. (Non-covalent ligand conjugation to biotinylated DNA nanoparticles using TAT peptide genetically fused to monovalent streptavidin, *Journal of Drug Targeting*, vol. 400A, p. 241-245, 1997) describe un vector que comprende un polinucleótido que codifica el antígeno TAT del VIH. fusionado con estreptavidina.

20 Staszczak y col. (An in vitro method for selective detection of free monomeric ubiquitin by using a C-terminally biotinylated form of ubiquitin, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, vol. 39, no. 2, p. 319-326, 2006) describe un vector que comprende un polinucleótido que codifica una biotina ligasa capaz de biotinylar un sitio aceptor de biotina.

25 EP 1637166 describe una PSV que presenta un antígeno a través del sistema estreptavidina-biotina donde un sitio aceptor de biotina se encuentra en el papilomavirus L1.

WO 2015/004158 describe la unión de un antígeno a rotavirus a través del sistema estreptavidina-biotina usando el péptido aceptor de biotina AviTag.

30 En resumen:

- La inducción de una respuesta inmune fuerte y duradera a los patógenos, así como a los antígenos asociados a enfermedades, es muy difícil de obtener con las vacunas de subunidades.
- 35 La presentación de antígenos de partículas similares a virus (PSV) ha demostrado ser muy efectiva para inducir respuestas inmunes a largo plazo altamente funcionales.
 - El acoplamiento de un antígeno a la superficie de una PSV, para asegurar una presentación de alta densidad de epítomos espaciados regularmente, representa un desafío biotecnológico importante.
 - Específicamente, el principal desafío de las actuales plataformas de administración de PSV es presentar un antígeno en la superficie de la PSV, a alta densidad y con una orientación constante para permitir un espaciado regular, de alta densidad, de los epítomos presentados, lo cual es importante para inducir una inmunidad protectora a largo plazo.

Resumen

45 La presente divulgación resuelve los desafíos de obtener una PSV que presente antígenos de superficie espaciados densa y regularmente con una orientación constante, capaz de presentar epítomos de manera eficiente e inducir inmunidad protectora a largo plazo en un sujeto. El concepto general de la presente divulgación se ilustra en la figura 1. Los presentes inventores han identificado regiones de PSV del papilomavirus (PV) donde los inventores pueden insertar un sitio aceptor de biotina, sin comprometer el autoensamblaje de la partícula. Además, los inventores han logrado configurar un sistema para producir antígenos fusionados a una estreptavidina monovalente, lo que asegura el control de la orientación del antígeno acoplado. La biotinylación enzimática de las PSV del papilomavirus humano (VPH) facilita el enlace con el antígeno/estreptavidina monovalente y asegura el control de la cantidad/estequiometría general, así como la presentación de antígenos de una manera ordenada densamente y repetitiva con una orientación constante que es importante para producir una presentación eficiente de epítomos y, en consecuencia, una potente respuesta inmune. El andamio de presentación de antígenos descrito es único ya que por primera vez permite el acoplamiento de prácticamente cualquier antígeno a alta densidad en una superficie de PSV, presentando así matrices ordenadas de los antígenos particulares que se mantienen todos en la misma orientación, resolviendo así tres problemas clave de montar una respuesta inmune eficiente. El sistema puede usarse tanto para alcanzar a autoantígenos (es decir, tolerancia a la ruptura) como para alcanzar eficazmente a organismos infecciosos.

60 Los problemas descritos anteriormente se resuelven mediante los aspectos y realizaciones de la presente divulgación caracterizados en las reivindicaciones. Como se ilustra en la figura 1, un aspecto principal de la presente divulgación se refiere a una vacuna para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad donde la vacuna comprende:

- 65 i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y

iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 están unidos mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a un vector que comprende al menos un polinucleótido que codifica

- 10 i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una biotina ligasa capaz de biotilar el sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente como se ilustra en la figura 1.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a una célula huésped que expresa al menos un polipéptido codificado por dicho polinucleótido.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende dicha vacuna.

20 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende dicha vacuna, donde el procedimiento comprende las etapas de

- i. obtener un primer polipéptido; una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. obtener un segundo polipéptido; una biotina ligasa, capaz de biotilar el sitio aceptor de biotina, y
- 25 iii. obtener un tercer polipéptido; un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente, y
- iv. someter el primer polipéptido a condiciones que permitan la formación de partículas similares a virus, y
- v. permitir la biotinilación enzimática del sitio aceptor de biotina de dichas partículas similares a virus usando dicho segundo polipéptido, y
- vi. obtener una vacuna mediante la unión del tercer polipéptido y dichas partículas similares a virus mediante la
- 30 interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de dichas partículas similares a virus, y
- vii. generar una composición que comprende dicha vacuna,

obteniendo así una composición farmacéutica.

35 Aún un aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento de administración de dicha vacuna para tratar y/o impedir una condición clínica en un sujeto que lo necesita, que comprende las etapas de:

- i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna, y/o
- 40 ii. administrar dicha composición a un sujeto al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a un kit de piezas que comprende

- 45 i. una composición que comprende una vacuna, y
- ii. un instrumento médico u otro medio para administrar la vacuna, y
- iii. instrucciones sobre cómo utilizar el kit de piezas.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para inducir una respuesta inmune en un sujeto, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna, y
- ii. administrar dicha composición a un sujeto al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad.

55

Descripción de los Dibujos

Figura 1. Representación esquemática de los componentes de la vacuna de PSV VAR2CSA y el sistema de ensamblaje.

- 60 **a.** Estructura de la proteína de la cápside principal de HPV16 L1. La secuencia aceptora de biotina (AviTag™) se insertó con éxito en los bucles DE y HI que sobresalen y en la espiral H4-βJ (recuadros azules) del HPV16 L1. Los recuadros grises representan regiones (bucles y espirales) de la proteína L1 donde no se pudo insertar AviTag™ (bucle FG) o no se ha investigado. El antígeno VAR2CSA abarca los dominios extracelulares ID1-ID2a (ID1 - Interdominio 1, DBL2X - Unión Duffy como 2X e ID2a - Interdominio 2a) del VAR2CSA de longitud completa
- 65 fusionado en el extremo N-terminal a una estreptavidina monovalente (mSA) descrita anteriormente (Lim y col., 2011). **b.** Procedimiento de producción de PSV de HPV16 Avi-L1 que muestran antígenos de mSA-VAR2

orientados constantemente de manera repetitiva a alta densidad. El VPH16 Avi-L1 y el antígeno de la vacuna mSA se expresan por separado. Las Avi-PSV de HPV16 se biotinilan *in vitro* (el triángulo representa BirA ligasa) y finalmente se mezclan con el antígeno soluble de la vacuna mSA. En teoría, se espera que la PSV de HPV16 Avi-L1 se una a un antígeno mSA-VAR2CSA por Avi-L1.

5 **Figura 2:** Microscopía electrónica de transmisión de partículas similares al virus HPV AviTag-L1. Las imágenes TEM muestran PSV no agregadas (intervalo de tamaño: 28-60 nm) ensambladas a partir de construcciones de HPV16 L1-Avi biotiniladas (SEQ ID NO. 1-3), respectivamente. Barra de escala = 200 nm.

10 **Figura 3:** Eficacia de acoplamiento PSV/mSA-antígeno. La figura muestra geles de SDS-PAGE (condiciones reducidas) con cantidades relativas de antígenos de mSA acoplados (mSA-ID1ID2a-HIS SEQ ID NO. 21; mSA-IL-5 (C63T/C105T) SEQ ID NO. 19; HIS-GMZ2T: ggsmSA SEQ ID NO. 25; mSA-Her2-ECD|23-686 SEQ ID NO. 18) y proteína AviTag-L1 (SEQ ID NO. 2). Hay un estimado de 0,8-1,0 mSA-antígeno por proteína AviTag-L1 en las fracciones que contienen PSV.

15 **Figura 4:** Microscopía electrónica de transmisión de partículas similares al virus HPV AviTag-L1 acopladas con diferentes antígenos mSA (mSA-ID1ID2a-HIS SEQ ID NO. 21; mSA-IL-5 (C63T/C105T) SEQ ID NO. 19; HIS -GMZ2T: ggsmSA SEQ ID NO. 25; mSA-Her2-ECD | 23-686 SEQ ID NO. 18) y proteína AviTag-L1 (SEQ ID NO. 2). Las imágenes de TEM muestran PSV no agregadas ensambladas a partir de construcciones de L1-Avi de HPV16 biotiniladas (SEQ ID NO. 2), respectivamente. El tamaño medio aparente de las PSV acopladas al antígeno mSA parece (~5-10 nm) más grande que las PSV no acopladas correspondientes. Barra de escala = 200 nm.

20 **Figura 5. Verificación del autoensamblaje y posterior biotinilación *in vitro* de PSV de Avi-L1 de HPV16**

25 **a.** La purificación de las PSV (HI) de PSV de HPV16 Avi-L1 se realizó mediante ultracentrifugación (UC) en un gradiente de densidad de iodixanol (Optiprep™) (27 %/33 %/39 %). Análisis de SDS-PAGE reducidos posteriores mostraron la presencia de una banda de proteína de 56 kDa (tamaño teórico de Avi-L1) en las fracciones de UC de alta densidad [4-6] que contienen material particulado. **b.** Análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) del material que representa la fracción 4 de UC después de la purificación de UC. Para verificar la integridad de las PSV quiméricas de HPV16 Avi-L1 (HI), se colocó una alícuota de partículas diluidas en rejillas recubiertas de carbón, se tiñó negativamente con ácido fosfotúngstico al 2 % (pH = 7,0) y se examinó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) utilizando un CM 100 BioTWIN a un aumento de x 36.000 (Å), barra de escala de 80 nm. **c.** Análisis por Western blot de la fracción 4 después de la purificación por UC. Western blot demuestra la presencia de HPV16 Avi-L1 (56 kDa) detectada por Camvir-1 (carril uno) y biotinilación exitosa de HPV16 Avi-L1 usando Strep-HRP para detectar biotina (carril dos).

30 **Figura 6. PSV de HPV16 Avi-L1 acoplada a mSA-ID1-ID2a analizada por ultracentrifugación seguida de SDS-PAGE, Western blot y análisis TEM** a Después del acoplamiento del antígeno mSA-ID1-ID2a a la PSV de HPV16 Avi-L1, el exceso de antígeno se eliminó mediante UC sobre un gradiente de Optiprep™ (27 %/33 %/39 %). El análisis de SDS-PAGE reductor mostró la presencia de dos bandas de proteínas correspondientes al tamaño de HPV16 Avi-L1 (56kDa) y mSA-VAR2CSA (85kDa), respectivamente, en las fracciones de alta densidad [4-6] después de la purificación por UC. El exceso de mSA-VAR2CSA no unido estaba presente en las fracciones de UC superiores [12-14] que contienen proteínas solubles. **B** Análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) de material de la fracción 4 de UC que contiene PSV de Avi-L1 de HPV16 acopladas con mSA-VAR2CSA. Se colocó una alícuota de partículas diluidas sobre rejillas recubiertas de carbón, se tiñó negativamente con ácido fosfotúngstico al 2 % (pH = 7,0) y se examinó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) usando un CM 100 BioTWIN a un aumento x 36.000 (Å). Barra de escala negra 200 nm, barra de escala blanca de sección mejorada 40 nm. **C** Análisis por Western blot de la fracción 4 después de la purificación por UC de una mezcla de HPV16 Avi-L1 y mSA-VAR2CSA. Western blot confirma la presencia de HPV16 Avi-L1 y mSA-VAR2CSA detectados por Camvir-1 y α -PENTA HIS-tag, respectivamente.

45 **Figura 7. Otras PSV PV con AviTag™ insertadas en bucle de DE.**

50 La PSV HPV16 L1 se utilizó como plataforma de PSV para prueba de concepto en este estudio. Sin embargo, el AviTag™ también se puede insertar en el bucle de DE de la proteína de la cápside principal de otros papilomavirus mientras se conserva la capacidad de autoensamblarse en PSV, como se demuestra en esta figura. **A** Alineación de secuencia múltiple de HPV16 L1, HPV118 L1 y la proteína de la cápside principal del papilomavirus europeo Elk (Alces alces) (PAPVE). **B** La purificación de las PSV de HPV118 Avi-L1 y PAPVE Avi-L1 se realizó mediante UC sobre un gradiente de densidad de Optiprep™ (27 %/33 %/39). El subsiguiente análisis de SDS-PAGE reducido de fracciones de UC de alta densidad [3-5] muestra la presencia de una banda de proteína de 56 kDa correspondiente a la proteína Avi-L1 de longitud completa. Estas fracciones también contienen una banda de proteína intensa de aproximadamente 43 kDa, que puede representar un producto Avi-L1 truncado.

55 **Figura 8. Reactividad de sueros de ratones vacunados por ELISA.**

60 Se inmunizaron ratones C57BL/6 tres veces con intervalos de tres semanas. Se recolectaron muestras de suero dos semanas después de cada inmunización. Se midió la inmunoglobulina específica de VAR2CSA total en una dilución en serie de antisueros de ratón mediante ELISA utilizando VAR2CSA recombinante como antígeno de captura en fase sólida. Se utilizaron anticuerpos Ig anti-ratón conjugados con HRP para la detección midiendo la absorbancia a una DO de 490 nm. La reactividad sérica de ratones individuales vacunados con PSV de Avi-L1 (HI) de HPV16 acoplado a mSA-VAR2CSA (azul) o mSA-VAR2CSA desacoplado (rojo) se muestran después de la primera (**a**), segunda (**b**) y tercera (**c**) inmunización donde cada línea muestra la reactividad de un animal. Las curvas verdes representan sueros de ratones vacunados con VAR2CSA desnudo soluble y es un pool de sueros obtenidos después de la 2ª y la 3ª hemorragia.

65 **Figura 9. Presentación de VAR2CSA en PSV en L1-AviTag de HPV16 evaluadas mediante ensayo de inhibición de parásitos.**

La respuesta funcional del anticuerpo se evaluó midiendo la capacidad de los antisueros de ratón para inhibir la unión entre VAR2CSA nativa expresada en eritrocitos parasitados y CSA en un ensayo de unión estático. Los glóbulos rojos infectados con *P. falciparum* (genotipo FCR3), que expresan la VAR2CSA nativa, se incubaron primero con antisuero de ratón (serie de dilución de 4 veces, a partir de 1:50) y a continuación se dejaron incubar en placas recubiertas con decorina durante 90 min. Los IE no unidos se eliminaron por lavado y los IE restantes se cuantificaron. La unión normalizada del parásito después de la incubación con antisueros combinados de ratones (n = 5) vacunados con PSV de Avi-L1 de HPV16 acoplado a mSA-VAR2CSA (azul) o mSA-VAR2CSA soluble (rojo) se muestran después de la primera (a), la segunda (b) y tercera (c) inmunización. Los cúmulos verdes en la Figura 6c representan anti-sueros de ratones vacunados VAR2CSA desnudo soluble y es un pool de sueros de 2ª y 3ª hemorragia.

Figura 10. Experimento de control en el que se mezclaron PSV no biotiniladas con mSA-VAR2CSA. SDS PAGE muestra que la ultracentrifugación separó eficazmente la mSA-VAR2CSA soluble de las PSV no biotiniladas.

Figura 11. Inmunotolerancia a un auto-antígeno asociado al cáncer "Survivina". a. Todos los ratones inmunizados con survivina-PSV (mSA-Survivina acoplada a HPV Avi-L1 (HI-LOOP)) (n = 3) indujeron respuestas de anticuerpos de alta titulación contra el autoantígeno mSA-survivina, mientras que la vacuna de control negativo no fue capaz de romper la tolerancia inmune en los ratones inmunizados (sin sero-conversión). b. Los mismos antisueros en ELISA usando mSA-survivina como antígeno capturador de fase sólida, lo que demuestra que los ratones de control negativo produjeron anticuerpos contra la parte mSA "extraña".

20 Descripción detallada

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. La presente divulgación resuelve el desafío de conjugar proteínas más grandes (por ejemplo, antígenos de longitud completa) a alta densidad y en una orientación consistente sobre la superficie de una PSV, obteniendo así PSV que presentan matrices densamente y repetitivas de epítopos heterólogos. La solución de la presente divulgación representa una estrategia novedosa para hacer una plataforma versátil de administración de vacunas basada en PSV capaz de mostrar eficazmente epítopos antigénicos y de inducir inmunidad protectora a largo plazo.

30 Un aspecto general de la presente divulgación se ilustra en la figura 1b.

Definiciones

El término "PV" se refiere al papilomavirus.

El término "proteína L1" se refiere a la proteína L1 de la cápside principal del papilomavirus, que tiene la capacidad de autoensamblarse espontáneamente en partículas similares a virus (PSV). Las proteínas L1 de la presente divulgación presentan antígenos.

El término "Partícula Similar a Virus" o "PSV" se refiere a una o varias proteínas virales expresadas recombinantemente que se ensamblan espontáneamente en estructuras particuladas macromoleculares que imitan la morfología de una cubierta del virus, pero que carecen de material genético infeccioso.

El término "autoensamblaje" se refiere a un procedimiento en el que un sistema de componentes preexistentes, bajo condiciones específicas, adopta una estructura más organizada a través de interacciones entre los propios componentes. En el presente contexto, el autoensamblaje se refiere a la capacidad intrínseca de L1, la principal proteína de la cápside del papilomavirus, de autoensamblarse en partículas similares a virus en ausencia de L2 u otras proteínas del papilomavirus, cuando se somete a condiciones específicas. El procedimiento de autoensamblaje puede ser sensible y frágil y puede estar influenciado por factores tales como, entre otros, la elección del huésped de expresión, la elección de las condiciones de expresión y las condiciones para la maduración de las partículas similares a virus.

El término "orientación consistente", como se usa en esta invención, se refiere a la orientación de las construcciones de estreptavidina/antígeno monoméricas de la presente divulgación y su orientación espacial a la proteína de la cápside principal del papilomavirus (PV L1) de la presente divulgación. Cuando se une un antígeno fusionado a una estreptavidina monomérica a una PSV de proteína PVL1 que comprende un sitio aceptor de biotina con una molécula de biotina conjugada enzimáticamente con el sitio aceptor de biotina, la estreptavidina monomérica solo se puede unir a una única proteína PV L1, creando así una presentación uniforme y/o consistente de dicho antígeno con una orientación consistente. En contraste, un homo-tetramero de estreptavidina puede reticular varias proteínas PV L1 en la superficie de una PSV, creando así una orientación irregular y no consistente de dicho antígeno. Además, es muy difícil usar una estreptavidina homo-tetramero como molécula puente, por ejemplo, para conjugar antígenos biotinilados en PSV biotiniladas, ya que los múltiples sitios de unión de biotina permitirán la reticulación y agregación de las PSV biotiniladas.

El término "regularmente espaciado" como se usa en esta invención, se refiere a antígenos de la presente divulgación que forman un patrón en la superficie de una PSV. Dicho patrón puede ser un patrón de antígenos simétrico, en forma

de círculo y/o en forma de ramo.

El término "tratamiento" se refiere a la remediación de un problema de salud. El tratamiento también puede ser preventivo y/o profiláctico o reducir el riesgo de aparición de una enfermedad y/o infección. El tratamiento también puede ser curativo o mejorar una enfermedad y/o infección.

El término "profilaxis" se refiere a la reducción del riesgo de aparición de una enfermedad y/o infección. La profilaxis también puede referirse a la prevención de la aparición de una enfermedad y/o infección.

10 El término "bucle" se refiere a una estructura secundaria de un polipéptido donde la cadena polipeptídica invierte su dirección general y también puede denominarse un giro.

El término "cóctel de vacunas" se refiere a una mezcla de antígenos administrados juntos. Un cóctel de vacunas se puede administrar como una dosis única o como varias dosis administradas durante un período de tiempo. Los intervalos de tiempo pueden ser, entre otros, la administración dentro del mismo año, mes, semana, día, hora y/o minuto. La covacunación y el cóctel de vacunas se pueden usar indistintamente.

El término "autoantígenos" se refiere a antígenos endógenos que se han generado dentro de células previamente normales como resultado del metabolismo celular normal, o debido a una infección bacteriana viral o intracelular.

20 El término "sitio aceptor de biotina" se refiere a una secuencia de péptidos capaz de unirse a una molécula de biotina. Sitio aceptor de biotina y AviTag se usan indistintamente en esta invención.

El término "variante de secuencia" se refiere a un polipéptido y/o secuencia de polinucleótidos con al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con dicha secuencia de polipéptido y/o polinucleótido.

Vacuna a base de PSV

30 La expresión de proteínas estructurales virales, como las proteínas Envoltura o Cápside, puede resultar en el autoensamblaje de partículas similares a virus (PSV). Las PSV se parecen a los virus, pero no son infecciosas ya que no contienen ningún material genético viral. A los efectos de la inmunización activa, las PSV han demostrado ser altamente inmunogénicas y proporcionan una alternativa más segura a los virus atenuados, ya que carecen de material genético. Además, las PSV son una herramienta útil para el desarrollo de vacunas y se pueden usar como andamios moleculares para la presentación eficiente de epítomos de antígenos. Esto se ha logrado mediante la inserción genética o mediante estrategias de conjugación química. Sin embargo, generalmente no ha sido posible incorporar péptidos de más de 20 aminoácidos sin interrumpir el procedimiento de autoensamblaje de las PSV quiméricas. Al mismo tiempo, las tecnologías actuales que utilizan la conjugación química no son suficientes para permitir la presentación de PSV de proteínas más grandes a alta densidad y con una orientación consistente para asegurar una presentación ordenada y de alta densidad de epítomos de antígenos repetitivos, que son factores críticos para obtener respuestas inmunes fuertes y de larga duración.

Los presentes inventores han resuelto estos problemas mediante una estrategia novedosa para unir antígenos a una PSV de PV L1 utilizando un sitio aceptor de biotina, una molécula de biotina y una etiqueta de estreptavidina monovalente sin alterar el autoensamblaje de la PSV. Por tanto, en un aspecto principal de la presente divulgación, como se ilustra en la figura 1b, la presente divulgación se refiere a una vacuna para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad donde la vacuna comprende:

- 50 i. una proteína L1 del virus del papiloma (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 están unidos mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En una realización de la presente divulgación, la proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina es capaz de formar una partícula similar a un virus.

Los inventores de la presente descripción han demostrado la formación de PSV usando células de insecto, tales como High Five de células Sf9 incubadas a 28°C. La maduración *in vitro* puede ocurrir durante 18 a 24 horas a 30°C - 37°C. También pueden funcionar otras condiciones y huéspedes de expresión (como *Pichia Pastoris*).

En una realización de la presente divulgación, el antígeno es capaz de provocar una reacción inmune en un animal, como un mamífero, como una vaca, cerdo, caballo, oveja, cabra, llama, ratón, rata, mono, lo más preferiblemente

como un ser humano; o un pájaro como un pollo, o un pez como un salmón.

Ha sido durante mucho tiempo un objetivo atractivo explotar las PSV como una plataforma de potenciación de la inmunogenicidad para inducir respuestas inmunes contra antígenos heterólogos usándolos como andamios moleculares para la presentación de antígenos. Por tanto, otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un andamio de presentación de antígenos, que comprende una partícula similar a un virus ensamblada que comprende:

- i. una proteína L1 del virus del papiloma (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- 10 iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 están unidos mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman un andamio de presentación de antígeno.

15 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para producir una matriz de antígenos repetitiva, ordenada y no de origen natural que comprende

- i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- 20 ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 están unidos mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una matriz de antígenos repetitiva, ordenada y no natural.

Enfermedades e indicaciones médicas.

La presente divulgación es una estrategia novedosa, genérica y fácil de usar para conjugar varios antígenos a una PSV. Dependiendo del antígeno, las vacunas basadas en PSV de la presente divulgación se pueden usar para la profilaxis y/o el tratamiento de una amplia gama de enfermedades. Las enfermedades para las que se puede usar la presente divulgación como profilaxis y/o tratamiento incluyen, pero no se limitan a, cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades alérgicas y/o enfermedades infecciosas.

35 En una realización de la presente divulgación, un antígeno que está asociado con al menos una enfermedad cancerosa se une a la proteína PV L1 a través de la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1. En una realización adicional de la presente divulgación, la presente vacuna de PSV puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer y/o cánceres con los que está asociado el antígeno.

40 En una realización de la presente divulgación, un antígeno que está asociado con al menos una enfermedad cardiovascular se une a la proteína PV L1 mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1. En una realización adicional de la presente divulgación, la presente vacuna de PSV puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y/o enfermedades cardiovasculares con las que está asociado el antígeno.

50 En una realización de la presente divulgación, un antígeno que está asociado con al menos una enfermedad alérgica se une a la proteína PV L1 a través de la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1. En una realización adicional de la presente divulgación, la presente vacuna de PSV puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad alérgica y/o enfermedades alérgicas con las que está asociado el antígeno.

55 En una realización de la presente divulgación, un antígeno que está asociado con al menos una enfermedad infecciosa se une a la proteína PV L1 mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1. En una realización adicional de la presente divulgación, la presente vacuna de PSV puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad infecciosa y/o enfermedades infecciosas con las que está asociado el antígeno.

60 Una lista no exhaustiva de antígenos que pueden ser usados por la presente divulgación se describe en la tabla 1 y la tabla 2. Además, la tabla 1 muestra ejemplos de enfermedades específicas con las que los antígenos están asociados así como ejemplos de grupos de pacientes que pueden necesitar profilaxis y/o tratamiento usando las vacunas de antígeno-PSV de la presente divulgación.

65 **Tabla 1 Lista no exhaustiva de antígenos o partes de los mismos que podrían usarse en el tratamiento de enfermedades/indicaciones médicas específicas en varios grupos de pacientes.**

Ejemplos de antígenos (no exhaustivos)	Ejemplos de una enfermedad específica (no exhaustivos)	Ejemplos de grupo de pacientes (no exhaustivos)
Her2/Neu (ERBB2)	Cáncer de mama	Mujeres que sobreexpresan Her2
Her2/Neu (ERBB2)	Cáncer gástrico	Hombres y mujeres que sobreexpresan Her2
Her2/Neu (ERBB2)	Cáncer de ovario	Mujeres que sobreexpresan Her2
Her2/Neu (ERBB2)	Carcinoma seroso uterino	Mujeres posmenopáusicas que sobreexpresan Her2
Survivina	Tipos de cáncer que sobreexpresan Survivina	Hombres y mujeres no embarazadas que sobreexpresan Survivina
PCSK9	Enfermedades cardiovasculares.	Hombres y mujeres con dislipidemia
PCSK9	Enfermedades cardiovasculares.	Hombres y mujeres con aterosclerosis
PCSK9	Enfermedades cardiovasculares.	Hombres y mujeres con hipercolesterolemia
Interleucina-5	Asma	Hombres y mujeres con eosinofilia
Interleucina-5	Poliposis nasal	Hombres y mujeres con eosinofilia
Interleucina-5	Dermatitis atópica	Hombres y mujeres con eosinofilia
Interleucina-5	Esofagitis eosinofílica	Hombres y mujeres con eosinofilia
Interleucina-5	Síndrome hipereosinofílico	Hombres y mujeres con eosinofilia
Interleucina-5	Síndrome de Churg-Strauss	Hombres y mujeres con eosinofilia
Ag85A	Tuberculosis	Hombres y mujeres con tuberculosis
PfRH5	Malaria	Hombres y mujeres con malaria
VAR2CSA	Malaria	Mujeres con malaria
PfEMP1, CIDR1a	Malaria	Hombres y mujeres con malaria
GLURP	Malaria	Hombres y mujeres con malaria
MSP3	Malaria	Hombres y mujeres con malaria
Pfs25	Malaria	Hombres y mujeres con malaria
CSP	Malaria	Hombres y mujeres con malaria
PfSEA-1	Malaria	Hombres y mujeres con malaria

Los antígenos descritos también pueden ser relevantes para el uso en otros grupos de pacientes y/o contra otras enfermedades específicas o relacionadas. En una realización de la presente divulgación, se pueden combinar al menos dos, como tres, cuatro y/o cinco antígenos.

5

Tabla 2: Lista no exhaustiva de enfermedades/indicaciones médicas y antígeno/organismos diana de la presente vacuna de PSV.

Enfermedad:	Antígeno/organismo diana:
Cáncer:	Her2/Neu (ERBB2) / Homo Sapiens
	Survivina (proteína 5 que contiene repetición de IAP baculoviral) / Homo Sapiens
Enfermedad cardiovascular:	PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) / Homo Sapiens
Asma / Alergias:	IL-5 (interleucina-5) / Homo sapiens
Tuberculosis:	Ag85A (Diacilglicerol ciltransferasa/micoliltransferasa) / Micobacterium tuberculosis
Malaria:	Homólogo 5 de proteína de unión a reticulocitos (PfRH5) / Plasmodium falciparum
	VAR2CSA (dominio, ID1-ID2a) / Plasmodium falciparum CIDR1a dominio de PfEMP1, Plasmodium falciparum Proteína rica en glutamato (GLURP) / Plasmodium falciparum Proteína de superficie de merozoitos 3 (MSP3) / Plasmodium falciparum

Enfermedad:	Antígeno/organismo diana:
	Antígeno de superficie de ookinete de 25 kDa (Pfs25) / Plasmodium falciparum
	Proteína Circumsporozoite (CSP) / Plasmodium falciparum Antígeno egreso de esquizonte -1 (PfSEA-1) / Plasmodium falciparum

La vacuna de la presente divulgación también puede usarse contra otras enfermedades y/o usar otros antígenos.

- En una realización de la presente divulgación, la indicación médica se selecciona de entre el grupo que consiste en
- 5 un cáncer, una enfermedad cardiovascular, una alergia y/o una enfermedad infecciosa. En una realización particular de la presente divulgación, la indicación médica es una alergia. En una realización particular de la presente divulgación, la indicación médica es una enfermedad cardiovascular. En una realización más preferida de la presente divulgación, la indicación médica es un cáncer.
- 10 En otra realización de la presente divulgación, el antígeno es un polipéptido, péptido y/o un fragmento antigénico de un polipéptido asociado con una respuesta fisiológica anormal tal como una enfermedad cardiovascular y/o una reacción/enfermedad alérgica. En una realización particular de la presente divulgación, la respuesta fisiológica anormal es un cáncer.
- 15 En una realización adicional de la presente divulgación, el antígeno es una proteína, péptido y/o un fragmento antigénico asociado con una indicación médica descrita en la presente divulgación.

Cáncer y antígenos asociados

- 20 En 2012, más de 14 millones de adultos fueron diagnosticados con cáncer y hubo más de 8 millones de muertes por cáncer en todo el mundo. En consecuencia, existe la necesidad de tratamientos eficaces contra el cáncer.

Una característica de las células cancerosas son los niveles anormales de expresión de genes y proteínas. Un ejemplo de un gen asociado al cáncer es el HER2, que se sobreexpresa en el 20 % de todos los cánceres de mama y está

25 asociado con un mayor potencial metastásico y una escasa supervivencia del paciente. Aunque las células cancerosas expresan antígenos asociados al cáncer de una manera que las distingue inmunológicamente de las células normales, la mayoría de los antígenos asociados al cáncer son sólo débilmente inmunogénicos porque la mayoría de los antígenos asociados al cáncer son proteínas "propias" que generalmente son toleradas por el huésped. La presente divulgación ha resuelto este problema mediante una vacuna basada en antígeno-PSV efectiva que es capaz de activar

30 el sistema inmunológico para reaccionar contra, por ejemplo, antígenos asociados al cáncer y superar la tolerancia inmunológica a dichos antígenos. Los diferentes cánceres se caracterizan por tener diferentes antígenos asociados al cáncer. Se considera que la Survivina se sobreexpresa en la mayoría de las células cancerosas y también podría usarse en la presente descripción. Por lo tanto, la presente divulgación puede usarse en el tratamiento/profilaxis de la mayoría de los tipos de cánceres que sobreexpresan un antígeno asociado a un tumor.

35 El antígeno está unido a la proteína PV L1 de la presente divulgación mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1 (véase la figura 1b para el concepto general de la presente divulgación). Por tanto, la presente divulgación proporciona una vacuna basada en antígeno-PSV efectiva que es capaz de activar el sistema inmunológico para reaccionar contra,

40 por ejemplo, antígenos asociados al cáncer y superar la tolerancia inmunológica a tales antígenos. En una realización, la vacuna de PSV de la presente divulgación puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer con el que está asociado el antígeno.

Una realización de la presente divulgación comprende un antígeno asociado al cáncer unido a la proteína PV L1

45 mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1. En una realización adicional de la presente divulgación, la presente vacuna de PSV puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer con el que está asociado el antígeno.

En otra realización de la presente divulgación, la presente divulgación se usa en el tratamiento/profilaxis de cualquier

50 tipo de cáncer que sobreexpresa un antígeno. El tipo de cáncer contra el que se puede usar la divulgación se determina mediante la elección del antígeno.

Se sabe que los oncovirus pueden causar cáncer. Por tanto, en una realización de la presente divulgación, la vacuna comprende un antígeno asociado a oncovirus unido a la proteína PV L1 mediante la interacción entre la estreptavidina

55 monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1.

En una realización adicional de la presente divulgación, la presente vacuna se puede usar para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer con el que está asociado el antígeno.

- 60 En una realización de la presente divulgación, el antígeno es una proteína o péptido o un fragmento antigénico de un

- polipéptido asociado con un cáncer seleccionado de entre el grupo que comprende cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de vías biliares, Cáncer de vejiga, cáncer óseo, tumores cerebrales/del sistema nervioso central en adultos, tumores cerebrales/del sistema nervioso central en niños, cáncer de mama, cáncer de mama en hombres, cáncer en adolescentes, cáncer en niños, cáncer en adultos jóvenes, cáncer de primario desconocido, enfermedad de
- 5 Castleman, Cáncer cervical, Cáncer de colon/recto, Cáncer del endometrio, Cáncer de esófago, Familia de tumores de Ewing, Cáncer ocular, Cáncer de la vesícula biliar, Tumores carcinoides gastrointestinales, Tumor del estroma gastrointestinal, Enfermedad trofoblástica gestacional, Enfermedad de Hodgkin, Sarcoma de Kaposi, Cáncer renal, Cáncer laríngeo e hipofaríngeo, Leucemia linfocítica aguda en adultos, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia en niños, cáncer del hígado,
- 10 Cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumor carcinóide del pulmón, linfoma, linfoma de la piel, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, Linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin en niños, cáncer de la orofaringe y de la cavidad oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer del páncreas, cáncer del pene, tumores hipofisarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomioma, cáncer de las
- 15 glándulas salivales, cáncer de tejido blando en adultos, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de piel de células basales y escamosas, cáncer de piel melanoma, cáncer de piel de células de Merkel, cáncer del intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer del timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de la vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms.
- 20 En una realización preferida de la invención, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario y carcinoma seroso uterino.

La unión de Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina o un fragmento antigénico del mismo con la PSV forma una vacuna basada en PSV que es capaz de activar el sistema inmunológico para que reaccione contra, por ejemplo, células con

25 alta expresión de Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina y superar la tolerancia inmunológica. En una realización de la presente divulgación, la vacuna de PSV Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cancerosa descrita en esta invención y/u otras enfermedades cancerosas. Usando un razonamiento similar, se pueden usar otras vacunas basadas en antígeno-PSV asociadas a enfermedades cancerosas contra cualquier enfermedad cancerosa.

30 En una realización de la presente divulgación, el antígeno es Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina o un fragmento antigénico del mismo, donde el antígeno está asociado y dirigido contra al menos uno de los presentes tipos de cánceres divulgados en esta invención.

35 En una realización más preferida de la invención, la presente divulgación se refiere a una vacuna para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de uno de los cánceres divulgados en esta invención donde la vacuna comprende:

- i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- 40 iii. un antígeno asociado al cáncer como Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina o un fragmento antigénico de Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 se unen mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman

45 una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En una realización de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente se selecciona de entre el grupo que comprende SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 y/o SEQ ID NO: 47 y/o una variante de secuencia de los mismos.

50 **Enfermedades cardiovasculares y antígenos asociados**

Se estima que 17,3 millones de personas murieron de enfermedades cardiovasculares en 2008, lo que representa el 30 % de todas las muertes mundiales. Abordar los factores de riesgo como el consumo de tabaco, las dietas malsanas

55 y la obesidad, la inactividad física, la hipertensión arterial, la diabetes y los lípidos elevados son importantes para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la necesidad de medidas farmacéuticas preventivas es cada vez más importante. La presente divulgación puede usarse en el tratamiento/profilaxis de la mayoría de los tipos de enfermedades cardiovasculares. El tipo de enfermedad cardiovascular contra la que se puede utilizar la divulgación se decide mediante la elección del antígeno.

60 En una realización de la presente divulgación, el antígeno es una proteína o péptido o un fragmento antigénico de un polipéptido asociado con una enfermedad seleccionada de entre el grupo que comprende un trastorno lipídico tal como hiperlipidemia, tipo I, hiperlipidemia tipo II, tipo III, tipo IV o tipo V, hipertrigliceridemia secundaria, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, xantomatosis, deficiencia de colesterol acetiltransferasa, afección arteriosclerótica (p. ej.,

65 aterosclerosis), enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer.

En una realización de la presente divulgación, el antígeno es una proteína o péptido o un fragmento antigénico de un polipéptido asociado con una enfermedad cardiovascular. En una realización adicional de la presente divulgación, la enfermedad cardiovascular se selecciona de entre el grupo que consiste en dislipidemia, aterosclerosis e hipercolesterolemia. Un ejemplo de polipéptido asociado con una enfermedad cardiovascular es PCSK9 que actúa en la homeostasis del colesterol. El bloqueo de PCSK9 tiene importancia médica y puede reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en plasma y/o suero. La reducción de LDL-C reduce el riesgo de, por ejemplo, ataques cardíacos.

La unión del antígeno PCSK9 a la PSV forma una vacuna basada en PCSK9-PSV que es capaz de activar el sistema inmunológico para reaccionar contra, por ejemplo, células con alta expresión de PCSK9 y superar la tolerancia inmunológica a PCSK9, lo que reduce los niveles de LDL-C y el riesgo de ataques cardíacos. En una realización de la presente divulgación, la vacuna PCSK9-PSV puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y/u otras enfermedades cardiovasculares descritas en esta invención. Usando un razonamiento similar, se pueden usar otras vacunas basadas en antígeno-PSV asociadas a enfermedades cardiovasculares contra cualquier enfermedad cardiovascular.

En una realización preferida de la presente divulgación, el antígeno comprende PCSK9 o un fragmento antigénico de la misma, donde el antígeno está asociado y dirigido contra al menos una de las enfermedades cardiovasculares y/u otras enfermedades cardiovasculares descritas en esta invención.

En una realización más preferida de la invención, la presente divulgación se refiere a una vacuna para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de al menos una de las enfermedades cardiovasculares descritas en esta invención donde la vacuna comprende:

- i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno asociado a una enfermedad cardiovascular tal como PCSK9 o un fragmento antigénico del mismo fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 se unen mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En una realización de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente comprende la SEQ ID NO: 20 y/o una variante de secuencia de la misma.

Asma o enfermedades alérgicas y antígenos asociados.

La prevalencia de las enfermedades alérgicas en todo el mundo está aumentando drásticamente tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, cientos de millones de sujetos en el mundo padecen rinitis alérgica y se estima que 300 millones padecen de asma que afecta notablemente la calidad de vida de estas personas e impacta negativamente en el bienestar socioeconómico de la sociedad.

Se ha demostrado que la interleucina 5 (IL-5) juega un papel fundamental en la inflamación eosinofílica en varios tipos de alergias, incluido el asma eosinofílica grave. Los eosinófilos están regulados en cuanto a su reclutamiento, activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia por la IL-5 que, en consecuencia, ha identificado a esta citoquina como una diana principal para las intervenciones terapéuticas. La unión de un antígeno de IL-5 o un fragmento del mismo a la PSV de la presente divulgación forma una vacuna basada en IL-5-PSV que es capaz de activar el sistema inmunológico para que reaccione contra IL-5. Por consiguiente, una vacuna basada en IL-5-PSV descrita en la presente divulgación puede usarse en el tratamiento/profilaxis del asma eosinofílica o alergia. En la presente divulgación pueden usarse otros antígenos asociados a alergias (por ejemplo, IgE) usando un razonamiento similar. El tipo de asma o enfermedad alérgica contra la que se puede utilizar la divulgación se decide mediante la elección del antígeno. En una realización de la presente divulgación, el antígeno es una proteína o péptido o un fragmento antigénico de un polipéptido asociado con una o más enfermedades de asma o alergia descritas en esta invención. En una realización preferida de la presente divulgación, el asma o alergia se selecciona de entre el grupo que consiste en asma eosinofílica, alergia, poliposis nasal, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg-Strauss.

En una realización preferida de la presente divulgación, el antígeno comprende IL-5 o un fragmento antigénico de la misma, donde el antígeno está asociado y dirigido contra al menos una de las enfermedades de asma o alergia descritas en esta invención y/u otras enfermedades alérgicas o de asma.

En una realización más preferida de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a una vacuna para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una de las enfermedades de asma o alergia descritas en esta invención donde la vacuna comprende:

- i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno asociado a alergias como IL-5 o un fragmento antigénico del mismo fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 se unen mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En una realización de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente comprende la SEQ ID NO: 19 y/o una variante de secuencia de la misma.

Enfermedades infecciosas y antígenos asociados.

La tuberculosis y la malaria son dos enfermedades infecciosas importantes. En 2012, se estima que se produjeron 207 millones de casos de malaria que provocaron más de 500.000 muertes. También en 2012, se estima que 8,6 millones de personas desarrollaron tuberculosis y 1,3 millones murieron a causa de la enfermedad. Los procedimientos actuales de tratamiento son insuficientes y algunos han resultado en resistencia a los fármacos. En consecuencia, existe la necesidad de fármacos nuevos y eficaces para el tratamiento/profilaxis de la tuberculosis y la malaria. La unión de un antígeno asociado a malaria o tuberculosis o un fragmento del mismo a la PSV de la presente divulgación forma una vacuna basada en PSV que es capaz de activar el sistema inmunológico para reaccionar contra, por ejemplo, malaria o tuberculosis. Usando una línea de razonamiento similar, la presente descripción puede usarse en el tratamiento/profilaxis de la mayoría de las enfermedades infecciosas. El tipo de enfermedad infecciosa contra la que se puede utilizar la divulgación se decide mediante la elección del antígeno.

En una realización de la presente divulgación, el antígeno fusionado a la estreptavidina monovalente de la presente divulgación es una proteína o péptido o un fragmento antigénico de un polipéptido asociado con una enfermedad infecciosa tal como tuberculosis y/o malaria.

En una realización adicional de la presente descripción un antígeno de *Plasmodium falciparum* se fusiona a la estreptavidina monovalente de la presente descripción para su uso en el tratamiento/profilaxis de la malaria.

En una realización adicional de la presente descripción un antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* se fusiona a la estreptavidina monovalente de la presente descripción para su uso en el tratamiento/profilaxis de la tuberculosis.

En una realización adicional de la presente divulgación, el antígeno se selecciona de entre el grupo que consiste en Ag85A de *Mycobacterium tuberculosis*, PfrH5 de *Plasmodium falciparum*, VAR2CSA (dominio, ID1-ID2a) de *Plasmodium falciparum*, dominio CIDR1a, de PfEMP1 de *Plasmodium falciparum*, GLURP de *Plasmodium falciparum*, MSP3 de *Plasmodium falciparum*, Pfs25 de *Plasmodium falciparum*, CSP de *Plasmodium falciparum* y PfSEA-1 de *Plasmodium falciparum* o un fragmento antigénico de los antígenos descritos. En otra realización de la presente divulgación, el antígeno comprende una construcción de fusión entre MSP3 y GLURP (GMZ2) de *Plasmodium falciparum*.

En otra realización de la presente divulgación, el antígeno comprende una proteína, o un fragmento antigénico de la misma, del organismo patógeno que causa la enfermedad infecciosa.

En una realización más preferida de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a una vacuna para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de una de las enfermedades infecciosas descritas en esta invención donde la vacuna comprende:

- i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
- ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno asociado con una enfermedad infecciosa como Ag85A de *Mycobacterium tuberculosis*, PfrH5 de *Plasmodium falciparum*, VAR2CSA (dominio, ID1-ID2a) de *Plasmodium falciparum*, dominio CIDR1a, de PfEMP1 de *Plasmodium falciparum*, GLURP de *Plasmodium falciparum*, MSP3 de *Plasmodium falciparum* Pfs25 de *Plasmodium falciparum*, CSP de *Plasmodium falciparum* y/o PfSEA-1 de *Plasmodium falciparum* o un fragmento antigénico de los mismos fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 se unen mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En una realización preferida de la presente divulgación, el antígeno es VAR2CSA y la vacuna es para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la malaria placentaria.

En otra realización preferida de la presente divulgación, el antígeno sobrevive y la vacuna es para uso en la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer.

En una realización de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente comprende 5 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 28 y/o una variante de secuencia de la misma. En una realización preferida de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente comprende la SEQ ID NO: 21. En una realización más preferida de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente comprende la SEQ ID NO: 24. En una realización más preferida de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente 10 comprende la SEQ ID NO: 28.

Inducción de una respuesta inmune en un sujeto

La vacunación activa (inmunización), mediante la administración de pequeñas dosis de un antígeno a un sujeto, es 15 una forma de activar el sistema inmunológico de un sujeto para desarrollar inmunidad adaptativa al antígeno. Esto permite que el cuerpo de un sujeto reaccione rápida y eficientemente a exposiciones futuras.

Un aspecto de la divulgación se refiere a un procedimiento para inducir una respuesta inmune en un sujeto, comprendiendo el procedimiento las etapas de 20

- i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna de la presente divulgación y/o
- ii. administrar dicha composición a un sujeto al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad,

25 induciendo así una respuesta inmune en el sujeto.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para inmunizar a un sujeto que lo necesita, dicho procedimiento comprende las etapas de:

- 30 i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna de la presente divulgación, y/o
- ii. administrar dicha composición a un sujeto al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad.

inmunizando así al sujeto que lo necesite.

35 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para obtener una respuesta inmune fuerte y duradera en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 40 i. obtener una composición que comprende una vacuna de la presente divulgación, y/o
- ii. administrar la vacuna para tratar y/o impedir una condición clínica en un sujeto que lo necesite,

donde la vacuna obtiene una respuesta inmune fuerte y duradera en el sujeto.

En una realización de la presente divulgación, el procedimiento para inducir una respuesta inmune en un sujeto, 45 inmunizar a un sujeto que lo necesita y/u obtener una respuesta inmune fuerte y duradera comprende además al menos una vacuna de refuerzo y/o un segundo ingrediente activo.

Origen de la proteína PV L1

50 Un elemento importante de la presente vacuna basada en PSV es la principal proteína L1 de la cápside del papilomavirus (PV), que tiene la capacidad de autoensamblarse espontáneamente en partículas similares a virus (PSV). El uso de proteínas L1 de papilomavirus en la presente divulgación se ilustra en la figura 1b. Se sabe que varios cientos de especies de papilomavirus, tradicionalmente denominados "tipos", infectan a la mayoría de los mamíferos, así como a aves, serpientes y tortugas. En principio, la proteína de la cápside principal L1 de la mayoría de los 55 papilomavirus, capaz de formar una PSV, puede usarse para llevar a cabo la presente divulgación.

En una realización de la presente divulgación, la proteína PV L1 es de un mamífero tal como, pero no limitado a: género *Alces*, *Homo sapiens*, vaca, cerdo, caballo, oveja, cabra, llama, ratón, rata, mono y pollo.

60 En una realización más preferida de la presente divulgación, la proteína PV L1 es del genotipo 16 y/o 118 de PV humano. En aún una realización particular de la presente divulgación, la proteína PV L1 es de *Alces alces*.

Sitio aceptor de biotina y su posición en la proteína PV L1

65 El sitio aceptor de biotina de la presente divulgación comprende una secuencia de 15 aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos. Es extremadamente difícil, si no imposible, predecir las consecuencias de las

modificaciones de las proteínas formadoras de PSV, como las proteínas PV L1. Tales modificaciones a menudo conducen a la interrupción del delicado y sensible procedimiento de autoensamblaje de las PSV. La modificación exitosa del procedimiento de formación de PSV depende al menos de tres factores 1) la secuencia de aminoácidos del sitio aceptor de biotina, 2) el sitio de inserción, y 3) la eliminación/delección de residuos de aminoácidos para dejar espacio para el sitio aceptor de biotina. Los inventores han demostrado varias modificaciones exitosas de los bucles PV L1 sin interrumpir el delicado procedimiento de autoensamblaje.

En una realización de la presente divulgación, el sitio aceptor de biotina se fusiona en un bucle de la proteína PV L1.

10 En una realización de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a una vacuna para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad donde la vacuna comprende:

- i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina en un bucle de la proteína PV L1, y
- 15 ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
- iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde el antígeno y la proteína PV L1 están unidos mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que presenta dicho antígeno.

En otra realización de la presente divulgación, el bucle se selecciona de entre el grupo que consiste en el bucle DE y el bucle HI de la proteína PV L1. La proteína PV L1 comienza con un residuo de metionina que se escinde después de la traducción. Por tanto, hay dos formas de numerar los residuos de aminoácidos de la proteína PV L1: o el residuo de metionina es el primero, o el residuo de metionina no se cuenta y el siguiente residuo de serina es el primero. Las posiciones dadas en la presente divulgación se numeran usando la primera numeración, es decir, donde se cuenta la metionina.

En una realización de la presente divulgación, el sitio aceptor de biotina se inserta en el bucle HI de la proteína L1 del genotipo 16 de PV humano en la posición 351/352 (SEQ ID NO: 2). En otra realización, el sitio aceptor de biotina se inserta en el bucle H4 de la proteína L1 del genotipo 16 de PV humano en la posición 431/432 (SEQ ID NO: 1). En una realización de la presente divulgación, el sitio aceptor de biotina se inserta en el bucle HI de la proteína L1 del genotipo 118 de PV humano en la posición 360/365 donde se eliminan los residuos 361-364 (AGKI) (SEQ ID NO: 6). En una realización más preferida de la presente divulgación, el sitio aceptor de biotina se inserta en el bucle DE de la proteína L1 del genotipo 16 de PV humano en la posición 134/139 donde se eliminan los residuos 135-137 (YAAN) (SEQ ID NO: 3).

En una realización de la presente divulgación, la proteína PV L1 que contiene el sitio aceptor de biotina comprende las secuencias de aminoácidos seleccionadas de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 6 o una variante de secuencia biológicamente activa que tenga al menos 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de las proteínas PV L1 descritas en esta invención que contienen las secuencias del sitio aceptor de biotina. Por "activo biológico" se entiende la capacidad de formar una partícula similar a un virus.

45 En una realización de la presente divulgación, el sitio aceptor de biotina de la presente divulgación comprende la secuencia de aminoácidos GLNDIFEAQKIEWHE (SEQ ID NO 36).

Biotinilación enzimática

50 En general, existen dos estrategias para la biotinilación de proteínas; biotinilación química y biotinilación enzimática. La biotinilación química, como la biotinilación de residuos de lisina expuestos, permite la unión a PSV de diversos tipos de antígenos diana (incluidas las dianas no proteicas) y esta estrategia generalmente no está restringida por el tamaño del antígeno (Raja KS. y col., 2003). Sin embargo, con esta estrategia es muy difícil controlar la cantidad/estequiometría general, así como la orientación del antígeno acoplado. Por último, los procedimientos de acoplamiento químico rara vez son compatibles con la producción de vacunas a gran escala. El principal desafío de las plataformas actuales de PSV es presentar el antígeno en la superficie de la PSV, a alta densidad, en un orden regularmente espaciado con una orientación constante para una exhibición de epítipo eficiente que sea capaz de inducir inmunidad protectora a largo plazo.

60 Con el fin de resolver estos desafíos, las PSV de la presente divulgación se preparan mediante biotinilación enzimática. La biotinilación enzimática asegura que solo una única molécula de biotina se conjuga con cada L1 en la PSV, controlando así la relación/estequiometría general y la ubicación de las proteínas PSV y las moléculas de biotina. Este control permitirá la presentación de un antígeno a alta densidad, es decir, en teoría, un antígeno por proteína L1, mientras está espaciado regularmente y con orientación constante en la superficie de las PSV de la presente divulgación.

Por tanto, en una realización de la presente divulgación, la molécula de biotina se conjuga enzimáticamente con el sitio aceptor de biotina. En otra realización de la presente divulgación, la molécula de biotina se conjuga enzimáticamente con el sitio aceptor de biotina mediante una biotina ligasa de un procarionte, tal como de una bacteria, tal como de *E. coli*. La biotina ligasa es, en una realización preferida de la invención, de la presente divulgación, BirA de *E. coli*.

Antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente

La estreptavidina de *Streptomyces avidinii* forma homo-tetrámeros de estreptavidina y une hasta cuatro moléculas de biotina. La estreptavidina monovalente de la presente divulgación forma monómeros y se une a una única molécula de biotina. Por tanto, cuando se une el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente a la PSV de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente asegura una presentación uniforme de dichos antígenos. El uso de estreptavidina monovalente asegura además el control de la cantidad/estequiometría general, así como la orientación del antígeno acoplado. Este control permitirá la presentación de un antígeno a alta densidad, mientras se espacia regularmente y con una orientación constante en la superficie de una PSV, resolviendo así tres factores críticos principales para obtener la activación del sistema inmunológico. Por el contrario, un homo-tetrámero de estreptavidina puede reticular varias proteínas PV L1 en la superficie de una PSV, creando así una presentación irregular de dicho antígeno, lo que puede obstaculizar la respuesta inmune de un antígeno. Por tanto, un aspecto de la presente divulgación es usar estreptavidina monovalente fusionada al antígeno para unir el antígeno a la proteína PV L1 mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1.

En una realización de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente utilizada por la presente divulgación comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

En otra realización de la presente divulgación, cada antígeno se presenta en la continuación inmediata de cada proteína PV L1 en una orientación constante.

En otra realización de la presente divulgación, la proporción de proteína PV L1:molécula de biotina:antígeno es 1:1:1.

Cambiar la posición donde la etiqueta de estreptavidina monomérica se fusiona con el antígeno permitirá cambiar la orientación del antígeno. Esto se puede realizar para permitir la mejor presentación posible de los epítopos más inmunogénicos del antígeno. La mejor orientación posible puede ser diferente de un antígeno a otro.

En otra realización de la presente divulgación, el antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente comprende además una etiqueta. Dichas etiquetas se pueden usar para técnicas de purificación conocidas por los expertos. La etiqueta se puede seleccionar de entre el grupo que comprende etiqueta de polihistidina, etiqueta de calmodulina, etiqueta de poliglutamato, etiqueta E, etiqueta FLAG, etiqueta HA, etiqueta Myc, etiqueta S, etiqueta SBP, Softag 1, Softag 3, etiqueta Strep, etiqueta Strep-II, etiqueta TC, etiqueta V5, etiqueta VSV y etiqueta Xpress. Se pueden usar otras etiquetas peptídicas o no peptídicas en su lugar o en combinación con las etiquetas peptídicas mencionadas anteriormente. En una realización particular de la presente divulgación, la etiqueta es una etiqueta de polihistidina, tal como una etiqueta 4xHis, 5xHis, 6xHis, 7xHis, 8xHis, 9xHis o 10xHis.

En una realización de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente se fusiona con el antígeno en cualquier posición. En otra realización de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente se fusiona con el antígeno en el extremo N, extremo C y/o se fusiona con el antígeno en la secuencia codificante del antígeno. Una persona experta sabrá cómo fusionar el antígeno y la estreptavidina monovalente, sin introducir codones de terminación o causar cambio de marco o cualquier otra mutación.

En otra realización de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente fusionada al antígeno comprende

- i. una secuencia polipeptídica seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28, o
- ii. una variante de secuencia de dicha secuencia polipeptídica, donde la variante de secuencia tiene al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con las secuencias de entre el grupo que comprende SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28.

En una realización preferida de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente fusionada al antígeno comprende

- i. una secuencia polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 19, y/o
- ii. una variante de secuencia de dicha secuencia polipeptídica, donde la variante de secuencia tiene al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de SEQ ID NO: 19.

tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 19.

En una realización más preferida de la presente divulgación, la estreptavidina monovalente fusionada al antígeno comprende

5

- i. una secuencia polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 18, y/o
- ii. una variante de secuencia de dicha secuencia polipeptídica, donde la variante de secuencia tiene al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 18.

10

Vector y secuencias de polinucleótidos/polipéptidos

En la clonación molecular, un vector es una molécula de ADN que se utiliza como vehículo para transportar artificialmente material genético extraño a una célula, donde se puede replicar y/o expresar. Los cuatro tipos principales de vectores son plásmidos, vectores virales, cósmidos y cromosomas artificiales. El vector en sí mismo es generalmente una secuencia de ADN que consiste en un inserto (transgén) y una secuencia más grande que sirve como "columna vertebral" del vector. El propósito de un vector que transfiere información genética a otra célula es típicamente aislar, multiplicar o expresar el inserto en la célula diana. Los vectores de expresión (construcciones de expresión) son específicamente para la expresión de transgenes en células diana y generalmente tienen una secuencia promotora que dirige la expresión del transgén.

La expresión/producción heteróloga de la vacuna de la presente divulgación comprende 3 componentes peptídicos 1) una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina 2) una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y 3) un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente. Por tanto, en una realización de la presente divulgación, cada uno de los componentes peptídicos está codificado por una secuencia polinucleotídica y cada una de las secuencias polinucleotídicas puede expresarse en uno, dos o tres plásmidos diferentes.

Para permitir la expresión/producción heteróloga de la vacuna, un aspecto de la presente divulgación es un vector que comprende al menos un polinucleótido que codifica

30

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y/o
- ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y/o
- iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente.

En otra realización de la presente divulgación, el vector comprende al menos dos, tales como al menos tres polinucleótidos de los siguientes polipéptidos:

35

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y/o
- ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y/o
- iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente.

40

En una realización adicional de la presente divulgación, la proteína PV L1 que contiene el sitio aceptor de biotina está codificada por una secuencia de polinucleótidos que comprende:

45

- i. una secuencia de polinucleótidos seleccionada de entre el grupo que comprende SEQ ID 11, SEQ ID 12, SEQ ID 13, SEQ ID 14, SEQ ID 15, SEQ ID 16, SEQ ID 17, y/o
- ii. una variante de secuencia de dicha secuencia polinucleotídica, donde la variante de secuencia tiene al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con dicha SEQ ID 11, SEQ ID 12, SEQ ID 13, SEQ ID 14, SEQ ID 15, SEQ ID 16, SEQ ID 17 y/o
- iii. una variante de secuencia de dicho polinucleótido, donde se modifica el uso del codón.

50

En una realización preferida de la presente divulgación, la proteína PV L1 que contiene el sitio aceptor de biotina está codificada por una secuencia de polinucleótidos que comprende:

55

- i. una secuencia de polinucleótidos seleccionada de entre el grupo que comprende, SEQ ID 12, y/o SEQ ID 13, y/o
- ii. una variante de secuencia de dicha secuencia polinucleotídica, donde la variante de secuencia tiene al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con dicha SEQ ID 12 y/o SEQ ID 13, y/o
- iii. una variante de secuencia de dicho polinucleótido, donde se modifica el uso del codón.

60

En una realización adicional de la presente divulgación, el antígeno fusionado a la estreptavidina monovalente tiene una secuencia de polinucleótidos que comprende:

65

- i. una secuencia de polinucleótidos seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID 29, SEQ ID 30, SEQ

ID 31, SEQ ID 32, SEQ ID 33, SEQ ID 34, SEQ ID 35, y/o

- ii. una variante de secuencia de dicha secuencia polinucleotídica, donde la variante de secuencia tiene al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con dicha SEQ ID 11, SEQ ID 12, SEQ ID 13, SEQ ID 14, SEQ ID 15, SEQ ID 16, SEQ ID 17 y/o
- iii. una variante de secuencia de dicho polinucleótido, donde se modifica el uso del codón.

En una realización de la presente divulgación, el sitio aceptor de biotina comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 39.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a secuencias de polinucleótidos que codifican

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y/o
- ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y/o
- iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente.

En una realización preferida de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a secuencias de polinucleótidos que codifican

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina que comprende la SEQ ID NO: 2, y/o
- ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina que comprende la SEQ ID 38, y/o
- iii. un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente que comprende la SEQ ID NO: 19.

En una realización más preferida de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a secuencias de polinucleótidos que codifican

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina que comprende la SEQ ID NO: 2, y/o
- ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina que comprende la SEQ ID 38, y/o
- iii. un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente que comprende la SEQ ID NO: 20.

En una realización más preferida de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a secuencias de polinucleótidos que codifican

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina que comprende la SEQ ID NO: 2, y/o
- ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina que comprende la SEQ ID 38, y/o
- iii. un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente que comprende la SEQ ID NO: 18.

Célula huésped

La divulgación se refiere además a una célula huésped que comprende un polinucleótido y/o un vector. El polinucleótido puede tener una secuencia con codones optimizados. Los procedimientos de optimización de codones son conocidos en la técnica y permiten una expresión optimizada en un organismo o célula huésped heteróloga. En una realización de la presente divulgación, la célula huésped puede seleccionarse de entre el grupo que comprende células de bacterias, levaduras, hongos, plantas, mamíferos y/o insectos.

Procedimientos para expresar un primer polipéptido: una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina y/o un segundo polipéptido; una biotina ligasa, capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y/o un tercer polipéptido: se conocen en la técnica un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente en una célula huésped. El primer, segundo o tercer polipéptido puede expresarse heterológamente a partir de las correspondientes secuencias de polinucleótidos clonadas en el genoma de la célula huésped o pueden estar comprendidas dentro de un vector. Por ejemplo, un primer y/o segundo y/o tercer polinucleótido que codifica el primer y/o segundo y/o tercer polipéptido se clona en el genoma, y un primer y/o segundo y/o tercer polinucleótido que codifica el primero y/o el segundo y/o tercer polipéptido está comprendido dentro de un vector transformado o transfectado en la célula huésped. Alternativamente, el primer y/o segundo y/o tercer polinucleótido está comprendido dentro de un primer vector y el primer y/o segundo y/o tercer polinucleótido está comprendido dentro de un segundo vector y el primero y/o segundo y/o tercero está compuesto dentro de un tercer vector.

La expresión del primer, segundo y tercer polipéptido en la célula huésped puede ocurrir de manera transitoria. Cuando el polinucleótido que codifica uno de los polipéptidos se clona en el genoma, también se puede clonar un promotor inducible para controlar la expresión de los polipéptidos. Tales promotores inducibles son conocidos en la técnica. Alternativamente, los genes que codifican para los supresores del silenciamiento génico también pueden clonarse en el genoma o en un vector transfectado dentro de la célula huésped.

En una realización particular de la presente divulgación, la célula huésped puede seleccionarse de entre el grupo que comprende *Escherichia coli*, *Spodoptera frugiperda* (sf9), *Trichoplusia ni* (BTI-TN-5B1-4), *Pichia Pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Drosophila Schneider 2* (S2), *Lactococcus lactis*, ovario de

hámster chino (CHO), riñón embrionario humano 293, *Nicotiana tabacum* cv. Samsun NN y *Solanum tuberosum* cv. Solara. Por tanto, en una realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Escherichia coli*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Spodoptera frugiperda*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Pichia Pastoris*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Saccharomyces cerevisiae*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Hansenula polymorpha*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Drosophila Schneider 2*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Lactococcus lactis*. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es ovario de hámster chino (CHO). En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es riñón embrionario humano 293. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Trichoplusia ni* (BTI-TN-5B1-4). En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Nicotiana tabacum* cv. Samsun NN. En otra realización de la presente divulgación, la célula huésped es *Solanum tuberosum* cv. Solara.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a una célula huésped que expresa al menos un polipéptido codificado por cualquiera de los polinucleótidos divulgados por la presente divulgación.

En una realización de la presente descripción, la célula huésped expresa:

- i. un primer polipéptido; una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y/o
- ii. un segundo polipéptido; una biotina ligasa, capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y/o
- iii. un tercer polipéptido; un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde la célula se selecciona de entre el grupo que comprende células de bacterias, levaduras, hongos, plantas, mamíferos y/o insectos.

En una realización adicional de la presente divulgación, la célula huésped expresa

- i. un primer polipéptido que tiene una secuencia de al menos el 70 %, tal como el 75 %, tal como el 80 %, tal como el 85 %, tal como el 90 %, tal como el 95 %, tal como el 96 %, tal como el 97 %, tal como el 98 %, tal como el 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % idéntico a SEQ ID NO: 3 [bucle DE, HPV genotipo 16], SEQ ID NO: 2 [bucle HI, HPV genotipo 16], SEQ ID NO: 6 [bucle HI, HPV118]; y/o
- ii. un segundo polipéptido que tiene una secuencia de al menos el 70 %, tal como el 75 %, tal como el 80 %, tal como el 85 %, tal como el 90 %, tal como el 95 %, tal como el 96 %, tal como el 97 %, tal como el 98 %, tal como el 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % idéntico a SEQ ID NO: 38, y/o
- iii. un tercer polipéptido que tiene una secuencia de al menos el 70 %, tal como el 75 %, tal como el 80 %, tal como el 85 %, tal como el 90 %, tal como el 95 %, tal como el 96 %, tal como el 97 %, tal como el 98 %, tal como el 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % idéntico a SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28,

donde la célula se selecciona de entre el grupo que comprende células de bacterias, levaduras, hongos, plantas, mamíferos y/o insectos.

En una realización preferida de la presente divulgación, la célula huésped expresa:

- i. un primer polipéptido; una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina que comprende SEQ ID NO: 2, y/o
- ii. un segundo polipéptido; una biotina ligasa, capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina que comprende SEQ ID NO: 38, y/o
- iii. un tercer polipéptido; un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente que comprende la SEQ ID NO: 18,

donde la célula se selecciona de entre el grupo que comprende células de bacterias, levaduras, hongos, plantas, mamíferos y/o insectos.

Los inventores de la presente divulgación han demostrado la formación de PSV utilizando células de insectos, tales como High Five (*Trichoplusia ni*) de células Sf9 incubadas a 28°C. También pueden funcionar otras condiciones y huéspedes de expresión.

En una realización particular de la presente divulgación, células de *Trichoplusia ni* se utilizan como célula huésped para la expresión de cualquiera de los polinucleótidos y/o polipéptidos divulgados. En otra realización de la presente divulgación, células de *Trichoplusia ni* se usan para expresar un polipéptido que tiene una secuencia de al menos 70 %, tal como 75 %, tal como 80 %, tal como 85 %, tal como 90 %, tal como 95 %, tal como 96 %, tal como, 97 %, tal como 98 %, tal como 99 %, tal como 99,5 %, tal como 100 % idéntico a cualquiera de los polipéptidos descritos en esta invención.

65 Composición que comprende la vacuna

La vacuna de la presente divulgación se va a utilizar en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad. Por tanto, un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición que comprende la vacuna de la presente divulgación. Dichas composiciones pueden comprender además, por ejemplo, un adyuvante, un tampón y/o sales o una combinación de los mismos.

5

Un adyuvante es un agente farmacológico y/o inmunológico que modifica el efecto de otros agentes. Pueden añadirse adyuvantes a una vacuna para modificar la respuesta inmune reforzándola de modo que proporcione una mayor cantidad de anticuerpos y/o una protección más duradera, minimizando así la cantidad de material extraño inyectado. También se pueden usar adyuvantes para mejorar la eficacia de una vacuna ayudando a subvertir la respuesta inmune a tipos de células particulares del sistema inmune, por ejemplo, activando las células T en lugar de las células B secretoras de anticuerpos, dependiendo del tipo de vacuna.

10

Por tanto, en una realización de la presente divulgación, la composición comprende al menos un adyuvante. En una realización de la presente divulgación, el adyuvante está basado en aluminio. Los adyuvantes de aluminio pueden ser fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio, sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo y/o una combinación de los mismos. También se pueden incluir otros adyuvantes.

15

En otra realización de la presente divulgación, la composición descrita anteriormente comprende al menos un tampón. En una realización de la presente divulgación, el tampón está basado en PBS y/o histidina. En otra realización de la presente divulgación, el tampón tiene un pH entre pH 6 - pH 7,5. En una realización de la presente divulgación, el tampón es isotónico, por ejemplo, tiene 0,6 % - 1,8 % de NaCl.

20

Un emulsionante (también conocido como "emulgente") es una sustancia que estabiliza una emulsión aumentando su estabilidad cinética. Una clase de emulsionantes se conoce como "agentes tensioactivos" o tensioactivos. Los polisorbatos son una clase de emulsionantes que se utilizan en algunos productos farmacéuticos y en la preparación de alimentos. Marcas comunes de polisorbatos incluyen Alkest, Canarcel y Tween. Algunos ejemplos de polisorbatos son polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80. En una realización de la presente divulgación, la composición de la presente divulgación comprende un emulsionante tal como uno de los polisorbatos descritos anteriormente. En una realización particular de la presente divulgación, la composición comprende 0,001-0,02 % de polisorbato 80. En la presente descripción también se pueden usar otros polisorbatos o emulsionantes.

25

30

Una composición farmacéutica que comprende la vacuna

La vacuna de la presente divulgación está destinada a utilizarse en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona además una formulación farmacéutica, que comprende la vacuna de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins.

35

Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser uno o más excipientes que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes humectantes, agentes desintegradores de comprimidos o un material encapsulante.

40

45

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares. 3

50

Los compuestos de la presente divulgación pueden formularse para administración parenteral y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables, y pueden contener agentes como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y / o dispersantes. Preferiblemente, la formulación comprenderá aproximadamente de 0,5 % a 75 % en peso del ingrediente o ingredientes activos y el resto consistirá en excipientes farmacéuticos adecuados como se describe en esta invención.

55

60

La vacuna de la divulgación puede administrarse al mismo tiempo, simultáneamente o junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, especialmente y preferiblemente en forma de una composición farmacéutica de la misma, ya sea por vía oral, rectal o parenteral (incluida la subcutánea), en una cantidad efectiva.

65

Por tanto, un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una

vacuna. Tal composición farmacéutica puede comprender un adyuvante, un tampón y/o sales o una combinación de los mismos.

En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende además una composición que comprende una vacuna como se describe en la presente divulgación.

Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende una vacuna.

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende una vacuna. En un aspecto de la presente divulgación, la vacuna basada en PSV de la presente divulgación se puede fabricar al menos mediante las siguientes etapas:

- i. obtener un primer polipéptido que comprende: una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, y/o
- ii. obtener un segundo polipéptido: una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y/o
- iii. obtener un tercer polipéptido: un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente, y
- iv. someter el primer polipéptido a condiciones que permitan la formación de partículas similares a virus, y/o
- v. permitir la biotinilación enzimática del sitio aceptor de biotina de dichas partículas similares a virus usando dicho segundo polipéptido, y/o
- vi. obtener una vacuna mediante la unión del tercer polipéptido y dichas partículas similares a virus mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de dichas partículas similares a virus, y/o
- vii. generar una composición que comprende dicha vacuna.

obteniendo así una composición farmacéutica.

En la fabricación de la composición farmacéutica se pueden incluir otras etapas, por ejemplo a) aislamiento/purificación de la PSV para producir un producto de alta pureza/calidad. Esto se logrará utilizando diferentes técnicas para la purificación de proteínas. Para este propósito, se llevarán a cabo varias etapas de separación utilizando las diferencias en, por ejemplo, tamaño de proteína, propiedades físico-químicas, afinidad de unión o actividad biológica b) formulación agregando estabilizadores para prolongar la vida útil o conservantes para permitir que los viales multidosis sean utilizados de forma segura según sea necesario c) todos los componentes que constituyen la vacuna final se combinan y mezclan uniformemente, por ejemplo, en un solo vial o jeringa d) la vacuna se coloca en un recipiente receptor (por ejemplo, un vial o una jeringa) y se sella con tapones estériles.

Todos los procedimientos descritos anteriormente deberán cumplir con los estándares definidos para las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que involucrarán varios controles de calidad y una adecuada infraestructura y separación de actividades para evitar la contaminación cruzada. Finalmente, la vacuna puede etiquetarse y distribuirse en todo el mundo.

Procedimiento de administración de una vacuna.

Vías de administración

Tratamiento sistémico. Las principales vías de administración son la oral y la parenteral con el fin de introducir el agente en el torrente sanguíneo para finalmente apuntar a los sitios de acción deseada. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

Administración por vía oral. La administración por vía oral es normalmente para la administración de fármacos por vía enteral, donde el agente se administra a través de la mucosa enteral.

Administración parenteral. La administración parenteral es cualquier vía de administración que no sea la vía oral/enteral, mediante la cual el medicamento evita la degradación de primer paso en el hígado. Por consiguiente, la administración parenteral incluye cualquier inyección e infusión, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua, tal como administración intravenosa, administración intramuscular o administración subcutánea. Además, la administración parenteral incluye inhalaciones y administración tópica.

Por consiguiente, el agente puede administrarse tópicamente para atravesar cualquier membrana mucosa de un animal al que se le va a administrar la sustancia biológicamente activa, p.ej., en la nariz, la vagina, los ojos, la boca, el tracto genital, los pulmones, el tracto gastrointestinal o el recto, preferiblemente la mucosa de la nariz o la boca y, en consecuencia, la administración parenteral también puede incluir la administración bucal, sublingual, nasal, rectal, vaginal e intraperitoneal, así como la administración pulmonar y bronquial por inhalación o instalación. Además, el agente puede administrarse por vía tópica para penetrar en la piel.

Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral.

Tratamiento local. El agente según la divulgación se puede usar como tratamiento local, es decir. introducirse

directamente en el o los sitios de acción como se describirá a continuación.

Por tanto, puede aplicarse un agente a la piel o la mucosa directamente, o el agente puede inyectarse en el tejido enfermo o en una arteria terminal que conduzca directamente al tejido enfermo.

5 Por tanto, otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento de administración de una vacuna para tratar y/o impedir una afección clínica en un sujeto que lo necesita, que comprende las etapas de

- 10 i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna según la presente divulgación, y/o
- ii. administrar dicha composición a un sujeto al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad.

Una realización preferida de la presente divulgación se refiere a un procedimiento de administración de una vacuna para tratar y/o prevenir el cáncer, como se describe en esta invención, en un sujeto que lo necesita, que comprende

- 15 las etapas de
- i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna como se describe en esta invención, y/o
- 20 ii. administrar dicha composición a un sujeto por vía intramuscular y/o intravenosa al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de un cáncer.

Una realización preferida de la presente divulgación se refiere a un procedimiento de administración de una vacuna para tratar y/o prevenir una enfermedad cardiovascular, como se describe en esta invención, en un sujeto que lo necesita, que comprende las etapas de

- 25 i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna como se describe en esta invención, y/o
- ii. administrar dicha composición a un sujeto por vía intramuscular y/o intravenosa al menos una vez para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

En otra realización de la presente divulgación, la vacuna se administra mediante cualquier tipo de inyecciones o

30 infusiones seleccionadas de entre el grupo de inyección en bolo, infusión continua, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, inhalación o administración tópica o una combinación de las mismas. En una realización particular de la presente divulgación, la vacuna se administra mediante administración intramuscular y/o administración intravenosa.

35 En medicina, una dosis de refuerzo es una administración adicional de una vacuna después de una dosis anterior. Después de la inmunización inicial, una inyección de refuerzo o una dosis de refuerzo es una reexposición a la célula antigénica inmunizante. Está destinada a aumentar la inmunidad contra ese antígeno de nuevo a niveles protectores después de que se haya demostrado que ha disminuido o después de un período específico. En una realización de la

40 presente divulgación, la vacuna se administra cualquier número de veces de una, dos, tres, cuatro veces o más.

45 En una realización adicional de la presente divulgación, la vacuna se potencia mediante la administración en una forma y/o parte del cuerpo diferente de la administración anterior. En otra realización de la presente divulgación, la vacuna se administra en el área que es más probable que sea el receptáculo de una determinada enfermedad o infección cuya vacuna pretende prevenir/reducir su riesgo.

50 En otra realización de la presente divulgación, el receptor de la vacuna (el sujeto) de la presente divulgación es un animal, por ejemplo un mamífero, tal como un *Homo sapiens*, vaca, cerdo, caballo, oveja, cabra, llama, ratón, rata, mono y/o pollo. En una realización particular de la presente divulgación, el sujeto es un *Homo sapiens*.

55 La administración de más de una vacuna es conocida en la técnica y se refiere a este concepto como covacunación o para dar un cóctel de vacunas. Por tanto, en una realización de la presente divulgación, la vacuna se coadministra con cualquier otra vacuna. En otra realización de la presente divulgación, la vacuna forma parte de un cóctel de vacunas.

Un kit de partes

60 En otro aspecto de la presente divulgación se hace referencia a un kit de piezas que comprende

- i. una composición que comprende una vacuna de la presente divulgación, y/o
- ii. un instrumento médico u otro medio para administrar la vacuna, y/o
- 65 iii. instrucciones sobre cómo utilizar el kit de piezas.

En una realización de la presente divulgación, el kit de partes comprende un segundo ingrediente activo o componente de vacuna para uso terapéutico en el tratamiento o prevención de una o más de las enfermedades descritas en la presente divulgación.

En una realización de la presente divulgación, la vacuna de la divulgación se administra por separado, secuencial o

simultáneamente con al menos otro ingrediente activo farmacéutico y/o componente de vacuna.

Dosis y regímenes de dosificación

5 Los requisitos de dosificación variarán con la composición de fármaco particular empleada, la vía de administración y el sujeto particular que se esté tratando. Un experto en la técnica también reconocerá que la cantidad y el espaciamiento óptimos de las dosis individuales de un compuesto estarán determinados por la naturaleza y extensión de la afección que se está tratando, la forma, la vía y el lugar de administración, y el paciente particular en tratamiento, y que dichos valores óptimos pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Un experto en la técnica
10 también apreciará que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto administradas por día durante un número definido de días, puede determinarse usando pruebas de determinación del curso de tratamiento convencional.

15 El régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg / kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg / kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg / kg a aproximadamente 1 mg / kg por día.

20 El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto, solo o en combinación con otros agentes, calculado en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria de la presente divulgación dependen del compuesto o compuestos particulares empleados y del
25 efecto a lograr, así como de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped. La dosis administrada debe ser una "cantidad efectiva" o una cantidad necesaria para lograr un "nivel efectivo" en el paciente individual.

30 Cuando el "nivel efectivo" se usa como el punto final preferido para la dosificación, la dosis real y el programa pueden variar, dependiendo de las diferencias interindividuales en farmacocinética, distribución de fármacos edad, sexo, tamaño, salud y metabolismo. El "nivel efectivo" puede definirse, por ejemplo, como el nivel en sangre o tejido deseado en el paciente que corresponde a una concentración de uno o más compuestos según la divulgación.

Ejemplos

35 La modificación de PSV sin interrumpir el delicado y sensible procedimiento de autoensamblaje es un desafío. Los inventores han mostrado a continuación varios ejemplos de introducción exitosa de un sitio aceptor de biotina en varios bucles de PSV sin interrumpir el procedimiento de autoensamblaje. Además, los inventores han mostrado biotinilación enzimática del sitio aceptor de biotina, así como acoplaron varias proteínas de fusión antígeno/estreptavidina monovalente a las PSV. Se han iniciado las pruebas inmunológicas de las vacunas de PSV. Los ejemplos siguientes
40 no limitan el alcance de la divulgación.

Ejemplo 1 - Diseño de proteínas quiméricas de cubierta HPV16 Avi-L1

45 Las secuencias del gen quimérico VPH16 Avi-L1 se construyeron mediante la inserción de la secuencia aceptora de biotina (AviTag™), **GLNDFEFAQKIEWHE**, en la DE- (posiciones aa 134-139) , FG- (posiciones aa 279-286), HI- (posiciones aa 351-352) o espiral H4-βJ (posiciones aa 431-432) después de haber eliminado cualquier aminoácido intermedio (número de acceso de HPV16 L1 DQ155283.1). Las secuencias de genes se modificaron adicionalmente para contener un sitio de restricción EcoRV seguido de una secuencia promotora de polihedrina en el extremo N y un codón de parada seguido de un sitio de restricción NotI en el extremo C. Las secuencias de genes sintéticos fueron
50 finalmente optimizadas por codones para la expresión recombinante en células de *Trichoplusia ni* y sintetizadas por Genearth (Life Technologies).

Ejemplo 2 - Expresión y purificación de PSV de Avi-L1-PSV de HPV16 quiméricas

55 Los fragmentos del gen HPV16 Avi-L1 se clonaron en los sitios EcoRV/NotI del vector pAcGP67A (BD Biosciences) eliminando la secuencia señal de secreción gp67. Para generar partículas de virus recombinantes, se cotransfectó ADN viral BakPak linealizado (BD Biosciences) con pAcGP67A/Avi-L1 en células de insecto Sf9 utilizando el reactivo Lipofectamine 2000 10 (Invitrogen, 11668-019) y se incubó a 28°C durante 3-5 días. Se recogió el Baculovirus recombinante del sobrenadante y se usó para generar una reserva de virus de alta titulación, que se usó para la
60 infección de células de insectos High-Five. Las células High-Five infectadas se incubaron durante 48 horas a 28°C con agitación. La maduración y purificación *in vitro* de las PSV de HPV16 Avi-L1 se realizaron como se describió anteriormente (Buck y col., 2005, Buck y col., 2007). En resumen, se recolectaron los lisados celulares y se dejaron madurar las VLP en tampón de maduración. (0,5 % Triton-X-100, 0,1 % Benzonase@Nuclease (Sigma-Aldrich), 25 mM (NH₄)₂SO₄ y 4mM MgCl₂) durante 18h a 37°C. Las PSV maduras se purificaron posteriormente mediante
65 ultracentrifugación a través de un gradiente escalonado de Optiprep™ (27 %/33 %/39 %) como se describió anteriormente (22). Las VLP se dializaron en PBS (0,02 % de PS80) y se incubaron durante 30 min a 30°C con biotina

y biotina ligasa (BirA) de acuerdo con las instrucciones de Avidity (Aurora, CO). El exceso de biotina se eliminó mediante diálisis en PBS (NaCl 0,32 M, PS80 al 0,02 %) y se determinó la concentración de proteína usando análisis BCA. Las fracciones de ultracentrifugación recolectadas se analizaron con geles de proteína NuPAGE® Bis-Tris (Life Technologies) o se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (GE-Healthcare, RPN203E) para la detección de L1 o biotina con CamVir-1 (AbD Serotec, Bio-Rad, 7135- 2804) o estreptavidina - HRP (Life Technologies, 43-4323), respectivamente. El análisis densitométrico de geles de SDS-PAGE se realizó usando ImageJ.

Ejemplo 3: Diseño de genes y expresión recombinante de antígenos de vacunas que se unen a biotina

10 Se fusionaron genéticamente antígenos de vacuna heterólogos con un enlazador GGS en su extremo C o N a una estreptavidina monovalente (mSA) ((US8586708 B2) previamente descrita (refs)/patentada (SEQ ID NO: 37), introduciendo así la capacidad de unión de biotina a las proteínas de fusión mSA-antígeno expresadas. Genes de fusión de antígeno-mSA expresados en *E. coli* se diseñaron con una etiqueta 6xHistidina y sitios de restricción NcoI/BamHI para subclonar en el vector pET-15b. Los genes de fusión mSA-antígeno expresados en células S2, 15 células 293 de riñón embrionario humano (HEK293) o en células de insectos infectadas con baculovirus se diseñaron con sitios flanqueantes EcoRI/BamHI (extremo N) y NotI (extremo C) y una etiqueta 6xHistidina y se subclonaron en el vector pHP34s, pcDNA™ 4/HisMax o pAcGP67A (BD Biosciences), respectivamente.

Ejemplo 4 - Caracterización de partículas

20

Microscopía electrónica - Tinción negativa

Se adsorbió una alícuota de PSV diluida en rejillas recubiertas de carbón de mica de malla 200 y se tiñó negativamente con ácido fosfotúngstico al 2 % (pH = 7,0). La muestra se examinó con un microscopio electrónico CM 100 BioTWIN 25 (Phillips, Amsterdam) a un voltaje de aceleración de 80 kV. Los registros fotográficos se realizaron con una cámara Olympus Veleta. Los tamaños de partículas se estimaron utilizando ImageJ. En la figura 2 se muestran imágenes representativas.

Ejemplo 5 - Medición del tamaño de partículas mediante dispersión dinámica de luz (DLS)

30

El diámetro hidrodinámico (denominado tamaño) de las PSV se midió usando un analizador de partículas, DynaPro NanoStar (tecnología WYATT), equipado con un láser de 658 nm. Muestras de PSV se diluyeron a 0,2 mg / ml con PBS (NaCl 0,32 M, PS80 al 0,02 %) y se cargaron 70 µl de cada muestra de PSV en una cubeta desechable de bajo volumen y se montaron en la cámara DLS. Después de 1 min de equilibrado, se obtuvo la distribución de tamaño 35 mediante medición de DLS a 25°C. Cada muestra se midió 2 veces con 20 corridas en cada medición. Los tamaños medios de partículas más predominantes en la población se calcularon a partir de las mediciones y se registraron junto con el % de polidispersidad (% Pd).

Ejemplo 6: Determinación del grado de biotilación de AviTag-PSV

40

El grado de biotilación de AviTag-PSV se estima mediante la comparación con cantidades conocidas de proteína de unión a maltosa AviTag de extremo C completamente biotilada (proteína MBP-AviTag) usando una configuración ELISA. En resumen, la proteína MBP-AviTag estándar y las AviTag-PSV se adsorben en los pocillos de una placa maxisorb de 96 pocillos (Nunc 456537) en cantidades de proteínas conocidas (incrementos de 1 - 45 ng, 5 ng). La 45 biotina extraña se elimina lavando con tampón TBST (Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %) y la placa se bloquea añadiendo 300 µl de solución de bloqueo (PBS más 40 µg / ml BSA) a cada pocillo. La solución de peroxidasa estreptavidina-rábano picante se añade luego a cada pocillo y se incuba con agitación suave durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente, la biotina asociada con el sitio aceptor de biotina es detectada por su interacción con peroxidasa de rábano picante conjugada con estreptavidina monitoreando la absorción a 490 nm 50 después de agregar la solución de desarrollo (3 tabletas de OPD disueltas en 12 ml de agua-d con 10 µl de H₂O₂).

Ejemplo 7 - Verificación del acoplamiento mSA-antígeno en (sitio aceptor de biotina)-PSV:

Las cantidades totales de antígeno acoplado a las PSV se estimaron comparando las cantidades relativas de 55 antígeno/proteína HPV L1 en un gel de SDS-PAGE reducido (Figura 3). El material para este análisis se preparó mezclando en primer lugar PSV biotiladas con una cantidad en exceso del antígeno-mSA y luego separando los complejos antígeno-mSA/PSV del exceso de antígeno-mSA mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad.

Las PSV también se examinaron mediante microscopía electrónica de transmisión para evaluar su integridad después 60 del acoplamiento de diferentes antígenos mSA (Figura 4). Específicamente, se colocó una alícuota de partículas diluidas (después del acoplamiento de mSA y eliminación del exceso de antígeno de mSA) en rejillas recubiertas de carbón de mica de malla 200, teñidas negativamente con ácido fosfotúngstico al 2 % (pH = 7,0) y se examinó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) utilizando un CM 100 BioTWIN.

65 Ejemplo 8 - Acoplamiento de Antígenos a PSV

Los inventores han probado parcialmente el acoplamiento de 7 PSV diferentes con 12 proteínas de fusión antígeno/estreptavidina monovalente diferentes. Los resultados se han obtenido como se describe anteriormente y se resumen en la tabla 3.

5 **Tabla 3: Acoplamiento de VLP1-7 y antígeno/mSA A1-A11. Las secuencias de las construcciones se encuentran en la tabla 5.**

	VLP1	VLP2	VLP3	VLP4	VLP5	VLP6	VLP7
A1	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A2	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A3	Sin acoplamiento	N/A	N/A	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A4	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A5	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A6	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A7	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A8	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A9	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A10	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A11	Sin acoplamiento	Sí	Sí	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV
A12	Sin acoplamiento	Sí	N/A	Sin PSV	N/A	Sin PSV	Sin PSV

Ejemplo 9 - Expresión y purificación de VAR2CSA y mSA-VAR2CSA

10 La secuencia del gen quimérico mSA-VAR2CSA se diseñó con un pequeño enlazador Gly-Gly-Ser que separa la estreptavidina monomérica (mSA) [GenBank: 4JNJ_A] de los dominios ID1-ID2a de VAR2CSA [cepa FCR3, GenBank: GU249598] (extremo amino). Tanto los fragmentos de genes VAR2CSA como mSA-VAR2CSA se modificaron adicionalmente para contener una etiqueta de 6xhistidina de extremo C y sitios de restricción BamHI y NotI flanqueantes usados para subclonación en el vector *Baculovirus* pAcGP67A (BD Biosciences). Se cotransfectó ADN
15 de *Baculovirus* Bakpak6 linealizado (BD Biosciences) con pAcGP67A-VAR2CSA o pAcGP67A-mSA-VAR2CSA en células de insecto Sf9 para la generación de partículas de virus recombinantes. La proteína recombinante etiquetada con histidina se purificó en columnas de sefarsa Ni²⁺ del sobrenadante de células de insectos High-Five infectadas con *Baculovirus* usando un sistema de purificación ÄKTexpress (GE-Healthcare).

20 Ejemplo 10 - Conjugación y purificación de mSA-VAR2CSA a PSV de L1-Avi

Para la producción de la vacuna de PSV-VAR2CSA, se mezclaron PSV Avi-L1 de HPV16 biotiniladas con un exceso molar de 3x de mSA-VAR2CSA y la muestra se incubó a 4°C durante 18-24 horas con suave agitación. mSA-VAR2CSA no unido se eliminó mediante ultracentrifugación sobre un gradiente escalonado de Optiprep™ (27 %, 33 %, 39 %) como se describió anteriormente (Buck y col., 2004).
25

La vacuna VLP-VAR2CSA se dializó en PBS (NaCl 0,32 M, PS80 al 0,02 %) y la concentración relativa de mSA-VAR2CSA unida a VLP se estimó mediante SDS-PAGE utilizando un intervalo de dilución estándar de BSA. Las fracciones posteriores a la ultracentrifugación se analizaron mediante SDS-PAGE o se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (GE-Healthcare RPN203E) para la detección de L1 o mSA-VAR2CSA (a través de una etiqueta 6xhistidina) con CamVir-1 (AbD Serotec, Bio-Rad, 7135-2804) o PentaHis HRP (QIAGEN, 34460) respectivamente.
30

Ejemplo 11 - Respuesta de anticuerpos anti-VAR2CSA medida por ELISA

35 VAR2CSA recombinante (1 mg/ml en PBS) se revistió sobre placas Nunc MaxiSorp durante la noche a 4°C. Las placas se incubaron con tampón de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente (TA) para inhibir la unión no específica a la placa. Las placas se lavaron tres veces entre diferentes etapas. Las muestras de suero se diluyeron en tampón de bloqueo (1:100), se añadieron a los pocillos en diluciones triples y se incubaron durante 1 hora a TA. Se diluyó Ig anti-ratón de conejo policlonal conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (P260 DAKO, Dinamarca) 1:3000
40 en tampón de bloqueo y se incubó durante 1 hora. Finalmente, se desarrollaron reacciones de color durante 7 min añadiendo sustrato de o-fenilendiamina. La reacción enzimática de HRP se detuvo añadiendo H₂SO₄ 2,5 M y se midió la densidad óptica a 490 nm utilizando un lector de placas ELISA (VersaMax Molecular Devices).

Ejemplo 12 - Cultivo de parásitos

45 Los parásitos se mantuvieron en cultivo como se describió (23). Brevemente, se cultivaron parásitos en 5 % de

hematocrito de sangre humana (grupo 0+) en RPMI 1640 (Sigma) suplementado con 0,125 µg / ml de Albumax II (Invitrogen) y 2 % de suero humano normal. El aire atmosférico se intercambiaba con una mezcla de 1 % de oxígeno y 5 % de dióxido de carbono en nitrógeno, después de lo cual se realizó la incubación a 37°C en condiciones estáticas con cambio ad hoc de medio de cultivo. El aislado de FCR3 se seleccionó para unirse a CSA mediante cribado en células BeWo como se describe (Haase y col., 2006). Los aislados de parásitos resultaron negativos para micoplasma (Lonza) y se genotiparon regularmente utilizando cebadores GLURP y MSP-2 anidados en una sola etapa de PCR, como se describe (Snounou y col., 1999).

Ejemplo 13 - Ensayos de inhibición de unión

10 El ADN del parásito se marcó con tritio mediante la incorporación durante la noche de hipoxantina titulada. Se revistió una placa de 96 pocillos (Falcon) con 2 µg/ml de Decorin (Sigma-Aldrich) durante la noche y se bloqueó con albúmina de suero bovino al 2 % (Sigma) como se describe (Nielsen y col., 2009). Los IE de etapa tardía etiquetados con tritio se purificaron con MACS y se añadieron a la placa de 96 pocillos en una concentración de 200.000 células por pocillo.
 15 Se añadieron titulaciones de suero en un volumen total de 100 µl en pocillos por triplicado. Después de la incubación durante 90 min a 37°C, un robot pipeteador (Beckman-Coulter) lavó los IE no unidos. Los IE restantes se recolectaron en una placa de filtro (Perkin-Elmer). Después de la adición de fluido de centelleo (Perkin-Elmer), se determinaron los recuentos por minuto (CPM) que registraban el número de IE no inhibidos mediante recuento de centelleo líquido en un Topcount NXT (Perkin-Elmer). Los datos se ajustaron al porcentaje de unión dividiendo el resultado de la prueba
 20 con el valor medio de los pocillos con IE incubados sin suero.

Ejemplo 14 - Generación de PSV de VPH Avi-L1 biotiniladas

La secuencia del sitio aceptor de biotina (AviTag™) se insertó genéticamente como se describe anteriormente en
 25 cuatro posiciones diferentes en la secuencia de HPV16 L1, que se basa en la estructura cristalina de la cápside de la proteína HPV16 L1, corresponden a los bucles expuestos a la superficie en la estructura de PSV ensambladas. Las construcciones quiméricas de Avi-L1 se expresaron en células High-Five y se dejaron ensamblar en PSV (Fig. 1b). La formación de PSV se confirmó realizando ultracentrifugación en gradiente de densidad seguida de análisis SDS-PAGE. Este análisis indicó que tres de las proteínas recombinantes, Avi-L1 (HI), Avi-L1 (DE) y Avi-L1 (espiral H4-βJ) formaron
 30 PSV ya que la mayoría de las proteínas expresadas estaban presentes en fracciones de alta densidad/peso molecular 4-6 después de la ultracentrifugación (Fig. 5a). La proteína Avi-L1 (FG) se encontró exclusivamente en las fracciones de baja densidad que contienen proteína soluble no particulada, lo que indica que la inserción de AviTag™, en este caso, impidió el ensamblaje de PSV.
 35 La identidad de las proteínas Avi-L1 en las fracciones de alta densidad se confirmó mediante análisis de Western blot usando un anticuerpo monoclonal anti-HPV16 L1 (figura 5c). El ensamblaje de PSV de las construcciones Avi-L1 se verificó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) como se describió anteriormente, que muestra una población heterogénea de PSV de diferentes tamaños (28-60 nm) (Fig.5b), que representan diferentes simetrías de ensamblaje icosaédrico de las cuales aproximadamente el 30 % tenía el tamaño/apariencia de las PSV de HPV16 L1
 40 nativas. Las partículas se biotinilaron posteriormente (Fig. 5c) y se analizaron mediante TEM.

Ejemplo 15 - Construcción del antígeno VAR2CSA presentado

La secuencia de polipéptido VAR2CSA truncada más corta que es capaz de unirse a CSA cubre la región ID1-ID2a
 45 de la proteína de longitud completa (Fig. 1a). Esta construcción (denominada en esta invención VAR2CSA) se fusionó genéticamente en el extremo amino a estreptavidina monomérica (mSA) que puede unirse a biotina con alta afinidad. Para evitar la agregación de PSV, utilizamos una forma monomérica de estreptavidina que es ventajosa para la estreptavidina nativa ya que esta última contiene cuatro sitios de unión a biotina. La construcción quimérica expresó altos niveles de proteína soluble y retuvo una estructura capaz de unirse a CSA (datos no mostrados). Posteriormente,
 50 se mezcló mSA-VAR2CSA purificada con PSV biotiniladas (1:3 HPV L1/antígeno), y se examinó mediante ultracentrifugación seguida de SDS-PAGE y análisis de Western blot. Las fracciones de ultracentrifugación de alta densidad [4-5] contenían tanto la proteína mSA-VAR2CSA como la proteína Avi-L1, que se estimó mediante análisis densitométrico que estaba presente en una relación molar de 0,6:1. El exceso de mSA-VAR2CSA estaba presente en las fracciones de baja densidad [12-14] (Fig. 6 a&c). La co-localización de Avi-L1 y mSA-VAR2CSA, indicó que el
 55 antígeno mSA-VAR2CSA estaba unido a la superficie de las PSV de Avi-L1 a alta densidad y que estos grandes complejos de proteínas se habían separado del exceso de mSA-VAR2CSA soluble (Fig. 6a). Para confirmar que la co-localización de las PSV de mSA-VAR2CSA y Avi-L1 fue causada por la interacción específica entre mSA y biotina, se repitió el procedimiento usando PSV no biotiniladas. Este experimento de control mostró que la ultracentrifugación separaba eficazmente la mSA-VAR2CSA soluble de las PSV no biotiniladas (Fig. 10).

60 Las PSV acopladas a antígeno se examinaron más a fondo mediante TEM, mostrando partículas de un tamaño comparativamente mayor (~70 nm) que las PSV no acopladas (~30-60 nm) (Fig. 6b). Esta observación se examinó más a fondo mediante análisis de dispersión dinámica de luz (DLS), que confirmó que la mezcla de mSA-VAR2CSA con VLP de Avi-L1 biotiniladas dio como resultado partículas considerablemente más grandes con un diámetro medio
 65 de ~70 nm (12,9 % de Pd) en comparación con Avi desnudo -L1 VLPs (≤60 nm, 23,9 % Pd). Es importante destacar que este análisis también confirmó que no se formaron complejos tan grandes después de mezclar PSV no biotiniladas

con mSA-VAR2CSA, lo que demuestra que mSA-VAR2CSA está, de hecho, unido a la superficie de las PSV de Avi-L1 mediante la interacción de afinidad específica entre mSA y biotina.

Juntos, estos resultados indican que la vacuna mSA-VAR2CSA PSV producida consiste en PSV de HPV16 Avi-L1 no agregadas que muestran matrices densas y repetitivas del antígeno mSA-VAR2CSA presentado en una orientación constante, como ilustrado esquemáticamente en la Figura 1b.

Ejemplo 16 - Inserción de AviTag™ en otras proteínas de cubierta que forman PSV de papiloma

10 El genotipo HPV16 L1, utilizado como plataforma PSV en este estudio, constituye uno de los tipos de HPV oncogénicos más prevalentes. Este genotipo está incluido en todas las vacunas contra el VPH autorizadas, que se administran a millones de mujeres jóvenes cada año. Por tanto, la inmunogenicidad de esta plataforma de PSV podría verse obstaculizada por la inmunidad preexistente hacia la proteína de la cápside principal de HPV L1. Por lo tanto, examinamos si la inserción de la secuencia AviTag™ era compatible con la formación de PSV en otros genotipos de
 15 HPV así como en PV no humanos. La secuencia AviTag™ se insertó en la proteína de la cápside principal L1 del alce europeo PV, así como en el genotipo 118 del VPH en una posición correspondiente al sitio de fusión en el VPH16 Avi-L1 (DE) (Fig. 7a). Las dos secuencias de proteínas se expresaron y purificaron como se describió previamente. Para ambas construcciones, se encontró una banda L1 del tamaño de proteína esperado (56 kDa) en las fracciones de ultracentrifugación de alta densidad, aunque la mayoría de la proteína presente en estas fracciones era de un tamaño
 20 molecular más bajo, posiblemente representando un truncamiento de L1 (Fig. 7b).

Estos datos indican que la inserción de la secuencia AviTag™ en otros tipos de PV es una estrategia factible para evitar el problema potencial de la inmunidad preexistente.

25 Ejemplo 17 - Inmunización de ratones

Se inmunizaron ratones hembra C57BL/6 (Taconic, Dinamarca) mediante inyección intramuscular con 5 µg de mSA-VAR2CSA acoplada a PSV, mSA-VAR2CSA soluble o VAR2CSA desnuda soluble el día 0 sin adyuvante. Se administraron dos inyecciones de potenciador con 2,5 µg de los respectivos antígenos los días 21 y 42. Se recogió
 30 suero inmunológico los días 14, 35 y 56.

A continuación, se ensayó la inmunogenicidad de la vacuna mSA-VAR2CSA PSV. Se usó ELISA para medir los niveles de inmunoglobulina (Ig) totales contra VAR2CSA en sueros obtenidos de ratones inmunizados con mSA-VAR2CSA PSV, mSA-VAR2CSA soluble o VAR2CSA desnuda soluble (Fig. 8). Después de tres inmunizaciones, los niveles de
 35 Ig específica de VAR2CSA eran más altos en sueros de ratones inmunizados con la vacuna mSA-VAR2CSA Avi-L1 PSV que en sueros de ratones inmunizados con VAR2CSA desnudo soluble (Fig. 8c). Después de la 1ª y 2ª inmunizaciones, los sueros de ratones inmunizados con mSA-VAR2CSA Avi-L1 VLP tenían títulaciones de punto final de Ig significativamente más altas en comparación con los sueros de ratones inmunizados con la vacuna soluble mSA-VAR2CSA ($P = 0,014$ y $P = 0,018$, respectivamente). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa
 40 después de la 3ª inmunización ($P = 0,058$) (Tabla 4) donde ambas vacunas parecen haber alcanzado un nivel similar.

Tabla 4. Títulaciones de punto final de suero (mediana {percentiles 25 y 75 }) obtenidos con los diferentes inmunógenos

	Después de la primera inmunización	Después de la segunda inmunización	Después de la tercera inmunización
1. VAR2CSA soluble	No hecho	No hecho	8.100 ^a
			{8.100:8.100}
2. mSA-VAR2CSA soluble	24.300 ^a	218.700 ^a	218.700 ^a
	{24.300:24.300}	{72.900:218.700}	{72.900:218.700}
3. mSA-VAR2CSA Avi-L1 VLP	72.900 ^a	656.100 ^a	218.700 ^a
	{72.900:218.700}	{656.100:656.100}	{218.700:656.100}
Valor de P^b	0,014 (vs 3.)	0,018 (vs 3.)	0,0072 (vs 2.)
			0,0072 (vs 3.)
			0,058 (vs 3.)

^a Título de punto final, definido como el recíproco de la dilución de suero más alta que da una medición de DO por encima del límite. El límite se estableció en tres desviaciones estándar por encima de la lectura media del control negativo.

^b Los valores de P se calcularon mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

45 Ejemplo 18 - Funcionalidad de los anticuerpos anti-VAR2 inducidos por la vacuna mSA-VAR2CSA PSV

Se examinó la capacidad de los antisueros para bloquear la unión entre VAR2CSA nativa expresada en la superficie de eritrocitos infectados por parásitos y CSA inmovilizada. Después de la primera inmunización, ninguna de las tres vacunas (mSA-VAR2CSA PSV, mSA-VAR2CSA soluble o VAR2CSA desnuda soluble) había inducido niveles eficaces de anticuerpos inhibidores de la unión funcional, lo que condujo a la unión completa de los parásitos (Fig. 9a). Sin embargo, después de la segunda ronda de inmunizaciones, el suero diluido 1:50 de ratones inmunizados con mSA-VAR2CSA PSV inhibió la unión entre IE y CSA en aproximadamente un 70 %. En comparación, la vacuna soluble mSA-VAR2CSA solo inhibió aproximadamente un 20 %, mientras que no se observó inhibición para la vacuna soluble VAR2CSA desnuda (Fig. 9b). Después de tres inmunizaciones, el suero diluido 1:200 de ratones inmunizados con la vacuna mSA-VAR2CSA PSV mostró aproximadamente un 90 % de inhibición de la unión, mientras que los sueros de ratones inmunizados con la vacuna soluble mSA-VAR2CSA inhibieron la unión del parásito en aproximadamente un 60 %. Por el contrario, la vacuna VAR2CSA desnuda soluble no logró inducir ningún anticuerpo inhibidor de la unión (Fig. 9c).

Estos datos muestran que la vacuna mSA-VAR2CSA PSV muestra una mayor capacidad para inhibir la unión entre IE y CSA.

Ejemplo 19 - Medición de la avidéz de los anticuerpos:

Los valores de avidéz de los anticuerpos séricos (Ab) se determinaron midiendo la resistencia de los complejos Ab-diana a urea 8 M mediante ELISA. Los sueros analizados se obtuvieron después de la 2ª inmunización. Las títulaciones de anticuerpos de sueros de ratones individuales se normalizaron en primer lugar mediante dilución. Después de la incubación del suero, se trataron pocillos por triplicado con PBS o urea 8 M durante 5 minutos. Posteriormente, se lavaron los pocillos con PBS y se realizó el ELISA como se describió anteriormente. El valor de la avidéz se calculó como la relación del valor medio de DO de los pocillos tratados con urea a los pocillos de control con PBS multiplicado por 100. Una prueba no paramétrica de dos muestras rango-suma de Wilcoxon (Mann-Whitney) mostró que los sueros de ratones inmunizados con la vacuna VAR2CSA AviL1 VLP tenían valores de avidéz significativamente más altos en comparación con los ratones inmunizados con mSA-VAR2CSA soluble (valor de P: 0,0275).

30 Análisis estadístico:

Prueba rango-suma de Wilcoxon de dos muestras (Mann-Whitney)

grupo	obs	rango suma	esperado
1	4	29	20
2	5	16	25
combinado	9	45	45

varianza no ajustada	16,67
ajuste para empates	0,00
varianza ajustada	16,67

Ho: $\text{reducall}(\text{grupo}==1) = \text{reducall}(\text{grupo}==2)$
 $z = 2,205$
 $\text{Prob} > |z| = 0,0275$

Ejemplo 20 - Survivina

Queríamos examinar si nuestra plataforma de presentación de antígenos de partículas similares a virus (PSV) era capaz de superar la tolerancia inmune a un antígeno propio asociado al cáncer "Survivina". Esto se probó acoplado proteínas de fusión de estreptavidina monovalente (mSA)-survivina a la superficie de las PSV de Avi-L1 (bucle HI) de VPH biotiniladas. Se inmunizaron tres ratones con esta vacuna de survivina basada en PSV. Se inmunizaron ratones de control negativo (n = 2) con la misma cantidad (5 µg) de mSA-Survivina, pero se mezclaron con PSV de Avi-L1 (bucle HI) no biotiniladas. Ambas vacunas se formularon utilizando adyuvante ALUM. Los ratones se inmunizaron tres veces a intervalos de tres semanas y se obtuvieron sueros dos semanas después de cada inmunización.

Los antisueros obtenidos se probaron en ELISA usando survivina desnuda (sin mSA) como antígeno de captura en fase sólida. De esta manera, pudimos probar directamente qué efecto tenía la presentación de PSV sobre la capacidad de los ratones para inducir inmunidad humoral contra el autoantígeno.

Los resultados muestran claramente que todos los ratones inmunizados con survivina-PSV (mSA-Survivina acoplada a HPV Avi-L1 (BUCLÉ HI)) (n = 3) indujeron respuestas de anticuerpos de alta titulación contra el autoantígeno mSA-

survivina, mientras que la vacuna de control negativo no fue capaz de romper la inmunotolerancia en los ratones inmunizados (sin seroconversión) (Fig. 11a). Por tanto, la capacidad para romper la inmunotolerancia depende únicamente de la presentación de similitud a un virus y no es el resultado de, por ejemplo, fusionar el autoantígeno con mSA.

5

Al probar los mismos antisueros en ELISA usando mSA-survivina como antígeno de captura en fase sólida, pudimos ver que los ratones de control negativo producían anticuerpos contra la parte mSA 'extraña' (Fig. 11b).

Este experimento muestra que después de tres inmunizaciones, los ratones 1-3 (inmunizados con Survivina mostrada en PSV) fueron capaces de romper la autotolerancia, mientras que los ratones 4 y 5 no pueden generar una respuesta contra la survivina soluble.

Ejemplo 20 - Prueba de plataforma PSV:avi para inducir inmunidad humoral contra autoantígenos.

15 Para demostrar la capacidad de la plataforma PSV: Avi para romper la tolerancia inmune a los autoantígenos, asociados tanto con enfermedad cardiovascular (PCSK9), alergia (IL-5) y cáncer (Her2), fusionaremos genéticamente los autoantígenos con el mSA monovalente y los acoplaremos en PSV biotiniladas (sitio aceptor de biotina), como se describió anteriormente. En algunos casos (IL-5) usaremos al principio los homólogos de genes de ratón para la inmunización de ratones. Específicamente, nuestro procedimiento de trabajo será en primer lugar acoplar HER2 (mSA: Her2-ECD | 23-686 |) y PCSK9 (PCSK9 | 31-692 |; mSA-HIS) al (sitio aceptor de biotina) -PSV, inmunizar, y medir la seroconversión de los animales de entre el grupo a) ratones inmunizados con PSV conjugadas y b) ratones inmunizados con el antígeno soluble no acoplado. La titulación de Ig e IgG específica de antígeno se estimará en una serie de diluciones de 2 veces de los sueros. Una seroconversión positiva se define como las mediciones de la DO de ELISA por encima de 2 x la desviación estándar de un animal inmunizado simulado. La conversión en suero y la inducción de anticuerpos específicos contra HER2 se confirman adicionalmente mediante Western blot usando sueros y lisados celulares de diferentes líneas celulares cancerosas (por ejemplo, melanoma, cáncer de próstata, mama y pulmón).

Ejemplo 21 - Prueba de plataforma PSV:avi para inducir anticuerpos inhibidores del cáncer.

30

Estamos estableciendo modelos animales para estudiar el efecto de inmunizar animales con antígenos tumorales sobre el crecimiento de un tumor subcutáneo establecido. Se inyectan 100.000 células tumorales que expresan HER2 y / o Survivina en el flanco izquierdo. Esto se está haciendo tanto en animales vacunados como en animales inmunizados de forma simulada, para estudiar el efecto profiláctico de la vacuna. El crecimiento del tumor se monitorea midiendo el tamaño del tumor en crecimiento, así como mediante el escaneo del animal cuando se utilizan líneas celulares transfectadas con luciferasa. En otra configuración, estamos estudiando el efecto terapéutico de la vacuna inmunizando animales con tumores establecidos y monitoreando la regresión/progresión del tumor mediante mediciones de tamaño y/o escaneos fluorescentes.

Ejemplo 22 - Prueba de plataforma PSV:avi para inducir anticuerpos anti-PCSK9 capaces de reducir los niveles de colesterol en plasma/suero.

El objetivo de hacer una vacuna basada en PSV basada en el antígeno PCSK9 es inducir una respuesta humoral capaz de reducir el colesterol en sangre. Por lo tanto, para probar la plataforma PSV:avi medimos los niveles de colesterol en muestras de plasma y suero obtenidas de ratones inmunizados con PSV-PCSK9 y los comparamos con los niveles medidos en ratones inmunizados con el antígeno PCSK9 no acoplado, como se describió anteriormente. Los niveles de colesterol en muestras de plasma y suero se miden usando un kit de ensayo de colesterol E WAKO (nº de cat. 439-17501) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se añaden diluciones de estándar de colesterol o muestras de suero/plasma de prueba (volumen de 4µl) a los pocillos de una placa de 96 pocillos y se añaden 196µl de reactivo de colesterol preparado. La placa se incuba durante 5 minutos a 37°C y la absorbancia del color desarrollado se lee a 600 nm en 30 minutos.

Secuencias

55 **Tabla 5: Resumen de las secuencias divulgadas en la presente divulgación**

Seq ID (ADN)	NO proteína		
			(sitio aceptor de biotina)/Avitag-PSV:
1			>L1avi1 (bucle H4, HPV16)
(11)		VLP1	
2			>L1avi2 (bucle HI, HPV16)
(12)		VLP2	

ES 2 854 726 T3

Seq ID	NO proteína		
			(sitio aceptor de biotina)/Avitag-PSV:
3 (13)		VLP3	>L1avi3 (bucle DE, HPV16)
4			>L1avi4 (bucle FG, HPV16)
(14)		VLP4	
5			Proteína L1 de cápside principal [Papilomavirus humano tipo 16]
6			>L1avi2 (bucle HI, HPV118)
(15)		VLP5	
7			>L1avi3 (bucle DE, HPV118)
(16)		VLP6	
8			L1 [Papilomavirus humano tipo 118]
9			>PAPVE-L1avi3
(17)		VLP7	
10			Proteína principal de cápside L1 OS=Papilomavirus de alce europeo
			Antígenos:
18		A1	>mSA-Her2-ECD 23-686
19		A2	>mSA-IL-5(C63T/C105T)
20			
(29)		A3	>PCSK9 31-692 :mSA:HIS
21			>mSA-ID1ID2a-HIS
(30)		A4	
22			>mSA-RO-HIS
(31)		A5	
23			>HIS-RO-mSA
(32)		A6	
24			>HIS-GMZ2ggsmSA
(33)		A7	
25			>HIS-GMZ2T:ggsmSA
(34)		A8	
26			>mSA-PfRH5-HIS
35		A9	
27		A10	>mSA-Pfs25-HIS
28		A11	>HIS-PfCSP(aa92-397)-mSA
40		A12	> Survivina:mSA (Homo Sapiens)
41		A13	> mSA:Survivina (Homo Sapiens)
42		A14	>Survivina(F101A/L102A):mSA (Homo Sapiens)
43		A15	> mSA:Survivina(F101A/L102A) (Homo Sapiens)
44 (48)		A16	> mSA:Survivina(F101A/L102A) (Mus Musculus)
45 (49)		A17	>Survivina (F101A/L102A):mSA (Mus Musculus)
46 (50)		A18	> mSA:Survivina (Mus Musculus)
47 (51)		A19	>Survivina:mSA (Mus Musculus)

ES 2 854 726 T3

Seq ID NO proteína (ADN)			
			(sitio aceptor de biotina)/Avitag-PSV:
52 (53)		A20	>mSA:CIDR1a-HIS
			Misc.
36 (39)			Secuencia de aminoácidos del sitio aceptor de biotina
37			estreptavidina monovalente
38			BirA Escherichia coli (cepa K12) GN=birA PE=1 SV=1

>**SEQ ID NO: 1** [Bucle H4, genotipo 16 de VPH] Proteína L1Avi1

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNN
 KILVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFQFPDTSFYNPDTQRLWACVGVVGRGQPLGV
 GISGHPLLKLDDEENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKG
 SPCTNVAVNPGDCPPLELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICK
 YPDYIKMVSEPYGDSLFFYLRRQMFVRHLFNRAGAVGENVPDDLYIKGSGSTANLA
 SSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVDTRSTNMS
 LCAAISTSETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWN
 FGLQPPPGTLEDYRFVTSQAIACQKHGLNDIFEAQKIEWHETPPAPKEDPLKKYTF
 WEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQAGLKAKPKFTLGKRKATPTTSSTSTAKRKRK
 LELSGR

> **SEQ ID NO: 2** [Bucle HI, genotipo 16 de VPH] Proteína L1Avi2

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNN
 KILVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFQFPDTSFYNPDTQRLWACVGVVGRGQPLGV
 GISGHPLLKLDDEENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKG
 SPCTNVAVNPGDCPPLELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICK
 YPDYIKMVSEPYGDSLFFYLRRQMFVRHLFNRAGAVGENVPDDLYIKGXXWIYXXQ
 XLASSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVDTRST
 NMSLCAAISTSGLNDIFEAQKIEWHEETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTA
 DVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGTLEDYRFVTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKK
 YTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQAGLKAKPKFTLGKRKATPTTSSTSTAKRKR
 KRKLELSGR

ES 2 854 726 T3

> **SEQ ID NO: 3** [Bucle DE, genotipo 16 de VPH] Proteína L1Avi3

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKPNNN
KILVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFGFPDTSFYNPDTQRLWACVGVGVGRGQPLGV
GISGHPLLKLDDEENASAGLNDIFEAQKIEWHEAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCK
PPIGEHWGKGGSPCTNVAVNPGDCPPELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSE
VPLDICTSICKYPDYIKMVSEPYGDSLFFYLRRREQMFVRHLFNRAVGENVPDDLYIK
GSGSTANLASSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVV
DTRSTNMSLCAAISTSETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHS
MNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDTYRFVTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNV
LKEKFSADLDQFPLGRKFLLQAGLKAKPKFTLGKRKATPTTSSTSTTAKRKKRLEL

> **SEQ ID NO: 4** [Bucle FG genotipo 16 de VPH]) Proteína L1avi4

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKPNNN
KILVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFGFPDTSFYNPDTQRLWACVGVGVGRGQPLGV
GISGHPLLKLDDEENASAAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKGGSPCT
NVAVNPGDCPPELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICKYPDYI
KMOVSEPYGDSLFFYLRRREQMFVRHLFNRAVGENVPDDLYIKGLNDIFEAQKIEWH
EASSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTTRSTN
MSLCAAISTSETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILED
WNFGLQPPPGGTLEDTYRFVTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNVLKEKFSAD
LDQFPLGRKFLLQAGLKAKPKFTLGKRKATPTTSSTSTTAKRKKRLELSGRF

> **SEQ ID NO: 5** gij9627108|ref|NP_041332.1|Proteína L1 de cápside principal
[Papilomavirus humano tipo 16]

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKPNNN
KILVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFGFPDTSFYNPDTQRLWACVGVGVGRGQPLGV
GISGHPLLKLDDEENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKG
SPCTNVAVNPGDCPPELINTVIQDGMVHTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICK
YPDYIKMOVSEPYGDSLFFYLRRREQMFVRHLFNRAVGENVPDDLYIKGSGSTANLA
SSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTTRSTNMS
LCAAISTSETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWN
FGLQPPPGGTLEDTYRFVTQAIACQKHTPPAPKEDDPLKKYTFWEVNVLKEKFSADLD
QFPLGRKFLLQAGLKAKPKFTLGKRKATPTTSSTSTTAKRKKRKL

ES 2 854 726 T3

> **SEQ ID NO: 6** Proteína L1Avi2 (bucleHI, genotipo 118 de VPH)

MAVWQAASGKVYLPPSTPVARVQSTDEYVERTNIYYHAFTDRLLTVGHPYFNIFNND
GNKLEVPKVSQGNQHRVFRRLRPLDPNRFALADMSVYNPDKERLVWAITGLEIGRGQPL
GVGTSGHPLFNKFNDTENGNYTNTSTDDRQNI SFDPKQLQMFIIIGCTPCIGEHWR
APACVEDEQLGRCPPIELVNTFIQDDDMADIGYG NLFKALQQNRSDVSLDIVDEICKY
PDFLKMQNDVYGDACFFYARREQCYARRFFV RGGKPGDDIPAEQIDAGKLNFEYIP
AAGGQAQGGQLGNSMYFPTVSGSLVSSDAQLFNRPFWLQRAQGHNNGILWGNQLFV
TVLDNTRNTNFSIAVYSEGLNDIFEAQKIEWHEQDIANYDSSKSREYQRHVVEEYEVSMI
LQLCKIPLKPEVLAHINAMNPAILEDWQLGFIPTDNP IHDYRYIDSLATRCPDKVPAK
EKEDPYGKYVFWNVDLSERLSLDLQYPLGRKFLFQAGLRQKSVNGSVTRTVSRGA
KRKRKSGR

> **SEQ ID NO: 7** Proteína L1avi3 (bucleDE, genotipo 118 de VPH)

MAVWQAASGKVYLPPSTPVARVQSTDEYVERTNIYYHAFTDRLLTVGHPYFNIFNND
GNKLEVPKVSQGNQHRVFRRLRPLDPNRFALADMSVYNPDKERLVWAITGLEIGRGQPL
GVGTSGHPLFNKFNDTENG NGLNDIFEAQKIEWHETSTDDRQNI SFDPKQLQMFIIIGC
TPCIGEHWRAPACVEDEQLGRCPPIELVNTFIQDDDMADIGYG NLFKALQQNRSD
VSLDIVDEICKYPDFLKMQNDVYGDACFFYARREQCYARRFFV RGGKPGDDIPAEQID
AGKLNFEYIPAAGGQAQGGQLGNSMYFPTVSGSLVSSDAQLFNRPFWLQRAQGHNN
GILWGNQLFVTVLDNTRNTNFSIAVYSEQDIANYDSSKSREYQRHVVEEYEVSMILQLC
KIPLKPEVLAHINAMNPAILEDWQLGFIPTDNP IHDYRYIDSLATRCPDKVPAKEKED
PYGKYVFWNVDLSERLSLDLQYPLGRKFLFQAGLRQKSVNGSVTRTVSRGAKRKR
KSGRF

> **SEQ ID NO: 8** gi|256807737|gb|ACV30153| Proteína L1 [Virus del papiloma humano tipo 18]

MAVWQAASGKVYLPPSTPVARVQSTDEYVERTNIYYHAFTDRLLTVGHPYFNIFNND
GNKLEVPKVSQGNQHRVFRRLRPLDPNRFALADMSVYNPDKERLVWAITGLEIGRGQPL
GVGTSGHPLFNKFNDTENGNYTNTSTDDRQNI SFDPKQLQMFIIIGCTPCIGEHWR
APACVEDEQLGRCPPIELVNTFIQDDDMADIGYG NLFKALQQNRSDVSLDIVDEICKY
PDFLKMQNDVYGDACFFYARREQCYARRFFV RGGKPGDDIPAEQIDAGKLNFEYIP
AAGGQAQGGQLGNSMYFPTVSGSLVSSDAQLFNRPFWLQRAQGHNNGILWGNQLFV
TVLDNTRNTNFSIAVYSEAGKIQDIANYDSSKSREYQRHVVEEYEVSMILQLCKIPLKPE
VLAHINAMNPAILEDWQLGFIPTDNP IHDYRYIDSLATRCPDKVPAKEKEDPYGKYV
FWNVDLSERLSLDLQYPLGRKFLFQAGLRQKSVNGSVTRTVSRGAKRKR

ES 2 854 726 T3

> **SEQ ID NO: 9** Proteína Avi3 Europeaisk elg virus del papiloma (bucle DE)

MAFWQPSQRLYLPPPTVTKVLCSEQYIRRKDVFYHGETERMLTVGHPYYEIKQSGSG
KTIPKVSPNQYRVFRILLPDPNQFALPDKAMYDPSKERLVWAVVGVQVSRGQPLGGS
VSGHSYQNTLIDAENVSGLNDFEAQKIEWHEQGTDDRKQGGMDVKQQQILLGCTP
AIGEYWTTARPCVTDTRPETGSCPPIELKNKPIEDGDMMDIGFGAANFKELNATKSDLP
LDIAKDICLYPDYDKMTEEAAGNSMFFARKEQVYVRHIWSRGGTDKEMPPEAYFLKP
KGGDQQTQKMPSSILFGVPSGSLVSTDGQLFNRPYWLFRAGMNNGICWLNQLFVTVG
DNTRGTTLTITVPTSGSPLTEYDTSKFNVFQRHVEEYKLAFFVQLCSVTLSPETVSHLQ
GLMPSILEHWDINMQPPTSSILEDTYRYLES PATKCADNVTPMGPEDPYAGLKFWEV
NLKERLSLDLDQFPLGRRFLAQQLGCGSTRKRVAPVPKVTEKRIVRKRKRGKGN

> **SEQ ID NO: 10** sp|P11326|VL1_PAPVE Proteína L1 de cápside principal OS=European
elk virus del papiloma GN=L1 PE=3 SV=Proteína 1

MAFWQPSQRLYLPPPTVTKVLCSEQYIRRKDVFYHGETERMLTVGHPYYEIKQSGSG
KTIPKVSPNQYRVFRILLPDPNQFALPDKAMYDPSKERLVWAVVGVQVSRGQPLGGS
VSGHSYQNTLIDAENVSKKVAQGTDDRKQGGMDVKQQQILLGCTPAIGEYWTTAR
PCVTDTRPETGSCPPIELKNKPIEDGDMMDIGFGAANFKELNATKSDLPLDIAKDICLYP
DYDKMTEEAAGNSMFFARKEQVYVRHIWSRGGTDKEMPPEAYFLKPKGGDQQTQKM
PSILFGVPSGSLVSTDGQLFNRPYWLFRAGMNNGICWLNQLFVTVGDNTRGTTLTIT
VPTSGSPLTEYDTSKFNVFQRHVEEYKLAFFVQLCSVTLSPETVSHLQGLMPSILEHW
DINMQPPTSSILEDTYRYLES PATKCADNVTPMGPEDPYAGLKFWEVNLKERLSLDLD
QFPLGRRFLAQQLGCGSTRKRVAPVPKVTEKRIVRKRKRGKGN

> **SEQ ID NO: 11** [Bucle H4, genotipo 16 de VPH]L1Avi1] ADN

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGTCTCTGTGGCTGCCCTCTGAA
GCCACCGTCTACCTGCCCCCGTCCCTGTCTCTAAGGTCGTCAGCACCGACGAAT
ACGTCGCCAGGACCAACATCTACTACCACGCCGGAACCTCTAGGCTGCTGGCCG
TCGGACACCCCTACTTCCCCATCAAGAAGCCCAACAACAACAAGATCCTGGTCCC

ES 2 854 726 T3

CAAGGTGTCCGGACTGCAGTACAGGGTGTTTCAGGATCCACCTCCCCGACCCCAA
CAAGTTCGGATTCCCCGACACCTCTTTCTACAACCCCGACACCCAGAGGCTCGTC
TGGGCCTGCGTTCGGAGTCGAAGTCGGAAGGGGACAGCCCCTGGGAGTCGGAAT
CTCTGGACACCCCTGCTGAACAAGCTGGACGACACCGAAAACGCCTCTGCCTA
CGCCGCCAACGCCGGTGTGACAACAGGGAATGCATCTCTATGGACTACAAGCA
GACCCAGCTGTGCCTGATCGGATGCAAGCCCCCATCGGAGAACACTGGGGAAA
GGGATCTCCCTGCACCAACGTCGCCGTCAACCCCGGCGACTGCCCCCTCTGGA
ACTGATCAACACCGTCATCCAGGACGGCGACATGGTTCGACACCCGGATTCGGAGC
CATGGACTTCACCACCCTGCAGGCCAACAGTCTGAAGTCCCCTGGACATCTGC
ACCTCTATCTGCAAGTACCCGACTACATCAAGATGGTGTCTGAACCCTACGGCG
ACTCTCTGTTCTTCTACCTGAGGCGCGAACAGATGTTTCGTCAGGCACCTGTTCAA
CCGCGCCGGTGCCGTTCGGAGAAAACGTCGCCGACGACCTGTACATCAAGGGATC
TGGATCTACCGCCAACCTGGCCTCTTCTAACTACTTCCCTACCCCTTCTGGATCTA
TGGTCACCTCTGACGCCCAGATCTTCAACAAGCCCTACTGGCTGCAGAGGGCCC
AGGGACACAACAACCGAATCTGCTGGGGAAACCAGCTGTTTCGTCACCGTCGTCG
ACACCACCAGGTCTACCAACATGTCCCTGTGCGCCGCCATCTCTACCTCTGAAAC
CACCTACAAGAACACCAACTTCAAAGAATACCTGCGCCACGGCGAAGAATACGAC
CTGCAGTTCATCTTCCAGCTGTGCAAGATCACCCCTGACCGCCGACGTCATGACCT
ACATCCACTCTATGAACTCTACCATCTTGGAGGACTGGAACCTTCGGACTGCAGCC
CCCTCCCGGTGGAACCCTCGAGGACACCTACCGCTTCGTCACCAGCCAGGCTAT
CGCCTGCCAGAAGCACGGACTGAACGACATCTTCAAGCCCAAAGATCGAATG
GCACGAAACCCCCCTGCCCCAAAGAGGACCCCTGAAGAAGTACACCTTCTG
GGAAGTCAACCTGAAAGAAAAGTTCTCTGCCGACCTGGACCAGTTCCCCCTGGGA
CGCAAGTTCCTGCTGCAAGCCGGACTGAAGGCCAAGCCCAAGTTCACCCTGGGA
AAGAGGAAGGCCACCCCAACCACCTCTTCTACCTCTACCACCGCCAAGAGGAAG
AAGCGCAAGCTGGAAGTGTAAAGCGGCCGC

> **SEQ ID NO: 12** L1avi2 (bucle HI, HPV16) ADN

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGTCTCTGTGGCTGCCCTCTGAA
GCCACCGTCTACCTGCCCCCGTCCCTGTCTCTAAGGTCGTCAGCACCGACGAAT
ACGTCGCCAGGACCAACATCTACTACCACGCCGGAACCTCTAGGCTGCTGGCCG
TCGGACACCCCTACTTCCCATCAAGAAGCCCAACAACAAGATCCTGGTCCC
CAAGGTGTCCGGACTGCAGTACAGGGTGTTTCAGGATCCACCTCCCCGACCCCAA
CAAGTTCGGATTCCCCGACACCTCTTTCTACAACCCCGACACCCAGAGGCTCGTC

ES 2 854 726 T3

TGGGCCTGCGTCGGAGTCGAAGTCGGAAGGGGACAGCCCCTGGGAGTCGGAAT
CTCTGGACACCCCCTGCTGAACAAGCTGGACGACACCGAAAACGCCTCTGCCTA
CGCCGCCAACGCCGGTGTGACAACAGGGAATGCATCTCTATGGACTACAAGCA
GACCCAGCTGTGCCTGATCGGATGCAAGCCCCCATCGGAGAACACTGGGGAAA
GGGATCTCCCTGCACCAACGTGCGCGTCAACCCCGGCGACTGCCCCCTCTGGA
ACTGATCAACACCGTCATCCAGGACGGCGACATGGTTCGACACCGGATTCGGAGC
CATGGACTTCACCACCCTGCAGGCCAACAAGTCTGAAGTCCCCCTGGACATCTGC
ACCTCTATCTGCAAGTACCCGACTACATCAAGATGGTGTCTGAACCCTACGGCG
ACTCTCTGTTCTTCTACCTGAGGCGCGAACAGATGTTTCGTCAGGCACCTCTCAA
CAGGGCCGGTGCCGTGCGAGAAAACGTCCCCGACGACCTGTACATCAAGGGATC
TGGATCTACCGCCAACCTGGCCTCTTCTAACTACTTCCCTACCCCTTCTGGATCTA
TGGTCACCTCTGACGCCCAGATCTTCAACAAGCCCTACTGGCTGCAGAGGGCCC
AGGGACACAACAACGGAATCTGCTGGGGAAACCAGCTGTTTCGTCACCGTCGTCG
ACACCACCAGGTCTACCAACATGTCCCTGTGCGCCGCCATCTCTACCTCTGGACT
GAACGACATCTTCGAGGCCCAAAGATCGAATGGCACGAGGAAACCACCTACAAG
AACACCAACTTCAAAGAATACCTGCGCCACGGCGAAGAATACGACCTGCAGTTCA
TCTTCCAGCTGTGCAAGATCACCTGACCGCCGACGTCATGACCTACATCCACTC
TATGAACTCTACCATCTTGGAGGATTGGAACCTTCGGACTGCAGCCCCCTCCCGGT
GGAACCTCGAGGACACCTACCGCTTCGTCACCAGCCAGGCTATCGCCTGCCAG
AAGCACACCCCCCTGCCCCCAAAGAGGACCCCCTGAAGAAGTACACCTTCTGG
GAAGTCAACCTGAAAGAAAAGTTCTCTGCCGACCTGGACCAGTTCCCCCTGGGAC
GCAAGTTCCTGCTGCAAGCCGGACTGAAGGCCAAGCCCAAGTTCACCCTGGGAA
AGAGGAAGGCCACCCCCACCACCTCTTCTACCTCTACCACCGCCAAGAGGAAGA
AGCGCAAGCTGGAAGTGTAAAGCGGCCGC

> **SEQ ID NO: 13** L1avi3 (bucle DE, HPV16)

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGTCTCTGTGGCTGCCCTCTGAA
GCCACCGTCTACCTGCCCCCGTCCCTGTCTCTAAGGTCGTCAGCACCGACGAAT
ACGTGCGCAGGACCAACATCTACTACCACGCCGGAACCTCTAGGCTGCTGGCCG
TCGGACACCCCTACTTCCCCATCAAGAAGCCCAACAACAACAAGATCCTGGTCCC
CAAGGTGTCCGGACTGCAGTACAGGGTGTTCAGGATCCACCTCCCCGACCCCAA
CAAGTTCGGATTCCCCGACACCTCTTTCTACAACCCCGACACCCAGAGGCTCGTC
TGGGCCTGCGTCGGAGTCGAAGTCGGAAGGGGACAGCCCCTGGGAGTCGGAAT

CTCTGGACACCCCCTGCTGAACAAGCTGGACGACACCGAAAACGCCTCTGCCGG
ACTGAACGACATCTTCGAGGCCCAAAGATCGAATGGCACGAGGCCGGTGTCTGA
CAACAGGGAATGCATCTCTATGGACTACAAGCAGACCCAGCTGTGCCTGATCGGA
TGCAAGCCCCCATCGGAGAACACTGGGGAAAGGGATCTCCCTGCACCAACGTC
GCCGTCAACCCCGGCGACTGCCCCCTCTGGAAGTATCAACACCGTCATCCAG
GACGGCGACATGGTCGACACCGGATTCGGAGCCATGGACTTCACCACCCTGCAG
GCCAACAAAGTCTGAAGTCCCCCTGGACATCTGCACCTCTATCTGCAAGTACCCCG
ACTACATCAAGATGGTGTCTGAACCCTACGGCGACTCTCTGTTCTTCTACCTGAG
GCGCGAACAGATGTTTCGTCAGGCACCTCTTCAACAGGGCCGGTGCCGTCCGAGA
AAACGTCCCCGACGACCTGTACATCAAGGGATCTGGATCTACCGCCAACCTGGCC
TCTTCTAACTACTTCCCTACCCCTTCTGGATCTATGGTCACCTCTGACGCCAGAT
CTTCAACAAGCCCTACTGGCTGCAGAGGGCCCAGGGACACAACAACGGAATCTG
CTGGGGAAACCAGCTGTTTCGTCACCGTCGTCGACACCACCAGGTCTACCAACATG
TCCCTGTGCGCCGCCATCTCTACCTCTGAAACCACCTACAAGAACACCAACTTCA
AAGAATACCTGCGCCACGGCGAAGAATACGACCTGCAGTTCATCTTCCAGCTGTG
CAAGATCACCTGACCGCCGACGTCATGACCTACATCCACTCTATGAACTCTACC
ATCTTGGAGGATTGGAACCTCGGACTGCAGCCCCCTCCCGGTGGAACCCCTCGAG
GACACCTACCGCTTCGTCACCAGCCAGGCTATCGCCTGCCAGAAGCACACCCCC
CCTGCCCCCAAAGAGGACCCCTGAAGAAGTACACCTTCTGGGAAGTCAACCTGA
AAGAAAAGTTCTCTGCCGACCTGGACCAGTTCCCCCTGGGACGCAAGTTCCTGCT
GCAAGCCGACTGAAGGCCAAGCCCAAGTTCACCCTGGGAAAGAGGAAGGCCAC
CCCCACCACCTCTTCTACCTCTACCACCGCCAAGAGGAAGAAGCGCAAGCTGGAA
CTGTAAAGCGGCCGC

> **SEQ ID NO: 14** L1avi4 (bucle FG, HPV16)

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGTCTCTGTGGCTGCCCTCTGAA
GCCACCGTCTACCTGCCCCCGTCCCTGTCTAAGGTCGTCAGCACCGACGAAT
ACGTCGCCAGGACCAACATCTACTACCACGCCGGAACCTCTAGGCTGCTGGCCG
TCGGACACCCCTACTTCCCCTCAAGAAGCCCAACAACAAGATCCTGGTCCC
CAAGGTGTCCGGACTGCAGTACAGGGTGTTCAGGATCCACCTCCCCGACCCCAA
CAAGTTCGGATTCCCCGACACCTCTTCTACAACCCCGACACCCAGAGGCTCGTC
TGGGCCTGCGTCGGAGTCGAAGTCGGAAGGGGACAGCCCCTGGGAGTCGGAAT
CTCTGGACACCCCCTGCTGAACAAGCTGGACGACACCGAAAACGCCTCTGCCTA

ES 2 854 726 T3

CGCCGCCAACGCCGGTGTGACAACAGGGAATGCATCTCTATGGACTACAAGCA
GACCCAGCTGTGCCTGATCGGATGCAAGCCCCCATCGGAGAACACTGGGGAAA
GGGATCTCCCTGCACCAACGTCGCCGTCAACCCCGGCGACTGCCCCCTCTGGA
ACTGATCAACACCGTCATCCAGGACGGCGACATGGTTCGACACCGGATTCGGAGC
CATGGACTTCACCACCCTGCAGGCCAACAAGTCTGAAGTCCCCCTGGACATCTGC
ACCTCTATCTGCAAGTACCCGACTACATCAAGATGGTGTCTGAACCCTACGGCG
ACTCTCTGTTCTTCTACCTGAGGCGCGAACAGATGTTTCGTCAGGCACCTCTTCAA
CAGGGCCGGTGCCGTCCGAGAAAACGTCCCCGACGACCTGTACATCAAGGGACT
GAACGACATCTTCGAGGCCAAAAGATCGAATGGCACGAGGCCTCTTCTAACTAC
TTCCCTACCCCTTCTGGATCTATGGTCACCTCTGACGCCAGATCTTCAACAAGCC
CTACTGGCTGCAGAGGGCCAGGGACACAACAACGGAATCTGCTGGGGAAACCA
GCTGTTTCGTCACCGTCGTCGACACCACCAGGTCTACCAACATGTCCCTGTGCGCC
GCCATCTCTACCTCTGAAACCACCTACAAGAACACCAACTTCAAAGAATACCTGCG
CCACGGCGAAGAATACGACCTGCAGTTCATCTTCCAGCTGTGCAAGATCACCCCTG
ACCGCCGACGTCATGACCTACATCCACTCTATGAACTCTACCATCTTGGAGGATT
GGAACCTTCGGACTGCAGCCCCCTCCCGGTGGAACCCCTCGAGGACACCTACCGCT
TCGTCACCAGCCAGGCTATCGCCTGCCAGAAGCACACCCCCCTGCCCCAAAG
AGGACCCCTGAAGAAGTACACCTTCTGGGAAGTCAACCTGAAAGAAAAGTTCTC
TGCCGACCTGGACCAGTTCCCCCTGGGACGCAAGTTCTGCTGCAAGCCGGACT
GAAGGCCAAGCCCAAGTTCACCCTGGGAAAGAGGAAGGCCACCCCAACACCTC
TTCTACCTCTACCACCGCCAAGAGGAAGAAGCGCAAGCTGGAAGTGTAAAGCGG
CCGC

> **SEQ ID NO: 15** L1avi2 (bucle HI, HPV118)

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGGCCGTCTGGCAGGCCGCCTC
TGAAAGGTCTACCTGCCCCCTCTACCCCGTCGCCAGGGTCCAGTCTACCGA
CGAATACGTCGAAAGGACCAACATCTACTACCACGCCTTCACCGACAGGCTGCTG
ACCGTCGGACACCCCTACTTCAACATCTTCAACAACGACGGAACAAGCTCGAAG
TCCCAAGGTGTCCGAAACCAGCACAGGGTGTTCAGGCTGAGGCTGCCCGACC
CCAACCGCTTCGCCCTGGCCGACATGTCTGTCTACAACCCCGACAAAGAAAGGCT
CGTCTGGGCCATCACCGGACTGGAAATCGGAAGGGGACAGCCCCTGGGAGTCG
GAACCTCTGGACACCCCTGTTCAACAAGTTCAACGACACCGAAAACGGCAACAA
GTACACCAACACCTCCACCGACGACAGGCAGAACATCTCTTTGACCCCAAGCAG

ES 2 854 726 T3

CTGCAGATGTTTCATCATCGGATGCACCCCCTGCATCGGAGAACACTGGGACAGG
GCCCCCTGCCTGCGTCGAGGACGAACAGCTGGGAAGGTGCCCCCCATCGAACTG
GTCAACACCTTCATCCAGGACGACGACATGGCCGACATCGGATACGGAAACCTGA
ACTTCAAGGCCCTGCAGCAGAACCGCTCTGACGTGTCCCTGGACATCGTCGACG
AAATCTGCAAGTACCCCGACTTCCTGAAGATGCAGAACGACGTCTACGGCGACGC
CTGCTTCTTCTACGCTAGGCGCGAACAGTGCTACGCCAGGCGCTTCTTCGTCCG
GGAGGAAAGCCCGGCGACGACATCCCCGCCGAACAGATCGACGCCGAAAGCT
GAAGAACGAATTCTACATCCCTGCCGCCGTGGACAGGCCAGGGACAGCTCGG
AACTCTATGTACTTCCCCACCGTCAGCGGATCTCTCGTCAGCTCTGACGCCAG
CTGTTCAACAGGCCCTTCTGGCTGCAGCGCGCTCAGGGACACAACAACGGAATC
CTGTGGGAAACCAGTTGTTTCGTACCGTCTGGACAACACCCGCAACACCAACT
TCTCTATCGCCGTCTACTCTGAGGGACTGAACGACATCTTCGAAGCCAAAAGAT
CGAATGGCACGAGCAGGACATTGCCAACTACGACTCTTCTAAGTCTAGGGAATAC
CAGCGCCACGTGGAAGAGTACGAAGTCTCTATGATCCTGCAGCTGTGCAAGATCC
CCCTGAAGCCCGAAGTCTGGCCACATCAACGCCATGAACCCCGCCATCTTGG
AGGACTGGCAGCTGGGATTCATCCCCACCCCGACAACCCCATCCACGACACCT
ACCGCTACATCGACTCCCTGGCCACCAGGTGCCCTGACAAGGTCCCCGCCAAAG
AAAAAGAGGACCCCTACGGCAAATACGTGTTCTGGAACGTGACCTGTCTGAAAG
GCTGTCTCTGGACCTGGACCAGTACCCCTGGGACGCAAGTTCCTGTTCCAAGC
CGGACTGAGGCAGAAGTCTGTCAACGGATCTGTACCAGGACCGTCAGCAGGGG
AGCCAAGAGGAAGCGCAAGTAAAGCGGCCGC

> **SEQ ID NO: 16** L1avi3 (bucle DE, HPV118)

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGGCCGTCTGGCAGGCCGCCTC
TGGAAGGTCTACCTGCCCCCTCTACCCCGTCGCCAGGGTCCAGTCTACCGA
CGAATACGTGAAAGGACCAACATCTACTACCACGCCTTCACCGACAGGCTGCTG
ACCGTCGGACACCCCTACTTCAACATCTTCAACAACGACGGAAACAAGCTCGAAG
TCCCCAAGGTGTCCGAAACCAGCACAGGGTGTTCAGGCTGAGGCTGCCCGACC
CCAACCGCTTCGCCCTGGCCGACATGTCTGTCTACAACCCCGACAAAGAAAGGCT
CGTCTGGGCCATCACCGGACTGGAATCGGAAGGGGACAGCCCTGGGAGTCG
GAACCTCTGGACACCCCTGTTCAACAAGTTCAACGACACCGAAAACGGCAACGG
ACTGAACGACATCTTCGAAGCCAAAAGATCGAATGGCACGAGACCTCCACCGAC
GACAGGCAGAACATCTTTTCGACCCCAAGCAGCTGCAGATGTTTCATCATCGGAT

ES 2 854 726 T3

GCACCCCTGCATCGGAGAACACTGGGACAGGGCCCCTGCCTGCGTCGAGGAC
GAACAGCTGGGAAGGTGCCCCCATCGAACTGGTCAACACCTTCATCCAGGAC
GACGACATGGCCGACATCGGATACGGAAACCTGAACTTCAAGGCCCTGCAGCAG
AACCGCTCTGACGTGTCCCTGGACATCGTCGACGAAATCTGCAAGTACCCCGACT
TCCTGAAGATGCAGAACGACGTCTACGGCGACGCCTGCTTCTTCTACGCTAGGCG
CGAACAGTGCTACGCCAGGCGCTTCTTCGTCCGCGGAGGAAAGCCC GGCGACGA
CATCCCCGCCGAACAGATCGACGCCGAAAGCTGAAGAACGAATTCTACATCCCT
GCCGCCGGTGGACAGGCCAGGGACAGCTCGGAACTCTATGTACTTCCCCACC
GTCAGCGGATCTCTCGTCAGCTCTGACGCCAGCTGTTCAACAGGCCCTTCTGGC
TGCAGCGCGCTCAGGGACACAACAACGGAATCCTGTGGGAAACCAGTTGTTCCG
TCACCGTCTGGACAACACCCCGCAACACCAACTTCTCTATCGCCGTCTACTCTGA
GGCCGGAAGATCCAGGACATTGCCAACTACGACTCTTCTAAGTCTAGGGAATAC
CAGCGCCACGTGCAAGAGTACGAAGTCTCTATGATCCTGCAGCTGTGCAAGATCC
CCCTGAAGCCCGAAGTCTGGCCACATCAACGCCATGAACCCCGCCATCTTGG
AGGACTGGCAGCTGGGATTCATCCCCACCCCGACAACCCCATCCACGACACCT
ACCGCTACATCGACTCCCTGGCCACCAGGTGCCCTGACAAGGTCCCCGCCAAAG
AAAAAGAGGACCCCTACGGCAAATACGTGTTCTGGAACGTGACCTGTCTGAAAG
GCTGTCTCTGGACCTGGACCAGTACCCCTGGGACGCAAGTTCCTGTTCCAAGC
CGGACTGAGGCAGAAGTCTGTCAACGGATCTGTCACCAGGACCGTCAGCAGGGG
AGCCAAGAGGAAGCGCAAGTAAAGCGGCCGC

> **SEQ ID NO: 17** PAPVE-L1avi3

GATATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACT
GTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACC
GTCCCACCATCGGGCGCGGATCTCTACTAGTATGGCCTTCTGGCAGCCCTCTCAG
CGTCTGTACCTGCCCCCACCCCGTCACCAAGGTCTGTGCTCTGAACAGTACA
TCAGGCGCAAGGACGTGTTCTACCACGGCGAAACCGAAAGGATGCTGACCGTCCG
GACACCCCTACTACGAAATCAAGCAGTCTGGATCTGGAAAGACCATCCCCAAGGT
GTCCCCAACCAGTACAGGGTGTTCAGGATCCTGCTGCCCGACCCTAACCAAGTTC
GCCCTGCCCGACAAGGCTATGTACGACCCCTCTAAGGAAAGGCTCGTCTGGGCC
GTCGTCCGAGTCCAGGTGTCCCGTGGACAGCCTCTGGGAGGATCTGTCTCTGGA
CACTCTTACCAGAACACCCTGATCGACGCCGAAAACGTGTCCGGACTGAACGACA
TCTTCGAAGCCCAAAGATCGAATGGCACGAACAGGGAACCGACGACCGCAAGC
AGGGTGGAAATGGACGTCAAGCAGCAGCAGATCCTGCTCCTGGGATGCACCCCG
CCATCGGAGAATACTGGACCACCGCCAGGCCCTGCGTCACCGACAGGCCCGAAA

ES 2 854 726 T3

CCGGATCTTGCCCCCCCATCGAACTGAAGAACAAGCCCATCGAGGACGGCGACA
TGATGGACATCGGATTCGGAGCCGCCAACTTCAAGGAACTGAACGCCACCAAGTC
TGACCTGCCCTGGACATCGCCAAGGACATCTGCCTGTACCCCGACTACCTGAAG
ATGACCGAAGAAGCCGCCGGAACTCTATGTTCTTCTTCGCCCGCAAGGAACAGG
TCTACGTCCGCCACATCTGGTCCCGCGGAGGAACCGACAAGGAAATGCCCCCG
AAGCCTACTTCTGAAGCCCAAGGGTGGCGACCAGACCCAGAAGATGCCCTCTAT
CCTGTTCCGAGTCCCCTCTGGATCTCTCGTCAGCACCGACGGACAGCTGTTCAAC
AGGCCCTACTGGCTGTTTCAGGGCCCAGGGAATGAACAACGGAATCTGCTGGCTG
AACCAGCTGTTTCGTACCGTCGGAGACAACACCAGGGGAACCACCCTGACCATC
ACCGTCCCCACCTCTGGATCCCCCTGACCGAATACGACACCTCCAAGTTCAACG
TGTTCCAGAGGCACGTCAAGAGTACAAGCTGGCCTTCGTGTTCCAGCTGTGCTC
TGTCACCCTGTCTCCCGAAACCGTCAGCCACCTCCAGGGACTGATGCCTTCCATC
CTGGAACACTGGGACATCAACATGCAGCCCCCACCTCTTCTATCCTCGAGGACA
CCTACCGCTACCTGGAATCTCCTGCCACCAAGTGCGCCGACAACGTCAACCCCAT
GGGACCCGAGGACCCCTACGCCGACTGAAGTTCTGGGAAGTCAACCTGAAGGA
ACGCCTGTCCCTGGACCTGGACCAGTTCCCCCTGGGAAGGCGCTTCTGGCCCA
GCAGGGACTGGGATGCTCTACCCGCAAGAGGGTCCGCCCGTCCCTAAGGTCAC
CGAAAAGAGGATCGTCCGCAAGAGGCGCAAGGGAAACTAAAGCGGCCGCTAA

> SEQ ID NO: 18 A1 >mSA- Her2-ECD|23-686

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTIEGGSGPATEQQQDFT
TKVKGGSTQVCTGTDMLRRLPASPETHDMLRHLVYQGCQVQGNLELTYLPTNASLS
FLQDIQEVQGYVLIHNVQRVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVT
GASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNR
RACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVAGGCARCKGPLPTDCHEQCAAG
CTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACP
YNYLSTDVGSCTLVCPHNLQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRV
TSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAW
PDSLPLDSVFNQLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHNTL
CFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPPTQCV
NCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQC
VACAHYKDPFPCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDK
GCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLFVFGILIKRRQQKIRKYTHHHHHH

> SEQ ID NO: 19 A2 >mSA-IL-5(C63T/C105T)

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTIEGGSGPATEQQQDFT
TKVKGGSIPTEIPTSALVKETLALLSTHRTLLIANETLRIPVPVHKNHQLTTEEIFQIGTL
ESQTVQGGTVERLFKNLSLIKKYIDGQKKKTGEERRRVNQFLDYLQEFLGVMNTEWII
ES*SGRK

> SEQ ID NO: 20 A3 >PCSK9|31-692|:mSA:HIS

QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVLKEETH
LSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEED
SSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLEVEYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVWVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNQCQKGG
TVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVTAAGN
FRDDACLSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIIGASSDC
STCFVQSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQRLIHFSKDVINEAWFPEDQ
RVLTPNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSQPTRMATAVARCAPDEELLSCSSF
SRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAAES
MGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASC
CHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVV
RSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQGGSAEAGITGTWYNQHGSTFT
VTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRT
EWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQQDFTTKVKHHHHHH

> SEQ ID NO: 21 A4 >mSA-ID1ID2a-HIS

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQQDFT
TKVKGGSNYIKGDPYFAEYATKLSFILNPSDANNPSGETANHNDEACNCNESGISSVG
QAQTSGPSSNKTCITHSSIKTNKKKECKDVKLVRENDKDLKICVIEDTSLSGVDNCC
CQDLLGILQENCSDNKRGSSSNDSCDNKNQDECQKKLEKVFASLTNGYKCDKCKSG
TSRSKKKWIWKSSGNEEGLQEEYANTIGLPPRTQSLYLGNLPLENVCEDVKDINFD
TKEKFLAGCLIVSFHEGKNLKKRYPQNKNSGNKENLCKALEYSFADYGDLIKGTSIWD
NEYTKDLELNLQNNFGKLFGKYIKKNNTAEQDTSYSSLDLRESWWNTNKKYIWTAM
KHGAEMNITTCNADGSVTGSGSSCDDIPTIDLIPQYLRFLQEWVENFCEQRQAKVKDV
ITNCKSCKESGNKCKTECKTKCKDECEKYKKFIEACGTAGGGIGTAGSPWSKRWDQI
YKRYSKHIEDAKRNRKAGTKNCGTSSTTNAAASTDENKCVQSDIDSFFKHLIDIGLTTP
SSYLSNVLDDNICGADKAPWTTYTTYTTTEKCNKERDKSKSQSSDTLVVWVNPSPGL
NTPYRYKYACQCKIPTNEETCDDRKEYMNQWSCGSARTMKRGYKNDNYELCKYNG
VDVKPTTVRSNSSKLDHHHHHH

> **SEQ ID NO: 22** A5 >mSA-RO-HIS

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLT YEGGSGPATEQQGQDTF
TKVKGGSTSENRNKRIGGPKLRGNVTSNIKFPSDNKGKIIRGSNDKLNKNSDVLQES
EKSLVSENVPSGLDIDDIPKESIFIQEDQEGQTHSELNPETSEHSKDLNNGSKNESSD
IISENNKSNKVQNHFESLSDLELLENSQDNLDKDTISTEPFPNQKHKDLQQDLNDEPL
EPFPTQIHKDYKEKNLINEEDSEPFPRQKHKKVDNHNEEKNVFHENGSAANGNQGSLK
LKSFDEHLKDEKIENEPLVHENLSIPNDPIEQILNQPEQETNIQEQLYNEKQNVEEKQN
SQIPSLDLKEPTNEDILPNHNPLENIKQSESEINHVQDHALPKENIIDKLDNQKEHIDQS
QHNINVLQENNINNHQLEPQEKPNI ESFEPKNIDSEIILPENVETEEIIDVPSPKHSNHE
TFEEETSESEHEEAVSEKNAHETVEHEETVSQESNPEKADNDGNVSQNSNNELNEN
EFVESEKSEHEARSKAKEASSYDYILGWFEFGGVPEHKKEENMLSHLYVSSKDKENI
SKENDDVLEKEEEEAEETEEEELEEKNEEETESEISEDEEEEEEEEEEEEEENDKKKEQ
EKEQSNENNDQKKDMEAQNLIKQNNNEKNVKEAAESIMKTLAGLIKGNQIDSTLK
DLVEELSKYFKNHRSHHHHHH

> **SEQ ID NO: 23** A6 >HIS-RO-mSA

GSTSENRNKRIGGPKLRGNVTSNIKFPSDNKGKIIRGSNDKLNKNSDVLQSEKSLV
SENVPSGLDIDDIPKESIFIQEDQEGQTHSELNPETSEHSKDLNNGSKNESSDIISEN
NKS NKVQNHFESLSDLELLENSQDNLDKDTISTEPFPNQKHKDLQQDLNDEPLEPFP
TQIHKDYKEKNLINEEDSEPFPRQKHKKVDNHNEEKNVFHENGSAANGNQGSLKLSF
DEHLKDEKIENEPLVHENLSIPNDPIEQILNQPEQETNIQEQLYNEKQNVEEKQNSQIP
SLDLKEPTNEDILPNHNPLENIKQSESEINHVQDHALPKENIIDKLDNQKEHIDQSQHNI
NVLQENNINNHQLEPQEKPNI ESFEPKNIDSEIILPENVETEEIIDVPSPKHSNHETFEE
ETSESEHEEAVSEKNAHETVEHEETVSQESNPEKADNDGNVSQNSNNELNENEFVE
SEKSEHEAGGSGAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNS
PYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLT YEGG
SGPATEQQGQDTFTKVK

> **SEQ ID NO:24** A7 >HIS-GMZ2ggs mSA

GSTSENRNKRIGGPKLRGNVTSNIKFPSDNKGKIIRGSNDKLNKNSDVLQSEKSLV
SENVPSGLDIDDIPKESIFIQEDQEGQTHSELNPETSEHSKDLNNGSKNESSDIISEN

NKSNKVQNHFESLSDELELLENSQDNLDKDTISTEPFPNQKHKDLQQDLNDEPLEPFP
TQIHKDYKEKNLINEEDSEPFPRQKHKKVDNHNEEKNVFHENGSAANGNQGSLKLSF
DEHLKDEKIENEPLVHENLSIPNDPIEQILNQPEQETNIQEQLYNEKQNVEEKQNSQIP
SLDLKEPTNEDILPNHNPLENIKQSESEINHVQDHALPKENIIDKLDNQKEHIDQSQHNI
NVLQENNINNHQLEPQEKPNIESFEPKNIDSEIILPENVEETEEIIDDVPSPKHSNHETFEE
ETSESEHEEEAVSEKNAHETVEHEETVSQESNPEKADNDGNVSQNSNNELNENEFVE
SEKSEHEARSKAKEASSYDYILGWFEFGGVPEHKKEENMLSHLYVSSKDKENISKEN
DDVLDEKEEEEAEETEEEELEEKNEEETESEISEDEEEEEEEEEEEEEKKEENDKKKEQEKEQ
SNENNDQKKDMEAQNLISKQNNNEKNVKEAAESIMKTLAGLIKGNQIDSTLKDVLVE
ELSKYFKNHGGSGAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQN
SPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEG
GSGPATEQQQDTFTKVK

> **SEQ ID NO:25** A8 >HIS-GMZ2T:ggsmsA

GSTSENRNKRIGGPKLRGNVTSNIKFPSDNKGKIIRGSNDKLNKNSDEVLEQSEKSLV
SENVPSGLDIDDIPKESIFIQEDQEGQTHSELNPETSEHSKDLNNGSKNESSDIISEN
NKSNKVQNHFESLSDELELLENSQDNLDKDTISTEPFPNQKHKDLQQDLNDEPLEPFP
TQIHKDYKEKNLINEEDSEPFPRQKHKKVDNHNEEKNVFHENGSAANGNQGSLKLSF
DEHLKDEKIENEPLVHENLSIPNDPIEQILNQPEQETNIQEQLYNEKQNVEEKQNSQIP
SLDLKEPTNEDILPNHNPLENIKQSESEINHVQDHALPKENIIDKLDNQKEHIDQSQHNI
NVLQENNINNHQLEPQEKPNIESFEPKNIDSEIILPENVEETEEIIDDVPSPKHSNHETFEE
ETSESEHEEEAVSEKNAHETVEHEETVSQESNPEKADNDGNVSQNSNNELNENEFVE
SEKSEHEARSKTKEYAEKAKNAYEKAKNAYQKANQAVLKAKEASSYDYILGWFEFGG
VPEHKKEENMLSHLYVSSKDKENISKENDDDLDEKEEEEAEETEEEELEGGSGAEAGIT
GTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVE
WNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQQDTFTKVK

> **SEQ ID NO:26** A9 >mSA-PfRH5-HIS

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQQDTF
TKVKGGSLSFENAIAKTKNQENLTLPIKSTEEKDDIKNGKDIKKEIDNDKENIKTNN
AKDHSTYIKSYLNTNVNDGLKYLFIKSHNSFIKKYSVFNQINDGMLLNEKNDVKNNEDY
KNVDYKKNVFLQYHFKELSNYNIANSIDILQEKEGHLDFVIIPHYTFLDYKHLSSYNSIYH
KYSTYKGYIAVDAFIKKINETYDKVSKCNDIKNDLIATIKKLEHPYDINNKNDDSYRYDI
SEEIDDKSEETDDETEEVEDSIQDTSNHTPSNKKKNDLMNRFTFKMMDEYNTKKKK
LIKCIKNHENDFNKICMDMKNYGTNLFEQLSCYNNNFCNTNGIRFHYDEYIHKLILSVKS
KNLNKDLSDMTNILQQSELLTNLNKKMGSIYIYIDTIKFIHKEMKHIFNRIEYHTKIINDKT
KIIQDKIKLNIWRTFQKDELLKRILDMSNEYSLFITSDHLRQMLYNTFYKSKHLNIFHH
LIYVLQMKFNDVPIKMEYFQTYKKNKPLTQHSHHHHH

ES 2 854 726 T3

> SEQ ID NO:27 A10 >mSA-Pfs25-HIS

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQQDTF
TKVKGGSNKLYSLFLFLFIQLSIKYNNAKVTVDTVCKRGFLIQMSGHLECKCENDLVLV
NEETCEEKVLKCKDEKTVNKPCGDFSKCIKIDGNPVSACKCNLGYDMVNNVCIPNEC
KNVTCGNGKCLDTSNPVKTGVCSNIGKVPNVQDQNKCSKDGETKCSLKCLKENET
CKAVDGIYKCDCKDGFIIIDNESSICTAFSAYNILNLSIMFILSVCCFFIM

> SEQ ID NO:28 A11 >HIS-PfCSP(aa92-397)-mSA

KLKQPADGNPDPNANPNVDPNANPNVDPNANPNVDPNANPNANPNANPNANPNAN
PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNVDPNA
NPANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN
ANPNANPNANPNANPNKNNQGNQGHNMPNDPNRNVDENANANSAAVKNNNNEEP
SDKHIKEYLNKIQNLSLSTEWSPCSVTGNGIQVRIKPGSANKPKDELTDYANDIEKKICK
MEKCSSVFNVNSSLIMVLSFLFLNGGSAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLT
GQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGG
AEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQQDTFTKVK

> SEQ ID NO:29 A3 >PCSK9[31-692]:mSA:HIS ADN

TTTCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT
GGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTAC
GTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGC
GTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAA
TGGGAGTTTGTGTTTGGCACAAAATCAACGGGACTTTCAAAATGTCGTAACAAC
CCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAA
GCAGAGCTCTCTGGCTAACTAGAGAACCCACTGCTTACTGGCTTATCGAAATTAAT
ACGACTCACTATAGGGAGACCCAAGCTGGCTAGCGTTTAACTTAAGCTTAGCGC
AGAGGCTTGGGGCAGCCGAGCGGCAGCCAGGCCCGGCCCCGGCCCGGCTCGGTTCC
AGAAGGGAGAGGAGCCCGCCAAGGCGCGCAAGAGAGCGGGCTGCCTCGCAGTC
CGAGCCGGAGAGGGAGCGCGAGCCGCGCCCGGCCCGGACGGCCTCCGAAACC
ATGCAGGAAGATGAGGACGGCGACTACGAGGAAGTGGTGTGCTGGCCCTGCGGAG

ES 2 854 726 T3

CGAAGAGGATGGACTGGCCGAGGCCCTGAGCACGGCACCACCGCCACCTTCC
ACAGATGCGCCAAGGACCCTTGGCGGCTGCCCGGCACATACGTGGTGGTGTGA
AAGAGGAAACCCACCTGAGCCAGAGCGAGCGGACCGCCAGAAGGCTGCAGGCC
CAGGCCGCCAGAAGAGGCTACCTGACCAAGATCCTGCACGTGTTCCACGGCCTG
CTGCCCCGGCTTCTGGTAAAATGAGCGGCGACCTGCTGGAACTGGCCCTGAAG
CTGCCCCACGTGGACTACATCGAAGAGGACAGCAGCGTGTTCGCCAGAGCATC
CCCTGGAACCTGGAACGGATCACCCCCCCAGATACCGGGCCGACGAGTACCAG
CCTCCTGACGGCGGCAGCCTGGTGGAAAGTGTACCTGCTGGACACCAGCATCCAG
AGCGACCACCGCGAGATCGAGGGCAGAGTGATGGTGACAGACTTCGAGAACGTG
CCCGAAGAGGACGGCACCCGGTTCCACAGACAGGCCAGCAAGTGCGACAGCCA
CGGCACACATCTGGCCGGCGTGGTGTCTGGCAGAGATGCCGGCGTGGCCAAGG
GCGCCAGCATGAGAAGCCTGCGGGTGTGAACTGCCAGGGCAAGGGCACCGTG
TCCGGCACCTGATCGGCCTGGAATTCATCCGGAAGTCCCAGCTGGTGCAGCCC
GTGGGCCCTCTGGTGGTGTGCTGCCTCTGGCTGGCGGCTACAGCAGAGTGCTG
AACGCCGCTGCCAGAGACTGGCCAGAGCTGGCGTGGTGTGCTGGTGCAGCCGC
CGGAAACTTCCGGGACGACGCCTGCCTGTACAGCCCCGCCTCTGCCCCGAAGT
GATCACCGTGGGCGCCACCAACGCCAGGACCAGCCTGTGACACTGGGCACCT
GGGCACAACTTCGGCAGATGCGTGGACCTGTTCCGCCCTGGCGAGGACATCAT
CGGCGCCAGCAGCGACTGCAGCACCTGTTTCGTGTCCCAGAGCGGCACCAGCCA
GGCCGCTGCCCATGTGGCCGGAATCGCCGCCATGATGCTGAGCGCCGAGCCTG
AGCTGACCCTGGCCGAGCTGCGGCAGCGGCTGATCCACTTCTCCGCCAAGGACG
TGATCAACGAGGCCTGGTTCCTCCCGAGGACCAGAGAGTGCTGACCCCCAACCTGG
TGGCCGCCCTGCCTCCTTCTACACACGGCGCTGGCTGGCAGCTGTTCTGCAGGA
CAGTGTGGTCCGCCACAGCGGCCCCACCAGAATGGCCACAGCCGTGGCCAGAT
GCGCCCCTGATGAGGAACTGCTGAGCTGCAGCAGCTTCTCCAGAAGCGGCAAGC
GGAGAGGCGAGCGGATGGAAGCCCAGGGCGGCAAGCTCGTGTGCAGAGCCCAC
AATGCCTTCGGCGGCGAGGGCGTGTACGCCATTGCCAGATGCTGCCTGCTGCCT
CAGGCCAACTGCAGCGTGCACACAGCCCCTCCAGCCGAGGCCAGCATGGGCAC
CAGAGTGCCTGCCACCAGCAGGGCCACGTGCTGACCGGCTGTAGCAGCCACTG
GGAGGTGGAAGATCTGGGCACCCACAAGCCCCCGTGTGAGGCCCCAGAGGCC
AGCCTAATCAGTGGTGGGCCACAGAGAGGCCTCCATCCACGCCAGCTGTTGCC
ACGCCCTGGCCTGGAATGCAAAGTGAAAGAGCACGGCATCCCTGCCCCCAGG
AACAGGTCACAGTGGCCTGCGAGGAAGGCTGGACCCTGACAGGCTGTTCCGCC
TGCCAGGCACCTCTCACGTGCTGGGCGCCTACGCCGTGGACAATACCTGCGTGC
TGCGCAGCCGGGACGTGTCCACAACCGGCTCTACAAGCGAGGGCGCCGTGACC

ES 2 854 726 T3

GCCGTGGCCATCTGCTGCAGAAGCAGACACCTGGCCCAGGCCTCCCAGGAACTG
CAGGGCGGATCTGCCGAGGCCGGCATCACCGGCACCTGGTACAATCAGCACGG
CAGCACCTTCACCGTGACCGCTGGCGCCGACGGCAACCTGACCGGCCAGTACGA
GAACAGAGCCCAGGGCACCGGCTGCCAGAACAGCCCTTACACCCTGACCGGCAG
ATACAACGGCACCAAGCTGGAATGGCGGGTGAATGGAACAACAGCACCGAGAA
CTGCCACAGCCGGACCGAGTGGCGGGGACAGTATCAGGGCGGAGCCGAGGCC
GGATCAACACCCAGTGAACCTGACCTACGAGGGCGGCTCTGGCCCTGCCACAG
AGCAGGGACAGGACACCTTCACCAAAGTGAAGCACCAACCACCATCACCACTAAGC
GGCCGCTTTT

> SEQ ID NO:30 A4 >mSA-ID1ID2a-HIS ADN

CCATGGGCGGTGCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTA
GCACCTTTACCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAA
TCGTGCACAGGGCACCGGTTGTCAGAATAGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTAT
AATGGCACCAAACCTGGAATGGCGTGTGAATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTC
ATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAA
TACCCAGTGAATCTGACCTATGAAGGTGGTAGCGGTCCGGCAACCGAACAGGG
TCAGGATACCTTTACCAAAGTTAAAGGTGGCAGCAACTATATCAAAGGCGATCCGT
ATTTTGCAGAGTATGCAACCAAACCTGAGCTTTATTCTGAATCCGAGTGATGCAAAT
AATCCGAGCGGTGAAACCGCAAATCACAATGATGAAGCCTGTAATTGTAACGAAA
GCGGTATTAGCAGCGTTGGTCAGGCACAGACCAGCGGTCCGAGCAGCAATAAAA
CCTGTATTACCCATAGCAGCATTAAAACCAATAAAAAGAAAGAATGCAAAGATGTG
AAACTGGGCGTGCGCGAAAATGATAAAGATCTGAAAATTTGCGTGATCGAGGATA
CCAGCCTGAGCGGTGTTGATAATTGTTGTTGTCAGGATCTGCTGGGTATTCTGCA
AGAAAATTGCAGCGATAATAAACGTGGTAGCAGCAGCAATGATAGCTGCGATAAC
AAAAATCAGGATGAATGCCAGAAAAAACTGGAAAAAGTTTTTGCCAGCCTGACGAA
TGTTACAAATGCGATAAATGTAAAAGCGGCACCAGCCGAGCAAAAAGAAATGG
ATTTGGAAAAAAGCAGCGGCAATGAAGAAGGTCTGCAAGAGGAATATGCAAATA
CCATTGGTCTGCCTCCGCGTACCCAGAGCCTGTATCTGGGTAATCTGCCGAAACT
GGAAAATGTGTGTGAAGATGTGAAAGATATCAATTTTGATACCAAAGAAAAATTTCT
GGCAGGCTGCCTGATTGTGAGCTTTTCATGAAGGTAAAAACCTGAAAAACGCTAT
CCGCAGAATAAAAACAGCGGTAACAAAGAAAATCTGTGCAAAGCACTGGAATACA
GCTTTGCAGATTATGGCGATCTGATTAAAGGCACCAGCATTGTTGGGATAACGAGTAT
ACCAAAGATCTGGAACCTGAATCTGCAGAACAATTTCCGGTAAACTGTTCCGGCAAATA
TATCAAAAAAACAATACCGCAGAGCAGGATACCAGCTATAGCAGCCTGGATGAA

ES 2 854 726 T3

CTGCGTGAAAGTTGGTGAATACCAACAAAAAATACATTTGGACCGCCATGAAAC
ATGGTGCCGAAATGAATATTACCACCTGTAATGCAGATGGTAGCGTTACCGGTAG
CGGTAGCAGCTGTGATGATATTCCGACCATTGATCTGATTCCGCAGTATCTGCGTT
TTCTGCAAGAATGGGTTGAAACTTTTTGTGAACAGCGTCAGGCGAAAGTGAAAGA
TGTTATTACCAATTGCAAAGCTGCAAAGAAAGCGGCAATAAATGCAAACCGAGT
GCAAACCAAATGCAAAGACGAGTGCAGAGAAATACAAAAAATTCATTGAAGCATGT
GGTACAGCCGGTGGTGGTATTGGCACCGCAGGTAGCCCGTGGTCAAACGTTGG
GATCAGATCTATAACGCTACAGCAAACACATCGAAGATGCCAAACGTAATCGTAA
AGCAGGCACCAAAAATTGTGGCACCAGCAGCACCACCAATGCAGCAGCAAGCAC
CGATGAAAACAAATGTGTTCCAGAGCGATATCGATAGCTTCTTCAAACATCTGATTG
ATATTGGTCTGACCACCCCGAGCAGCTATCTGAGCAATGTTCTGGATGATAACATT
TGCGGTGCAGATAAAGCACCGTGGACCACCTATACCACATATACCACCACAGAAA
AATGCAACAAAGAGCGCGATAAAAGCAAAGCCAGAGCAGCGATACCCTGGTTGT
TGTTAATGTTCCGAGTCCGCTGGGTAATACCCCGTATCGTTATAAGTATGCCTGCC
AGTGTAAATCCCGACCAATGAAGAAACCTGTGATGATCGCAAAGAATACATGAAT
CAGTGGTCATGTGGTAGCGCACGTACCATGAAACGTGGCTATAAAAACGATAATT
ATGAACTGTGCAAATATAACGGCGTGGATGTTAAACCGACCACCGTTCTGAGCAA
TAGCAGCAAACCTGGATCATCATCATCACCATCATTAAAGGATCC

> SEQ ID NO:31 A5 >mSA-RO-HIS ADN

CCATGGGCGGTGCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTA
GCACCTTTACCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAA
TCGTGCACAGGGGCACCGGTTGTCAGAATAGCCCGTATACCCTGACC GGTCGTTAT
AATGGCACCAAACCTGGAATGGCGTGTTGAATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTC
ATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAA
TACCAGTGGAATCTGACCTATGAAGGTGGTAGCGGTCCGGCAACCGAACAGGG
TCAGGATACCTTTACCAAAGTTAAAGGTGGCAGCACAAAGTGAGAATAGAAATAAAC
GAATCGGGGGTCCCTAAATTAAGGGGTAATGTTACAAGTAATATAAAGTTCCCATCA
GATAACAAAGGTAATAATTATAAGAGGTTTCAATGATAAACTTAATAAAAACCTCTGAA
GATGTTTTAGAACAAAGCGAAAAATCGCTTGTTTCAGAAAATGTTCCCTAGTGGATT
AGATATAGATGATATCCCTAAAGAATCTATTTTTATTCAAGAAGATCAAGAAGGTCA
AACTCATTCTGAATTAATCCTGAAACATCAGAACATAGTAAAGATTTAATAATAA
TGGTTCAAAAATGAATCTAGTGATATTATTTAGAAAATAATAAATCAAATAAAGT
ACAAAATCATTTTGAATCATTATCAGATTTAGAATTAATTGAAAATTCCTCACAAGAT

ES 2 854 726 T3

AATTTAGACAAAGATACAATTTCAACAGAACCTTTTCCTAATCAAAAACATAAAGAC
TTACAACAAGATTTAAATGATGAACCTTTAGAACCCTTTCTACACAAATACATAAA
GATTATAAAGAAAAAAATTTAATAAATGAAGAAGATTCAGAACCATTTCCAGACAA
AAGCATAAAAAGGTAGACAATCATAATGAAGAAAAAACGTATTTTCATGAAAATGG
TTCTGCAAATGGTAATCAAGGAAGTTTGAACCTTAAATCATTTCGATGAACATTTAAA
AGATGAAAAAATAGAAAATGAACCACTTGTTTCATGAAAATTTATCCATACCAAATGA
TCCAATAGAACAAATATTAATCAACCTGAACAAGAAACAAATATCCAGGAACAATT
GTATAATGAAAAACAAAATGTTGAAGAAAAACAAAATTCTCAAATACCTTCGTTAGA
TTTAAAAGAACCAACAAATGAAGATATTTTACCAAATCATAATCCATTAGAAAATAT
AAAACAAAGTGAATCAGAAATAAATCATGTACAAGATCATGCGCTACCAAAGAGA
ATATAATAGACAAACTTGATAATCAAAAAGAACACATCGATCAATCACAACATAATA
TAAATGTATTACAAGAAAATAACATAACAATCACCAATTAGAACCTCAAGAGAAAC
CTAATATTGAATCGTTTGAACCTAAAAATATAGATTCAGAAATTATTCTTCCTGAAA
ATGTTGAAACAGAAGAAATAATAGATGATGTGCCTTCCCCTAAACATTCTAACCAT
GAAACATTTGAAGAAGAAACAAGTGAATCTGAACATGAAGAAGCCGTATCTGAAAA
AAATGCCACGAAACTGTGCAACATGAAGAACTGTGTCTCAAGAAAGCAATCCT
GAAAAAGCTGATAATGATGGAAATGTATCTCAAAACAGCAACAACGAATTAATGA
AAATGAATTCGTTGAATCGGAAAAAGCGAGCATGAAGCAAGATCCAAAGCAAAA
GAAGCTTCTAGTTATGATTATATTTTAGGTTGGGAATTTGGAGGAGGCCGTTCCAGA
ACACAAAAAAGAAGAAAATATGTTATCACATTTATATGTTTCTTCAAAGGATAAGGA
AAATATATCTAAGGAAAATGATGATGTATTAGATGAGAAGGAAGAAGAGGCAGAAG
AAACAGAAGAAGAAGAACTTGAAGAAAAAAATGAAGAAGAAACAGAATCAGAAATA
AGTGAAGATGAAGAAGAAGAAGAAGAAGAAGAAGAAAGGAAGAAGAAAATGACA
AAAAAAAAGAACAAGAAAAAGAACAAGTAATGAAAATAATGATCAAAAAAAGATA
TGGAAGCACAGAATTTAATTTCTAAAAACCAGAATAATAATGAGAAAAACGTAAAA
GAAGCTGCTGAAAGCATCATGAAAACCTTTAGCTGGTTTAATCAAGGGAAATAATCA
AATAGATTCTACCTTAAAAGATTTAGTAGAAGAATTATCCAAATATTTTAAAAATCAT
AGATCTCATCACCATCATCACCATTAGggatcctt

> **SEQ ID NO:32** A6 >HIS-RO-mSA ADN

GGATCCACAAGTGAGAATAGAAATAAACGAATCGGGGGTCCTAAATTAAGGGGTA
ATGTTACAAGTAATATAAAGTTCCCATCAGATAACAAAGGTAATTAAGAGGTT
CGAATGATAAACTTAATAAAAACTCTGAAGATGTTTTAGAACAAAGCGAAAAATCG
CTTGTTTCAGAAAATGTTCTAGTGGATTAGATATAGATGATATCCCTAAAGAATCT
ATTTTTATTCAAGAAGATCAAGAAGGTCAAACCTCATTCTGAATTAATCCTGAAACA

ES 2 854 726 T3

TCAGAACATAGTAAAGATTTAATAATAATGGTTCAAAAAATGAATCTAGTGATATT
ATTTTCAGAAAATAATAAATCAAATAAAGTACAAAATCATTTTGAATCATTATCAGATT
TAGAATTACTTGAAAATTCCTCACAAAGATAATTTAGACAAAGATACAATTTCAACAG
AACCTTTTCCTAATCAAAAACATAAAGACTTACAACAAGATTTAAATGATGAACCTT
TAGAACCTTTTCCTACACAAATACATAAAGATTATAAAGAAAAAAATTTAATAAATG
AAGAAGATTCAGAACCATTTCCAGACAAAAGCATAAAAAGGTAGACAATCATAAT
GAAGAAAAAACGTATTTTCATGAAAATGGTTCTGCAAATGGTAATCAAGGAAGTTT
GAACTTAAATCATTGATGAACATTTAAAAGATGAAAAATAGAAAATGAACCACT
TGTTTCATGAAAATTTATCCATACCAAATGATCCAATAGAACAAATATTAATCAACC
TGAACAAGAAACAAATATCCAGGAACAATTGTATAATGAAAAACAAAATGTTGAAG
AAAAACAAAATTCTCAAATACCTTCGTTAGATTTAAAAGAACCAACAAATGAAGATA
TTTTACCAAATCATAATCCATTAGAAAATATAAAACAAAGTGAATCAGAAATAAATC
ATGTACAAGATCATGCGCTACCAAAGAGAATATAATAGACAAACTTGATAATCAA
AAAGAACACATCGATCAATCACAAACATAATATAAATGTATTACAAGAAAATAACATA
AACAAATACCAATTAGAACCTCAAGAGAAACCTAATATTGAATCGTTTGAACCTAAA
AATATAGATTCAGAAATTATTCTTCCCTGAAAATGTTGAAACAGAAGAAATAATAGAT
GATGTGCCTTCCCCTAACATTCTAACCATGAAACATTTGAAGAAGAAACAAGTGA
ATCTGAACATGAAGAAGCCGTATCTGAAAAAAATGCCACGAAACTGTCGAACAT
GAAGAAACTGTGTCTCAAGAAAGCAATCCTGAAAAAGCTGATAATGATGGAAATGT
ATCTCAAAACAGCAACAACGAATTAATGAAAATGAATTCGTTGAATCGGAAAAAA
GCGAGCATGAAGCAGGTGGTAGCGGTGCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGT
ATAATCAGCATGGTAGCACCTTTACCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGAC
AGGTGAGTATGAAAATCGTGCACAGGGCACCAGGTTGTCAGAATAGCCCGTATACC
CTGACCGGTCGTTATAATGGCACCAAACCTGGAATGGCGTGTTGAATGGAATAATA
GCACCGAAAATTGTCATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTG
CAGAAGCCCGTATTAATACCCAGTGAATCTGACCTATGAAGGTGGTAGTGGTCC
GGCAACCGAACAGGGTCAGGATACCTTTACCAAAGTGAATAAcatatg

> **SEQ ID NO:33** A7 >HIS-GMZ2ggsmsA3

GGATCCACAAGTGAGAATAGAAATAAACGAATCGGGGGTCCTAAATTAAGGGGTA
ATGTTACAAGTAATATAAAGTTCCCATCAGATAACAAAGGTAAAATTATAAGAGGTT
CGAATGATAAACTTAATAAAAACTCTGAAGATGTTTTAGAACAAGCGAAAAATCG
CTTGTTTCAGAAAATGTTCCCTAGTGGATTAGATATAGATGATATCCCTAAAGAATCT
ATTTTTATTCAAGAAGATCAAGAAGGTCAAACCTCATTCTGAATTAATCCTGAAACA
TCAGAACATAGTAAAGATTTAATAATAATGGTTCAAAAAATGAATCTAGTGATATT

ATTTTCAGAAAATAATAAATCAAATAAAGTACAAAATCATTTTGAATCATTATCAGATT
 TAGAATTACTTGAAAATTCCTCACAAAGATAATTTAGACAAAGATACAATTTCAACAG
 AACCTTTTCCTAATCAAAAACATAAAGACTTACAACAAGATTTAAATGATGAACCTT
 TAGAACCTTTCTACACAAATACATAAAGATTATAAAGAAAAAATTTAATAAATG
 AAGAAGATTCAGAACCATTTCCAGACAAAAGCATAAAAAGGTAGACAATCATAAT
 GAAGAAAAAACGTATTTTCATGAAAATGGTTCTGCAAATGGTAATCAAGGAAGTTT
 GAAACTTAAATCATTGATGAACATTTAAAAGATGAAAAATAGAAAATGAACCACT
 TGTTTCATGAAAATTTATCCATACCAAATGATCCAATAGAACAAATATTTAAATCAACC
 TGAACAAGAAACAAATATCCAGGAACAATTGTATAATGAAAAACAAATGTTGAAG
 AAAACAAAATTCTCAAATACCTTCGTTAGATTTAAAAGAACCAACAAATGAAGATA
 TTTTACCAAATCATAATCCATTAGAAAATATAAAACAAAGTGAATCAGAAATAAATC
 ATGTACAAGATCATGCGCTACCAAAGAGAATATAATAGACAAACTTGATAATCAA
 AAAGAACACATCGATCAATCACAAACATAATATAAATGTATTACAAGAAAATAACATA
 AACAATCACCAATTAGAACCTCAAGAGAAACCTAATATTGAATCGTTTTGAACCTAAA
 AATATAGATTCAGAAATTATTCTTCCTGAAAATGTTGAAACAGAAGAAATAATAGAT
 GATGTGCCTTCCCCTAAACATTCTAACCATGAAACATTTGAAGAAGAAACAAGTGA
 ATCTGAACATGAAGAAGCCGTATCTGAAAAAATGCCACGAAACTGTGCAACAT
 GAAGAAACTGTGTCTCAAGAAAGCAATCCTGAAAAAGCTGATAATGATGGAAATGT
 ATCTCAAAACAGCAACAACGAATTAATGAAAATGAATTCGTTGAATCGGAAAAAA
 GCGAGCATGAAGCAAGATCCAAAGCAAAGAAGCTTCTAGTTATGATTATATTTTA
 GGTTGGGAATTTGGAGGAGGCGTTCAGAACACAAAAAGAAGAAAATATGTTAT
 CACATTTATATGTTTTCTTCAAAGGATAAGGAAAATATATCTAAGGAAAATGATGATG
 TATTAGATGAGAAGGAAGAAGAGGCAGAAGAAACAGAAGAAGAAGAACTTGAAGA
 AAAAAATGAAGAAGAAACAGAATCAGAAATAAGTGAAGATGAAGAAGAAGAAGAA
 GAAGAAGAAGAAAAGGAAGAAGAAAATGACAAAAAAAAGAACAAGAAAAAGAAC
 AAAGTAATGAAAATAATGATCAAAAAAAGATATGGAAGCACAGAATTTAATTTCTA
 AAAACCAGAATAATAATGAGAAAAACGTAAGAAGCTGCTGAAAGCATCATGAAA
 ACTTTAGCTGGTTAATCAAGGGAAATAATCAAATAGATTCTACCTTAAAAGATTTA
 GTAGAAGAATTATCCAAATATTTTAAAATCATGGTGGTAGCGGTGCAGAAGCAGG
 TATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTTACCGTTACCGCAGGC
 GCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGTGACAGGGCACCGGTTGTC
 AGAATAGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTATAATGGCACCAAACTGGAATGGCG
 TGTTGAATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTCATAGCCGTACCGAATGGCGTGGT
 CAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAATACCCAGTGGAATCTGACCTATG
 AAGGTGGTAGTGGTCCGGCAACCGAACAGGGTCAGGATACCTTTACCAAAGTGAA
 ATAAcatatg

ES 2 854 726 T3

> SEQ ID NO:34

A8

>HIS-GMZ2T:ggsmsA ADN

GGATCCACAAGTGAGAATAGAAATAAACGAATCGGGGGTCCTAAATTAAGGGGTA
ATGTTACAAGTAATATAAAGTTCCCATCAGATAACAAAGGTAAAATTATAAGAGGTT
CGAATGATAAACTTAATAAAAACTCTGAAGATGTTTTAGAACAAAGCGAAAAATCG
CTGTTTTAGAAAATGTTCTAGTGGATTAGATATAGATGATATCCCTAAAGAATCT
ATTTTTATTCAAGAAGATCAAGAAGGTCAAACCTATTCTGAATTAATCCTGAAACA
TCAGAACATAGTAAAGATTTAATAATAATGGTTCAAAAAATGAATCTAGTGATATT
ATTCAGAAAATAATAAATCAAATAAAGTACAAAATCATTTTGAATCATTATCAGATT
TAGAATTACTTGAAAATTCCTCACAAGATAATTTAGACAAAGATACAATTTCAACAG
AACTTTTCTAATCAAAAACATAAAGACTTACAACAAGATTTAATGATGAACCTT
TAGAACCTTTCTACACAAATACATAAAGATTATAAAGAAAAAAATTTAATAAATG
AAGAAGATTCAGAACCATTTCCAGACAAAAGCATAAAAAGGTAGACAATCATAAT
GAAGAAAAAACGTATTTTATGAAAATGGTTCTGCAAATGGTAATCAAGGAAGTTT
GAACTTAAATCATTGATGAACATTTAAAAGATGAAAAATAGAAAATGAACCACT
TGTTTATGAAAATTTATCCATACCAAATGATCCAATAGAACAAATATTAATCAACC
TGAACAAGAAACAAATATCCAGGAACAATTGTATAATGAAAAACAAATGTTGAAG
AAAAACAAATTTCTCAAATACCTTCGTTAGATTTAAAAGAACCAACAAATGAAGATA
TTTTACCAAATCATAATCCATTAGAAAATATAAAACAAAGTGAATCAGAAATAAATC
ATGTACAAGATCATGCGCTACCAAAGAGAATATAATAGACAAACTTGATAATCAA
AAAGAACACATCGATCAATCACACATAATATAAATGTATTACAAGAAAATAACATA
ACAATCACCAATTAGAACCTCAAGAGAAACCTAATATTGAATCGTTTTGAACCTAAA
AATATAGATTCAGAAATTATTCTTCTGAAAATGTTGAAACAGAAGAATAATAGAT
GATGTGCCTTCCCCTAAACATTCTAACCATGAAACATTTGAAGAAGAAACAAGTGA
ATCTGAACATGAAGAAGCCGTATCTGAAAAAATGCCACGAAACTGTGCAACAT
GAAGAACTGTGTCTCAAGAAAGCAATCCTGAAAAAGCTGATAATGATGGAAATGT
ATCTCAAACAGCAACAACGAATTAATGAAAATGAATTCGTTGAATCGGAAAAAA
GCGAGCATGAAGCAAGATCCAAAACAAAAGAATATGCTGAAAAAGCAAAAAATGC
TTATGAAAAGGCAAAAAATGCTTATCAAAAAGCAAACCAAGCTGTTTTAAAAGCAA
AAGAAGCTTCTAGTTATGATTATATTTTAGGTTGGGAATTTGGAGGAGGCGTTCCA
GAACACAAAAAAGAAGAAAATATGTTATCACATTTATATGTTTCTTCAAAGGATAAG
GAAAATATATCTAAGGAAAATGATGATGTATTAGATGAGAAGGAAGAAGAGGCAGA
AGAAACAGAAGAAGAAGAACTTGAAGGTGGTAGCGGTGCAGAAGCAGGTATTACC
GGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTTACCGTTACCGCAGGCGCAGATG
GTAATCTGACAGGTGAGTATGAAAATCGTGACAGGGCACCGGTTGTCAGAATAG
CCCGTATACCCTGACCGGTGTTATAATGGCACCAAACCTGGAATGCGGTGTTGAA
TGGAATAATAGCACCGAAAATTTGTCATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTATC
AGGGTGGTGCAGAAGCCGTATTAATACCCAGTGGAATCTGACCTATGAAGGTGG
TAGTGGTCCGGCAACCGAACAGGGTCAGGATACCTTTACCAAAGTGAATAAcatat

g

ES 2 854 726 T3

> SEQ ID NO:35

A9 >mSA-PfRH5-HIS ADN

gaattcGGTGCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACC
TTTACCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGTG
CACAGGGCACC GGTTGTCAGAATAGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTATAATGG
CACCAAACCTGGAATGGCGTGTTGAATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTCATAGC
CGTACCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAATACCC
AGTGGAACTGACCTATGAAGGTGGTAGCGGTCCGGCAACCGAACAGGGTCCAGG
ATACCTTTACCAAAGTTAAAGGTGGCAGCCTGTCCTTCGAGAACGCCATCAAGAA
GACCAAGAACCAGGAAAACAACCTGACCCTGCTGCCCATCAAGTCCACCGAGGA
AGAGAAGGACGACATCAAGAACGGCAAGGATATCAAGAAGGAAATCGACAACGA
CAAGGAAAACATCAAGACCAACAACGCCAAGGACCACTCCACCTACATCAAGTCT
TACCTGAACACCAACGTGAACGACGGCCTGAAGTACCTGTTTCATCCCATCCCACA
ACAGCTTCATCAAGAAGTACTCCGTTTTCAACCAGATCAACGACGGCATGCTGCT
GAACGAGAAGAACGACGTGAAGAACAACGAGGACTACAAGAACGTGACTACAA
GAACGTGAACTTCTGCAGTACCACTTCAAGGAACTGTCCAACATAACATCGCC
AACTCCATCGACATCCTGCAAGAAAAGGAAGGCCACCTGGACTTCGTGATCATCC
CCACTACACTTTCTTGGACTACTACAAGCACCTGTCCTACAACAGCATCTACCAC
AAGTACAGCACCTACGGCAAGTACATCGCTGTGGACGCTTTCATCAAGAAGATCA
ACGAGACTTACGACAAAGTGAAGTCCAAGTGTAAACGATATCAAGAACGACCTGAT
CGCCACCATCAAGAAGCTCGAGCACCCCTACGACATCAACAACAAGAACGACGAC
AGTACCGCTACGACATCTCCGAAGAGATCGACGACAAGTCCGAGGAAACCGAC
GACGAGACTGAGGAAGTCGAGGACTCCATCCAGGACACCGACTCCAACCACACC
CCCTCCAACAAGAAGAAGAACGATCTGATGAACCGCACCTTCAAGAAGATGATGG
ACGAGTACAACACTAAGAAGAAGAAGCTGATCAAGTGCATCAAGAACCACGAGAA
CGACTTCAACAAGATCTGCATGGACATGAAGAACTACGGCACCAACCTGTTTCGAG
CAGCTGTCCTGCTACAACAACAATTCTGCAACACTAACGGCATCCGCTTCCACTA
CGATGAGTACATCCACAAGCTGATCCTGTCCGTCAAGAGCAAGAACCTGAACAAG
GACCTGAGCGACATGACCAACATCCTCCAGCAGTCCGAGCTGCTGCTGACCAACT
TGAACAAGAAGATGGGCTCCTACATCTACATCGACACTATCAAGTTCATCCACAAG
GAAATGAAGCACATCTTCAACCGCATCGAGTACCACACCAAGATCATCAACGATAA
GACTAAGATCATCCAAGACAAGATCAAGCTGAACATCTGGCGCACTTTCCAAAAG
GACGAACTGCTGAAGCGTATCCTGGACATGTCTAACGAGTACTCCCTCTTCATCA
CCTCCGACCACCTGAGGCAGATGCTGTACAACACCTTCTACTCCAAGGAAAAGCA
CCTCAACAACATCTTCCACCACCTGATCTACGTGCTGCAGATGAAGTTCAACGAC
GTCCCCATCAAGATGGAATACTTCCAGACCTACAAGAAGAACAAGCCCCTGACCC
AGCATCATCACCACCACCAC

> SEQ ID NO: 36 (sitio aceptor de biotina)

GLNDIFEAQKIEWHE

> **SEQ ID NO: 37** estreptavidina monovalente

AEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKL
EWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGQDTF
TKVK

> **SEQ ID NO: 38** BirA OS=Escherichia coli (cepa-K12) GN=birA PE=1 SV=1

MKDNTVPLKLIALLANGEFHSGEQLGETLGMSRAAINKHIQTLRDWGVDFVTPGKGY
SLPEPIQLLNAKQILGQLDGGSVAVLPVIDSTNQYLLDRIGELKSGDACIAEYQQAGRG
RRGRKWFSPFGANLYLSMFWRLEQGPAAAIGLSLVIGIVMAEVLRLKLGADKVRVKWP
NDLYLQDRKLAGILVELTGKTGDAAQIVIGAGINMAMRRVEESVVNQGWITLQEAGINL
DRNTLAAMLIRELRAALELFEQEGLAPYLSRWEKLDNFINRPVKLIIGDKEIFGISRGIDK
QGALLLEQDGIIPWMGGEISLRSK

> **SEQ ID NO: 39** Secuencia de ADN del sitio de unión de biotina

GGTCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACGAA

> **SEQ ID NO: 40** >Survivina:mSA (Homo Sapiens)

MGAPTLPPAWQPFLKDHRIKSTFKNWPFLGCACTPERMAEAGFIHCPTENEPDLAQC
FFCFKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDREKAKNIAK
ETNNKKKEFEETAKKVRRAIEQLAAMDggsGAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNL
TGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQG
GAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGQDTFTKVK

> **SEQ ID NO: 41** >Survivina:mSA (Homo Sapiens)

MAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGT
KLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGD
TFTKVKggsGAPTLPPAWQPFLKDHRIKSTFKNWPFLGCACTPERMAEAGFIHCPTEN
EPDLAQCFFCFKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDREK
AKNIAKETNNKKKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD

> **SEQ ID NO: 42** >Survivina(F101A/L102A):mSA (Homo Sapiens)

MGAPTLPPAWQPFLKDHRIKSTFKNWPFLGCACTPERMAEAGFIHCPTENEPDLAQC
FFCFKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGAAKLDREKAKNIAK
ETNNKKKEFEETAKKVRRAIEQLAAMDggsGAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNL
TGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQG
GAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGQDTFTKVK

> **SEQ ID NO: 43** >Survivina:mSA(F101A/L102A) (Homo Sapiens)

MAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGT
KLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGD
TFTKVKggsGAPTLPPAWQPFLKDHRIKSTFKNWPFLGCACTPERMAEAGFIHCPTEN
EPDLAQCFFCFKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGAAKLDRE
KAKNIAKETNNKKKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD

> **SEQ ID NO: 44** > Survivina:mSA(F101A/L102A) (Mus musculus)

MAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGT
KLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGD
TFTKVKGGSGAPALPQIWQLYLKNIYRIATFKNWPFLEDCACTPERMAEAGFIHCPTEN
EPDLAQCFFCFKELEGWEPDDNPIEEHRKHSPGCAFLTVKKQMEELTVSEAAKLDRQ
RAKNKIAKETNNKQKEFEETAKTTRQSIEQLAASGRF

> **SEQ ID NO: 45** >Survivina(F101A/L102A):mSA (Mus musculus)

GAPALPQIWQLYLKNIYRIATFKNWPFLEDCACTPERMAEAGFIHCPTENEPDLAQCF
CFKELEGWEPDDNPIEEHRKHSPGCAFLTVKKQMEELTVSEAAKLDRQRAKNKIAKE
TNNKQKEFEETAKTTRQSIEQLAAGgsAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQY
ENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEA
RINTQWNLTYEAGSGPATEQQQDTFTKVK

> **SEQ ID NO: 46** > Survivina :mSA (Mus musculus)

MAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGT
KLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEAGSGPATEQQGD
TFTKVKGGSGAPALPQIWQLYLKNIYRIATFKNWPFLEDCACTPERMAEAGFIHCPTEN
EPDLAQCFFCFKELEGWEPDDNPIEEHRKHSPGCAFLTVKKQMEELTVSEFLKLDRQ
RAKNKIAKETNNKQKEFEETAKTTRQSIEQLAASGRF

> **SEQ ID NO: 47** >Survivina :mSA (Mus musculus)

GAPALPQIWQLYLKNIYRIATFKNWPFLEDCACTPERMAEAGFIHCPTENEPDLAQCF
CFKELEGWEPDDNPIEEHRKHSPGCAFLTVKKQMEELTVSEFLKLDRQRAKNKIAKET
NNKQKEFEETAKTTRQSIEQLAAGGSAAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQY
ENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTKLEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEA
RINTQWNLTYEAGSGPATEQQQDTFTKVK

> **SEQ ID NO: 48** > Survivina :mSA(F101A/L102A) (Mus musculus) ADN

ATGGCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTTA
CCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGTGCACA
GGGCACCGGTTGTCAGAATAGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTATAATGGCACC
AACTGGAATGGCGTGTGAATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTCATAGCCGTA
CCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAATACCCAGT
GGAATCTGACCTATGAAGGTGGTAGCGGTCCGGCAACCGAACGGGTCAGGATA
CCTTTACCAAAGTTAAAGGTGGCAGCGGTGCACCGGCACTGCCGAGATTTGGC
AGCTGTATCTGAAAACTATCGTATCGCCACCTTTAAAACTGGCCGTTTCTGGAA
GATTGTGCATGTACACCGGAACGTATGGCAGAAGCAGGTTTTATTATTGTCGGA
CCGAAAATGAACCGGATCTGGCACAGTGTTTTTTTTTGCTTTAAAGAACTGGAAGGT
TGGGAGCCGGATGATAATCCGATTGAAGAACATCGTAAACATAGTCCGGGTTGTG
CATTCTGACCGTGAAAAACAAAATGGAAGAACTGACCGTTAGCGAGGCAGCAAA
ACTGGATCGTCAGCGTGCCAAAAACAAAATTGCAAAAGAAACCAATAACAAACAGA
AAGAATTCGAAGAAACCGCCAAAACCCCGTCAGAGCATTGAACAGCTGGCAGC
Aagcgccgcttt

> **SEQ ID NO: 49** >Survivina (F101A/L102A):mSA (Mus musculus)ADN

GGTGCACCGGCACTGCCGCAGATTTGGCAGCTGTATCTGAAAACTATCGTATCG
CCACCTTTAAAAACTGGCCGTTTCTGGAAGATTGTGCATGTACACCGGAACGTAT
GGCAGAAGCAGGTTTTATTATTGTCCGACCGAAAATGAACCGGATCTGGCACAG
TGTTTTTTTTGCTTTAAAGAACTGGAAGGTTGGGAGCCGGATGATAATCCGATTGA
AGAACATCGTAAACATAGTCCGGGTTGTGCATTTCTGACCGTGAAAAACAAATGG
AAGAACTGACCGTTAGCGAGGCAGCAAACTGGATCGTCAGCGTGCCAAAAACAA
AATTGCAAAAGAAACCAATAACAAACAGAAAGAATTGGAAGAAACCGCCAAAACCA
CCCGTCAGAGCATTGAACAGCTGGCAGCAGGTGGCAGCGCAGAAGCAGGTATTA
CCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTTACCGTTACCGCAGGCGCAGA
TGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGTGCACAGGGCACCGGTTGTCAGAAT
AGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTATAATGGCACCAAACCTGGAATGGCGTGTTG
AATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTCATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTA
TCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAATACCCAGTGAATCTGACCTATGAAGGT
GGTAGCGGTCCGGCAACCGAACAGGGTCAGGATACCTTTACCAAAGTTAAA

> **SEQ ID NO: 50** >Survivina :mSA (Mus musculus) ADN

ATGGCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTTA
CCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGTGCACA
GGGCACCGGTTGTCAGAATAGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTATAATGGCACC
AACTGGAATGGCGTGTTGAATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTCATAGCCGTA
CCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAATACCCAGT
GGAATCTGACCTATGAAGGTGGTAGCGGTCCGGCAACCGAACAGGGTCAGGATA
CCTTTACCAAAGTTAAAGGTGGCAGCGGTGCACCGGCACTGCCGCAGATTTGGC
AGCTGTATCTGAAAACTATCGTATCGCCACCTTTAAAACTGGCCGTTTCTGGAA
GATTGTGCATGTACACCGGAACGTATGGCAGAAGCAGGTTTTATTATTGTCCGA
CCGAAAATGAACCGGATCTGGCACAGTGTTTTTTTTTGCTTTAAAGAACTGGAAGGT
TGGGAGCCGGATGATAATCCGATTGAAGAACATCGTAAACATAGTCCGGGTTGTG
CATTTCTGACCGTGAAAAACAAATGGAAGAACTGACCGTTAGCGAGTTTCTGAAA
CTGGATCGTCAGCGTGCCAAAAACAAAATTGCAAAAGAAACCAATAACAAACAGAA
AGAATTGGAAGAAACCGCCAAAACCCCGTCAGAGCATTGAACAGCTGGCAGCA
agcgccgcttt

> **SEQ ID NO: 51** >Survivina :mSA (Mus musculus) ADN

GGTGCACCGGCACTGCCGCAGATTTGGCAGCTGTATCTGAAAACTATCGTATCG
CCACCTTTAAAAACTGGCCGTTTCTGGAAGATTGTGCATGTACACCGGAACGTAT
GGCAGAAGCAGGTTTTATTATTGTCCGACCGAAAATGAACCGGATCTGGCACAG
TGTTTTTTTTGCTTTAAAGAACTGGAAGGTTGGGAGCCGGATGATAATCCGATTGA
AGAACATCGTAAACATAGTCCGGGTTGTGCATTTCTGACCGTGAAAAACAAATGG

AAGAACTGACCGTTAGCGAGTTTCTGAAACTGGATCGTCAGCGTGCCAAAAACAA
 AATTGCAAAAGAAACCAATAACAAACAGAAAGAATTCTGAAGAAACCGCCAAAACCA
 CCCGTCAGAGCATTGAACAGCTGGCAGCAGGTGGCAGCGCAGAAGCAGGTATTA
 CCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTTACCGTTACCGCAGGCGCAGA
 TGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGTGCACAGGGCACCGGTTGTCAGAAT
 AGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTATAATGGCACCAAACCTGGAATGGCGTGTTG
 AATGGAATAATAGCACCGAAAATTGTCATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTA
 TCAGGGTGGTGCAGAAGCCCGTATTAATACCCAGTGGAATCTGACCTATGAAGGT
 GGTAGCGGTCCGGCAACCGAACAGGGTCAGGATACCTTTACCAAAGTTAAA

> **SEQ ID NO: 52** >mSA:CIDR1a-HIS

GAEAGITGTWYNQHGSTFTVTAGADGNLTGQYENRAQGTGCQNSPYTLTGRYNGTK
 LEWRVEWNNSTENCHSRTEWRGQYQGGAEARINTQWNLTYEGGSGPATEQQGQDT
 FTKVKGGSKITSFDEFFDFWVRKLLIDTIKWETELTYCINNTDVTDCNKCNCVCVFDK
 WVVKQKEDEWTNIMKLFNKHDIKPKYYLNINDLFDSFFFQVIYKFNEGEAKWNLKEN
 LKKQIASSKANNGTKDSEAAIKVLFNHIKEIATICKDNNTN

> **SEQ ID NO: 53** > mSA:CIDR1a-HIS ADN

GCAGAAGCAGGTATTACCGGCACCTGGTATAATCAGCATGGTAGCACCTTT
ACCGTTACCGCAGGCGCAGATGGTAATCTGACAGGTCAGTATGAAAATCGT
GCACAGGGCACCGGTTGTCAGAATAGCCCGTATACCCTGACCGGTCGTTAT
AATGGCACCAAACCTGGAATGGCGTGTTGAATGGAATAATAGCACCGAAAAT
TGTCATAGCCGTACCGAATGGCGTGGTCAGTATCAGGGTGGTGCAGAAGCC
CGTATTAATACCCAGTGGAATCTGACCTATGAAGGTGGTAGCGGTCCGGCA
ACCGAACAGGGTCAGGATACCTTTACCAAAGTTAAAGGTGGCAGCAAAAATAAC
GTCATTTGATGAATTTTTTGATTTTTGGGTTAGAAAATTATTAATAGACACTATAAAGTGGGAAACCGAA
CTTACGTATTGTATAAATAACTGATGTCACGGATTGTAATAAATGTAACAAAATTCGCGTATGTTTTG
ACAAATGGGTTAAACAAAAGAAGACGAATGGACAAATATAATGAACTATTCACAAACAAACACGAT
ATACCGAAAAATATTATCTTAATATTAATGATCTTTTTGATAGTTTTTTTTCCAAGTTATATAAGTTT
AACGAAGGAGAAGCAAAATGGAATGAACTTAAAGAAAATTTAAAAAAGCAAATTCGCTCTTCCAAAGC
AAATAACGGAACCAAAGATTCAGAAGCTGCAATAAAAGTGTTGTTAATCACATAAAAGAAATTGCAA
CAATATGCAAAGATAATAATAACAAAC

5

Bibliografía

10 Bachmann, MF. y Jennings, Gary T. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. *Nat Rev Immunol* 10(11), 787-796. 2010.
 Bachmann MF, Zinkernagel, RM. Neutralizing antiviral B cell responses. *Annual review of immunology* 15: 235-270. 1997.
 Bachmann, MF. y col. The influence of antigen organization on B cell responsiveness. *Science*. 262(5138), 1448-1451. 1993.
 15 Bachmann, M.F., Jennings, G.T., 2004a. Virus-like particles: combining innate and adaptive immunity for effective vaccination. In: Kaufmann, P.D.S.H.E. (Ed.), *Novel Vaccination Strategies*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, pp. 415-432.
 Buck, Christopher B. y Thompson, Cynthia D. Production of Papillomavirus-Based Gene Transfer Vectors. *Current Protocols in Cell Biology*. 2001.
 20 Buck CB, Pastrana D V, Lowy DR, Schiller JT. Efficient intracellular assembly of papillomaviral vectors. *J Virol*. 2004;78(2):751-7.

- Buck CB, Thompson CD, Pang Y-YS, Lowy DR, Schiller JT. Maturation of papillomavirus capsids. *J Virol.* 2005;79(5):2839-46.
- Buck CB, Thompson CD. Production of papillomavirus-based gene transfer vectors. *Curr Protoc Cell Biol.* 2007;Cap. 26:Unid. 26.1.
- 5 Chackerian, B. y col. Induction of autoantibodies to mouse CCR5 with recombinant papillomavirus particles. *PNAS.* (5) 2373-2378. 1999.
- Chackerian, B. Virus-like particles: flexible platforms for vaccine development. *Expert Review of Vaccines.* 6(3), 381-390. 2007.
- Grgacic, Elizabeth V. L. y Anderson, David A. Virus-like particles: Passport to immune recognition. *Particle-based*
- 10 *Vaccines. Methods* 40(1), 60-65. 2006.
- Kouskoff, V. y col. T Cell-Independent Rescue of B Lymphocytes from Peripheral Immune Tolerance. *Science* 287 (5462). 2501-2503. 2000.
- Lim KH, Huang H, Pralle A, Park S. Engineered streptavidin monomer and dimer with improved stability and function. *Biochemistry.* 2011;50(40):8682-91.
- 15 Murray K. Application of recombinant DNA techniques in the development of viral vaccines. *Vaccine.* 6:164-74.1988.
- Nielsen MA, Pinto V V., Resende M, Dahlbäck M, Ditlev SB, Theander TG, y col. Induction of adhesion-inhibitory antibodies against placental *Plasmodium falciparum* parasites by using single domains of VAR2CSA. *Infect Immun.* 2009;77(6):2482-7. Haase RN, Megnekou R, Lundquist M, Ofori MF, Hviid L, Staalsoe T. *Plasmodium falciparum* parasites expressing pregnancy-specific variant surface antigens adhere strongly to the choriocarcinoma cell line BeWo. *Infect Immun.* 2006;74(5):3035-8.
- 20 Snounou G, Zhu X, Siripoon N, Jarra W, Thaithong S, Brown KN, y col. Biased distribution of msp1 and msp2 allelic variants in *Plasmodium falciparum* populations in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(4):369-74.
- Staszczak y col. An in vitro method for selective detection of free monomeric ubiquitin by using a C-terminally biotinylated form of ubiquitin *International journal of biochemistry and cell biology.* 2006.
- 25 Sun Wenchao y col. Non covalent ligand conjugation to biotinylated DNA nanoparticles using TAT peptide genetically fused to monovalent streptavidin. *Journal of drug targeting.* 1997.
- Plotkin, SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 5-4-2005.
- Pumpens, P. y Grens, E. HBV Core Particles as a Carrier for B Cell/T Cell Epitopes. *Intervirology* 44(2-3), 98-114. 30 2001.
- Raja, Krishnaswami S. y col. Icosahedral Virus Particles as Polyvalent Carbohydrate Display Platforms. *ChemBioChem* 4(12), 1348-1351. 2003.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 35 [0212]
- <110> Universidad de Copenhague
- 40 <120> Partícula similar a virus con presentación eficiente de epítupos
- <130> P3596PC00
- <160> 53
- 45 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 525
- 50 <212> PRT
- <213> Papilomavirus humano tipo 16
- <400> 1

ES 2 854 726 T3

Met Ser Leu Trp Leu Pro Ser Glu Ala Thr Val Tyr Leu Pro Pro Val
 1 5 10 15

Pro Val Ser Lys Val Val Ser Thr Asp Glu Tyr Val Ala Arg Thr Asn
 20 25 30

Ile Tyr Tyr His Ala Gly Thr Ser Arg Leu Leu Ala Val Gly His Pro
 35 40 45

Tyr Phe Pro Ile Lys Lys Pro Asn Asn Asn Lys Ile Leu Val Pro Lys
 50 55 60

Val Ser Gly Leu Gln Tyr Arg Val Phe Arg Ile His Leu Pro Asp Pro
 65 70 75 80

Asn Lys Phe Gly Phe Pro Asp Thr Ser Phe Tyr Asn Pro Asp Thr Gln
 85 90 95

Arg Leu Val Trp Ala Cys Val Gly Val Glu Val Gly Arg Gly Gln Pro
 100 105 110

Leu Gly Val Gly Ile Ser Gly His Pro Leu Leu Asn Lys Leu Asp Asp
 115 120 125

Thr Glu Asn Ala Ser Ala Tyr Ala Ala Asn Ala Gly Val Asp Asn Arg
 130 135 140

Glu Cys Ile Ser Met Asp Tyr Lys Gln Thr Gln Leu Cys Leu Ile Gly
 145 150 155 160

Cys Lys Pro Pro Ile Gly Glu His Trp Gly Lys Gly Ser Pro Cys Thr
 165 170 175

ES 2 854 726 T3

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

Thr Val Ile Gln Asp Gly Asp Met Val Asp Thr Gly Phe Gly Ala Met
 195 200 205

Asp Phe Thr Thr Leu Gln Ala Asn Lys Ser Glu Val Pro Leu Asp Ile
 210 215 220

Cys Thr Ser Ile Cys Lys Tyr Pro Asp Tyr Ile Lys Met Val Ser Glu
 225 230 235 240

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

Val Arg His Leu Phe Asn Arg Ala Gly Ala Val Gly Glu Asn Val Pro
 260 265 270

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

Ser Asn Tyr Phe Pro Thr Pro Ser Gly Ser Met Val Thr Ser Asp Ala
 290 295 300

Gln Ile Phe Asn Lys Pro Tyr Trp Leu Gln Arg Ala Gln Gly His Asn
 305 310 315 320

Asn Gly Ile Cys Trp Gly Asn Gln Leu Phe Val Thr Val Val Asp Thr
 325 330 335

Thr Arg Ser Thr Asn Met Ser Leu Cys Ala Ala Ile Ser Thr Ser Glu
 340 345 350

Thr Thr Tyr Lys Asn Thr Asn Phe Lys Glu Tyr Leu Arg His Gly Glu
 355 360 365

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

Ala Asp Val Met Thr Tyr Ile His Ser Met Asn Ser Thr Ile Leu Glu
 385 390 395 400

Asp Trp Asn Phe Gly Leu Gln Pro Pro Pro Gly Gly Thr Leu Glu Asp
 405 410 415

Thr Tyr Arg Phe Val Thr Ser Gln Ala Ile Ala Cys Gln Lys His Gly
 420 425 430

ES 2 854 726 T3

Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Thr Pro
 435 440 445

Pro Ala Pro Lys Glu Asp Pro Leu Lys Lys Tyr Thr Phe Trp Glu Val
 450 455 460

Asn Leu Lys Glu Lys Phe Ser Ala Asp Leu Asp Gln Phe Pro Leu Gly
 465 470 475 480

Arg Lys Phe Leu Leu Gln Ala Gly Leu Lys Ala Lys Pro Lys Phe Thr
 485 490 495

Leu Gly Lys Arg Lys Ala Thr Pro Thr Thr Ser Ser Thr Ser Thr Thr
 500 505 510

Ala Lys Arg Lys Lys Arg Lys Leu Glu Leu Ser Gly Arg
 515 520 525

<210> 2

<211> 528

5 <212> PRT

<213> papilomavirus humano tipo 16

<220>

<221> misc_feature

10

<222> (280)..(281)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>

15

<221> misc_feature

<222> (285)..(286)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

20

<220>

<221> misc_feature

<222> (288)..(288)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25

<400> 2

Met Ser Leu Trp Leu Pro Ser Glu Ala Thr Val Tyr Leu Pro Pro Val
 1 5 10 15

Pro Val Ser Lys Val Val Ser Thr Asp Glu Tyr Val Ala Arg Thr Asn
 20 25 30

Ile Tyr Tyr His Ala Gly Thr Ser Arg Leu Leu Ala Val Gly His Pro
 35 40 45

Tyr Phe Pro Ile Lys Lys Pro Asn Asn Asn Lys Ile Leu Val Pro Lys
 50 55 60

ES 2 854 726 T3

Val Ser Gly Leu Gln Tyr Arg Val Phe Arg Ile His Leu Pro Asp Pro
65 70 75 80

Asn Lys Phe Gly Phe Pro Asp Thr Ser Phe Tyr Asn Pro Asp Thr Gln
85 90 95

Arg Leu Val Trp Ala Cys Val Gly Val Glu Val Gly Arg Gly Gln Pro
100 105 110

Leu Gly Val Gly Ile Ser Gly His Pro Leu Leu Asn Lys Leu Asp Asp
115 120 125

Thr Glu Asn Ala Ser Ala Tyr Ala Ala Asn Ala Gly Val Asp Asn Arg
130 135 140

Glu Cys Ile Ser Met Asp Tyr Lys Gln Thr Gln Leu Cys Leu Ile Gly
145 150 155 160

Cys Lys Pro Pro Ile Gly Glu His Trp Gly Lys Gly Ser Pro Cys Thr
165 170 175

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

Thr Val Ile Gln Asp Gly Asp Met Val Asp Thr Gly Phe Gly Ala Met
195 200 205

Asp Phe Thr Thr Leu Gln Ala Asn Lys Ser Glu Val Pro Leu Asp Ile
210 215 220

Cys Thr Ser Ile Cys Lys Tyr Pro Asp Tyr Ile Lys Met Val Ser Glu
225 230 235 240

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

Val Arg His Leu Phe Asn Arg Ala Gly Ala Val Gly Glu Asn Val Pro
260 265 270

Asp Asp Leu Tyr Ile Lys Gly Xaa Xaa Trp Ile Tyr Xaa Xaa Gln Xaa
275 280 285

Leu Ala Ser Ser Asn Tyr Phe Pro Thr Pro Ser Gly Ser Met Val Thr
290 295 300

Ser Asp Ala Gln Ile Phe Asn Lys Pro Tyr Trp Leu Gln Arg Ala Gln
305 310 315 320

ES 2 854 726 T3

Gly His Asn Asn Gly Ile Cys Trp Gly Asn Gln Leu Phe Val Thr Val
 325 330 335

Val Asp Thr Thr Arg Ser Thr Asn Met Ser Leu Cys Ala Ala Ile Ser
 340 345 350

Thr Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His
 355 360 365

Glu Glu Thr Thr Tyr Lys Asn Thr Asn Phe Lys Glu Tyr Leu Arg His
 370 375 380

Gly Glu Glu Tyr Asp Leu Gln Phe Ile Phe Gln Leu Cys Lys Ile Thr
 385 390 395 400

Leu Thr Ala Asp Val Met Thr Tyr Ile His Ser Met Asn Ser Thr Ile
 405 410 415

Leu Glu Asp Trp Asn Phe Gly Leu Gln Pro Pro Pro Gly Gly Thr Leu
 420 425 430

Glu Asp Thr Tyr Arg Phe Val Thr Ser Gln Ala Ile Ala Cys Gln Lys
 435 440 445

His Thr Pro Pro Ala Pro Lys Glu Asp Pro Leu Lys Lys Tyr Thr Phe
 450 455 460

Trp Glu Val Asn Leu Lys Glu Lys Phe Ser Ala Asp Leu Asp Gln Phe
 465 470 475 480

Pro Leu Gly Arg Lys Phe Leu Leu Gln Ala Gly Leu Lys Ala Lys Pro
 485 490 495

Lys Phe Thr Leu Gly Lys Arg Lys Ala Thr Pro Thr Thr Ser Ser Thr
 500 505 510

Ser Thr Thr Ala Lys Arg Lys Lys Arg Lys Leu Glu Leu Ser Gly Arg
 515 520 525

<210> 3

<211> 518

5 <212> PRT

<213> papilomavirus humano tipo 16

<400> 3

10 Met Ser Leu Trp Leu Pro Ser Glu Ala Thr Val Tyr Leu Pro Pro Val
 1 5 10 15

ES 2 854 726 T3

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

ES 2 854 726 T3

Met Ser Leu Trp Leu Pro Ser Glu Ala Thr Val Tyr Leu Pro Pro Val
 1 5 10 15

Pro Val Ser Lys Val Val Ser Thr Asp Glu Tyr Val Ala Arg Thr Asn
 20 25 30

Ile Tyr Tyr His Ala Gly Thr Ser Arg Leu Leu Ala Val Gly His Pro
 35 40 45

Tyr Phe Pro Ile Lys Lys Pro Asn Asn Asn Lys Ile Leu Val Pro Lys
 50 55 60

Val Ser Gly Leu Gln Tyr Arg Val Phe Arg Ile His Leu Pro Asp Pro
 65 70 75 80

Asn Lys Phe Gly Phe Pro Asp Thr Ser Phe Tyr Asn Pro Asp Thr Gln
 85 90 95

Arg Leu Val Trp Ala Cys Val Gly Val Glu Val Gly Arg Gly Gln Pro
 100 105 110

Leu Gly Val Gly Ile Ser Gly His Pro Leu Leu Asn Lys Leu Asp Asp
 115 120 125

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

Met Asp Tyr Lys Gln Thr Gln Leu Cys Leu Ile Gly Cys Lys Pro Pro
 145 150 155 160

Ile Gly Glu His Trp Gly Lys Gly Ser Pro Cys Thr Asn Val Ala Val
 165 170 175

Asn Pro Gly Asp Cys Pro Pro Leu Glu Leu Ile Asn Thr Val Ile Gln
 180 185 190

Asp Gly Asp Met Val Asp Thr Gly Phe Gly Ala Met Asp Phe Thr Thr
 195 200 205

ES 2 854 726 T3

```

-- -- -- --
Leu Gln Ala Asn Lys Ser Glu Val Pro Leu Asp Ile Cys Thr Ser Ile
 210                               215                       220

Cys Lys Tyr Pro Asp Tyr Ile Lys Met Val Ser Glu Pro Tyr Gly Asp
 225                               230                       235                       240

Ser Leu Phe Phe Tyr Leu Arg Arg Glu Gln Met Phe Val Arg His Leu
                               245                               250                       255

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

Ile Lys Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His
 275                               280                               285

Glu Ala Ser Ser Asn Tyr Phe Pro Thr Pro Ser Gly Ser Met Val Thr
 290                               295                               300

Ser Asp Ala Gln Ile Phe Asn Lys Pro Tyr Trp Leu Gln Arg Ala Gln
 305                               310                               315                       320

Gly His Asn Asn Gly Ile Cys Trp Gly Asn Gln Leu Phe Val Thr Val
                               325                               330                       335

Val Asp Thr Thr Arg Ser Thr Asn Met Ser Leu Cys Ala Ala Ile Ser
                               340                               345                       350

Thr Ser Glu Thr Thr Tyr Lys Asn Thr Asn Phe Lys Glu Tyr Leu Arg
                               355                               360                       365

His Gly Glu Glu Tyr Asp Leu Gln Phe Ile Phe Gln Leu Cys Lys Ile
 370                               375                               380

Thr Leu Thr Ala Asp Val Met Thr Tyr Ile His Ser Met Asn Ser Thr
 385                               390                               395                       400

Ile Leu Glu Asp Trp Asn Phe Gly Leu Gln Pro Pro Pro Gly Gly Thr
                               405                               410                       415

Leu Glu Asp Thr Tyr Arg Phe Val Thr Ser Gln Ala Ile Ala Cys Gln
                               420                               425                       430

Lys His Thr Pro Pro Ala Pro Lys Glu Asp Pro Leu Lys Lys Tyr Thr
                               435                               440                       445

Phe Trp Glu Val Asn Leu Lys Glu Lys Phe Ser Ala Asp Leu Asp Gln
 450                               455                               460

```

ES 2 854 726 T3

Phe Pro Leu Gly Arg Lys Phe Leu Leu Gln Ala Gly Leu Lys Ala Lys
465 470 475 480

Pro Lys Phe Thr Leu Gly Lys Arg Lys Ala Thr Pro Thr Thr Ser Ser
485 490 495

Thr Ser Thr Thr Ala Lys Arg Lys Lys Arg Lys Leu Glu Leu Ser Gly
500 505 510

Arg Phe

<210> 5

<211> 505

5 <212> PRT

<213> papilomavirus humano tipo 16

<400> 5

Met Ser Leu Trp Leu Pro Ser Glu Ala Thr Val Tyr Leu Pro Pro Val
1 5 10 15

Pro Val Ser Lys Val Val Ser Thr Asp Glu Tyr Val Ala Arg Thr Asn
20 25 30

Ile Tyr Tyr His Ala Gly Thr Ser Arg Leu Leu Ala Val Gly His Pro
35 40 45

Tyr Phe Pro Ile Lys Lys Pro Asn Asn Asn Lys Ile Leu Val Pro Lys
50 55 60

Val Ser Gly Leu Gln Tyr Arg Val Phe Arg Ile His Leu Pro Asp Pro
65 70 75 80

Asn Lys Phe Gly Phe Pro Asp Thr Ser Phe Tyr Asn Pro Asp Thr Gln
85 90 95

Arg Leu Val Trp Ala Cys Val Gly Val Glu Val Gly Arg Gly Gln Pro
100 105 110

Leu Gly Val Gly Ile Ser Gly His Pro Leu Leu Asn Lys Leu Asp Asp
115 120 125

Thr Glu Asn Ala Ser Ala Tyr Ala Ala Asn Ala Gly Val Asp Asn Arg
130 135 140

Glu Cys Ile Ser Met Asp Tyr Lys Gln Thr Gln Leu Cys Leu Ile Gly
145 150 155 160

ES 2 854 726 T3

Cys Lys Pro Pro Ile Gly Glu His Trp Gly Lys Gly Ser Pro Cys Thr
 165 170 175
 Asn Val Ala Val Asn Pro Gly Asp Cys Pro Pro Leu Glu Leu Ile Asn
 180 185 190
 Thr Val Ile Gln Asp Gly Asp Met Val His Thr Gly Phe Gly Ala Met
 195 200 205
 Asp Phe Thr Thr Leu Gln Ala Asn Lys Ser Glu Val Pro Leu Asp Ile
 210 215 220
 Cys Thr Ser Ile Cys Lys Tyr Pro Asp Tyr Ile Lys Met Val Ser Glu
 225 230 235 240
 Pro Tyr Gly Asp Ser Leu Phe Phe Tyr Leu Arg Arg Glu Gln Met Phe
 245 250 255
 Val Arg His Leu Phe Asn Arg Ala Gly Thr Val Gly Glu Asn Val Pro
 260 265 270
 Asp Asp Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gly Ser Thr Ala Asn Leu Ala Ser
 275 280 285
 Ser Asn Tyr Phe Pro Thr Pro Ser Gly Ser Met Val Thr Ser Asp Ala
 290 295 300
 Gln Ile Phe Asn Lys Pro Tyr Trp Leu Gln Arg Ala Gln Gly His Asn
 305 310 315 320
 Asn Gly Ile Cys Trp Gly Asn Gln Leu Phe Val Thr Val Val Asp Thr
 325 330 335
 Thr Arg Ser Thr Asn Met Ser Leu Cys Ala Ala Ile Ser Thr Ser Glu
 340 345 350
 Thr Thr Tyr Lys Asn Thr Asn Phe Lys Glu Tyr Leu Arg His Gly Glu
 355 360 365
 Glu Tyr Asp Leu Gln Phe Ile Phe Gln Leu Cys Lys Ile Thr Leu Thr
 370 375 380
 Ala Asp Val Met Thr Tyr Ile His Ser Met Asn Ser Thr Ile Leu Glu
 385 390 395 400
 Asp Trp Asn Phe Gly Leu Gln Pro Pro Pro Gly Gly Thr Leu Glu Asp
 405 410 415

ES 2 854 726 T3

Thr Tyr Arg Phe Val Thr Gln Ala Ile Ala Cys Gln Lys His Thr Pro
 420 425 430

Pro Ala Pro Lys Glu Asp Asp Pro Leu Lys Lys Tyr Thr Phe Trp Glu
 435 440 445

Val Asn Leu Lys Glu Lys Phe Ser Ala Asp Leu Asp Gln Phe Pro Leu
 450 455 460

Gly Arg Lys Phe Leu Leu Gln Ala Gly Leu Lys Ala Lys Pro Lys Phe
 465 470 475 480

Thr Leu Gly Lys Arg Lys Ala Thr Pro Thr Thr Ser Ser Thr Ser Thr
 485 490 495

Thr Ala Lys Arg Lys Lys Arg Lys Leu
 500 505

<210> 6

<211> 525

5 <212> PRT

<213> papilomavirus humano tipo 118

<400> 6

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

Thr Pro Val Ala Arg Val Gln Ser Thr Asp Glu Tyr Val Glu Arg Thr
 20 25 30

Asn Ile Tyr Tyr His Ala Phe Thr Asp Arg Leu Leu Thr Val Gly His
 35 40 45

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

Lys Val Ser Gly Asn Gln His Arg Val Phe Arg Leu Arg Leu Pro Asp
 65 70 75 80

Pro Asn Arg Phe Ala Leu Ala Asp Met Ser Val Tyr Asn Pro Asp Lys
 85 90 95

Glu Arg Leu Val Trp Ala Ile Thr Gly Leu Glu Ile Gly Arg Gly Gln
 100 105 110

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

ES 2 854 726 T3

Asp Thr Glu Asn Gly Asn Lys Tyr Thr Asn Thr Ser Thr Asp Asp Arg
 130 135 140

Gln Asn Ile Ser Phe Asp Pro Lys Gln Leu Gln Met Phe Ile Ile Gly
 145 150 155 160

Cys Thr Pro Cys Ile Gly Glu His Trp Asp Arg Ala Pro Ala Cys Val
 165 170 175

Glu Asp Glu Gln Leu Gly Arg Cys Pro Pro Ile Glu Leu Val Asn Thr
 180 185 190

Phe Ile Gln Asp Asp Asp Met Ala Asp Ile Gly Tyr Gly Asn Leu Asn
 195 200 205

Phe Lys Ala Leu Gln Gln Asn Arg Ser Asp Val Ser Leu Asp Ile Val
 210 215 220

Asp Glu Ile Cys Lys Tyr Pro Asp Phe Leu Lys Met Gln Asn Asp Val
 225 230 235 240

Tyr Gly Asp Ala Cys Phe Phe Tyr Ala Arg Arg Glu Gln Cys Tyr Ala
 245 250 255

Arg Arg Phe Phe Val Arg Gly Gly Lys Pro Gly Asp Asp Ile Pro Ala
 260 265 270

Glu Gln Ile Asp Ala Gly Lys Leu Lys Asn Glu Phe Tyr Ile Pro Ala
 275 280 285

Ala Gly Gly Gln Ala Gln Gly Gln Leu Gly Asn Ser Met Tyr Phe Pro
 290 295 300

Thr Val Ser Gly Ser Leu Val Ser Ser Asp Ala Gln Leu Phe Asn Arg
 305 310 315 320

Pro Phe Trp Leu Gln Arg Ala Gln Gly His Asn Asn Gly Ile Leu Trp
 325 330 335

Gly Asn Gln Leu Phe Val Thr Val Leu Asp Asn Thr Arg Asn Thr Asn
 340 345 350

Phe Ser Ile Ala Val Tyr Ser Glu Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala
 355 360 365

Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Asp Ser Ser

ES 2 854 726 T3

370 375 380

Lys Ser Arg Glu Tyr Gln Arg His Val Glu Glu Tyr Glu Val Ser Met
 385 390 395 400

Ile Leu Gln Leu Cys Lys Ile Pro Leu Lys Pro Glu Val Leu Ala His
 405 410 415

Ile Asn Ala Met Asn Pro Ala Ile Leu Glu Asp Trp Gln Leu Gly Phe
 420 425 430

Ile Pro Thr Pro Asp Asn Pro Ile His Asp Thr Tyr Arg Tyr Ile Asp
 435 440 445

Ser Leu Ala Thr Arg Cys Pro Asp Lys Val Pro Ala Lys Glu Lys Glu
 450 455 460

Asp Pro Tyr Gly Lys Tyr Val Phe Trp Asn Val Asp Leu Ser Glu Arg
 465 470 475 480

Leu Ser Leu Asp Leu Asp Gln Tyr Pro Leu Gly Arg Lys Phe Leu Phe
 485 490

Gln Ala Gly Leu Arg Gln Lys Ser Val Asn Gly Ser Val Thr Arg Thr
 500 505 510

Val Ser Arg Gly Ala Lys Arg Lys Arg Lys Ser Gly Arg
 515 520 525

<210> 7

<211> 522

5 <212> PRT

<213> papilomavirus humano tipo 118

<400> 7

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

Thr Pro Val Ala Arg Val Gln Ser Thr Asp Glu Tyr Val Glu Arg Thr
 20 25 30

Asn Ile Tyr Tyr His Ala Phe Thr Asp Arg Leu Leu Thr Val Gly His
 35 40 45

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

Lys Val Ser Gly Asn Gln His Arg Val Phe Arg Leu Arg Leu Pro Asp

ES 2 854 726 T3

Leu Val Ser Ser Asp Ala Gln Leu Phe Asn Arg Pro Phe Trp Leu Gln
 325 330 335

Arg Ala Gln Gly His Asn Asn Gly Ile Leu Trp Gly Asn Gln Leu Phe
 340 345 350

Val Thr Val Leu Asp Asn Thr Arg Asn Thr Asn Phe Ser Ile Ala Val
 355 360 365

Tyr Ser Glu Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Asp Ser Ser Lys Ser Arg Glu
 370 375 380

Tyr Gln Arg His Val Glu Glu Tyr Glu Val Ser Met Ile Leu Gln Leu
 385 390 395 400

Cys Lys Ile Pro Leu Lys Pro Glu Val Leu Ala His Ile Asn Ala Met
 405 410 415

Asn Pro Ala Ile Leu Glu Asp Trp Gln Leu Gly Phe Ile Pro Thr Pro
 420 425 430

Asp Asn Pro Ile His Asp Thr Tyr Arg Tyr Ile Asp Ser Leu Ala Thr
 435 440 445

Arg Cys Pro Asp Lys Val Pro Ala Lys Glu Lys Glu Asp Pro Tyr Gly
 450 455 460

Lys Tyr Val Phe Trp Asn Val Asp Leu Ser Glu Arg Leu Ser Leu Asp
 465 470 475 480

Leu Asp Gln Tyr Pro Leu Gly Arg Lys Phe Leu Phe Gln Ala Gly Leu
 485 490 495

Arg Gln Lys Ser Val Asn Gly Ser Val Thr Arg Thr Val Ser Arg Gly
 500 505 510

Ala Lys Arg Lys Arg Lys Ser Gly Arg Phe
 515 520

<210> 8

<211> 511

5 <212> PRT

<213> papilomavirus humano tipo 118

<400> 8

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

ES 2 854 726 T3

Thr Pro Val Ala Arg Val Gln Ser Thr Asp Glu Tyr Val Glu Arg Thr
 20 25 30

Asn Ile Tyr Tyr His Ala Phe Thr Asp Arg Leu Leu Thr Val Gly His
 35 40 45

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

Lys Val Ser Gly Asn Gln His Arg Val Phe Arg Leu Arg Leu Pro Asp
 65 70 75 80

Pro Asn Arg Phe Ala Leu Ala Asp Met Ser Val Tyr Asn Pro Asp Lys
 85 90 95

Glu Arg Leu Val Trp Ala Ile Thr Gly Leu Glu Ile Gly Arg Gly Gln
 100 105 110

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

Asp Thr Glu Asn Gly Asn Lys Tyr Thr Asn Thr Ser Thr Asp Asp Arg
 130 135 140

Gln Asn Ile Ser Phe Asp Pro Lys Gln Leu Gln Met Phe Ile Ile Gly
 145 150 155 160

Cys Thr Pro Cys Ile Gly Glu His Trp Asp Arg Ala Pro Ala Cys Val
 165 170 175

Glu Asp Glu Gln Leu Gly Arg Cys Pro Pro Ile Glu Leu Val Asn Thr
 180 185 190

Phe Ile Gln Asp Asp Asp Met Ala Asp Ile Gly Tyr Gly Asn Leu Asn
 195 200 205

Phe Lys Ala Leu Gln Gln Asn Arg Ser Asp Val Ser Leu Asp Ile Val
 210 215 220

Asp Glu Ile Cys Lys Tyr Pro Asp Phe Leu Lys Met Gln Asn Asp Val
 225 230 235 240

Tyr Gly Asp Ala Cys Phe Phe Tyr Ala Arg Arg Glu Gln Cys Tyr Ala
 245 250 255

Arg Arg Phe Phe Val Arg Gly Gly Lys Pro Gly Asp Asp Ile Pro Ala
 260 265 270

ES 2 854 726 T3

Glu Gln Ile Asp Ala Gly Lys Leu Lys Asn Glu Phe Tyr Ile Pro Ala
 275 280 285

Ala Gly Gly Gln Ala Gln Gly Gln Leu Gly Asn Ser Met Tyr Phe Pro
 290 295 300

Thr Val Ser Gly Ser Leu Val Ser Ser Asp Ala Gln Leu Phe Asn Arg
 305 310 315 320

Pro Phe Trp Leu Gln Arg Ala Gln Gly His Asn Asn Gly Ile Leu Trp
 325 330 335

Gly Asn Gln Leu Phe Val Thr Val Leu Asp Asn Thr Arg Asn Thr Asn
 340 345 350

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

Asn Tyr Asp Ser Ser Lys Ser Arg Glu Tyr Gln Arg His Val Glu Glu
 370 375 380

Tyr Glu Val Ser Met Ile Leu Gln Leu Cys Lys Ile Pro Leu Lys Pro
 385 390 395 400

Glu Val Leu Ala His Ile Asn Ala Met Asn Pro Ala Ile Leu Glu Asp
 405 410 415

Trp Gln Leu Gly Phe Ile Pro Thr Pro Asp Asn Pro Ile His Asp Thr
 420 425 430

Tyr Arg Tyr Ile Asp Ser Leu Ala Thr Arg Cys Pro Asp Lys Val Pro
 435 440 445

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

Asp Leu Ser Glu Arg Leu Ser Leu Asp Leu Asp Gln Tyr Pro Leu Gly
 465 470 475 480

Arg Lys Phe Leu Phe Gln Ala Gly Leu Arg Gln Lys Ser Val Asn Gly
 485 490 495

Ser Val Thr Arg Thr Val Ser Arg Gly Ala Lys Arg Lys Arg Lys
 500 505 510

<210> 9
 <211> 511
 5 <212> PRT
 <213> papilomavirus del alce europeo
 <400> 9

ES 2 854 726 T3

Met Ala Phe Trp Gln Pro Ser Gln Arg Leu Tyr Leu Pro Pro Thr Pro
1 5 10 15

Val Thr Lys Val Leu Cys Ser Glu Gln Tyr Ile Arg Arg Lys Asp Val
20 25 30

Phe Tyr His Gly Glu Thr Glu Arg Met Leu Thr Val Gly His Pro Tyr
35 40 45

Tyr Glu Ile Lys Gln Ser Gly Ser Gly Lys Thr Ile Pro Lys Val Ser
50 55 60

Pro Asn Gln Tyr Arg Val Phe Arg Ile Leu Leu Pro Asp Pro Asn Gln
65 70 75 80

Phe Ala Leu Pro Asp Lys Ala Met Tyr Asp Pro Ser Lys Glu Arg Leu
85 90 95

Val Trp Ala Val Val Gly Val Gln Val Ser Arg Gly Gln Pro Leu Gly
100 105 110

Gly Ser Val Ser Gly His Ser Tyr Gln Asn Thr Leu Ile Asp Ala Glu
115 120 125

Asn Val Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
130 135 140

His Glu Gln Gly Thr Asp Asp Arg Lys Gln Gly Gly Met Asp Val Lys
145 150 155 160

Gln Gln Gln Ile Leu Leu Leu Gly Cys Thr Pro Ala Ile Gly Glu Tyr
165 170 175

Trp Thr Thr Ala Arg Pro Cys Val Thr Asp Arg Pro Glu Thr Gly Ser
180 185 190

Cys Pro Pro Ile Glu Leu Lys Asn Lys Pro Ile Glu Asp Gly Asp Met
195 200 205

Met Asp Ile Gly Phe Gly Ala Ala Asn Phe Lys Glu Leu Asn Ala Thr
210 215 220

Lys Ser Asp Leu Pro Leu Asp Ile Ala Lys Asp Ile Cys Leu Tyr Pro
225 230 235 240

ES 2 854 726 T3

Asp Tyr Leu Lys Met Thr Glu Glu Ala Ala Gly Asn Ser Met Phe Phe
 245 250 255

Phe Ala Arg Lys Glu Gln Val Tyr Val Arg His Ile Trp Ser Arg Gly
 260 265 270

Gly Thr Asp Lys Glu Met Pro Pro Glu Ala Tyr Phe Leu Lys Pro Lys
 275 280 285

Gly Gly Asp Gln Thr Gln Lys Met Pro Ser Ile Leu Phe Gly Val Pro
 290 300

Ser Gly Ser Leu Val Ser Thr Asp Gly Gln Leu Phe Asn Arg Pro Tyr
 305 310 315 320

Trp Leu Phe Arg Ala Gln Gly Met Asn Asn Gly Ile Cys Trp Leu Asn
 325 330 335

Gln Leu Phe Val Thr Val Gly Asp Asn Thr Arg Gly Thr Thr Leu Thr
 340 345 350

Ile Thr Val Pro Thr Ser Gly Ser Pro Leu Thr Glu Tyr Asp Thr Ser
 355 360 365

Lys Phe Asn Val Phe Gln Arg His Val Glu Glu Tyr Lys Leu Ala Phe
 370 375 380

Val Phe Gln Leu Cys Ser Val Thr Leu Ser Pro Glu Thr Val Ser His
 385 390 395 400

Leu Gln Gly Leu Met Pro Ser Ile Leu Glu His Trp Asp Ile Asn Met
 405 410 415

Gln Pro Pro Thr Ser Ser Ile Leu Glu Asp Thr Tyr Arg Tyr Leu Glu
 420 425 430

Ser Pro Ala Thr Lys Cys Ala Asp Asn Val Thr Pro Met Gly Pro Glu
 435 440 445

Asp Pro Tyr Ala Gly Leu Lys Phe Trp Glu Val Asn Leu Lys Glu Arg
 450 455 460

Leu Ser Leu Asp Leu Asp Gln Phe Pro Leu Gly Arg Arg Phe Leu Ala
 465 470 475 480

Gln Gln Gly Leu Gly Cys Ser Thr Arg Lys Arg Val Ala Pro Val Pro
 485 490 495

Lys Val Thr Glu Lys Arg Ile Val Arg Lys Arg Arg Lys Gly Asn
 500 505 510

5 <210> 10
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> papilomavirus del alce europeo

ES 2 854 726 T3

<400> 10

Met Ala Phe Trp Gln Pro Ser Gln Arg Leu Tyr Leu Pro Pro Thr Pro
 1 5 10 15

Val Thr Lys Val Leu Cys Ser Glu Gln Tyr Ile Arg Arg Lys Asp Val
 20 25 30

Phe Tyr His Gly Glu Thr Glu Arg Met Leu Thr Val Gly His Pro Tyr
 35 40 45

Tyr Glu Ile Lys Gln Ser Gly Ser Gly Lys Thr Ile Pro Lys Val Ser
 50 55 60

Pro Asn Gln Tyr Arg Val Phe Arg Ile Leu Leu Pro Asp Pro Asn Gln
 65 70 75 80

Phe Ala Leu Pro Asp Lys Ala Met Tyr Asp Pro Ser Lys Glu Arg Leu
 85 90 95

Val Trp Ala Val Val Gly Val Gln Val Ser Arg Gly Gln Pro Leu Gly
 100 105 110

Gly Ser Val Ser Gly His Ser Tyr Gln Asn Thr Leu Ile Asp Ala Glu
 115 120 125

Asn Val Ser Lys Lys Val Asn Ala Gln Gly Thr Asp Asp Arg Lys Gln
 130 135 140

Gly Gly Met Asp Val Lys Gln Gln Gln Ile Leu Leu Leu Gly Cys Thr
 145 150 155 160

Pro Ala Ile Gly Glu Tyr Trp Thr Thr Ala Arg Pro Cys Val Thr Asp
 165 170 175

Arg Pro Glu Thr Gly Ser Cys Pro Pro Ile Glu Leu Lys Asn Lys Pro
 180 185 190

Ile Glu Asp Gly Asp Met Met Asp Ile Gly Phe Gly Ala Ala Asn Phe

ES 2 854 726 T3

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

ES 2 854 726 T3

Val Asn Leu Lys Glu Arg Leu Ser Leu Asp Leu Asp Gln Phe Pro Leu
 450 455 460

Gly Arg Arg Phe Leu Ala Gln Gln Gly Leu Gly Cys Ser Thr Arg Lys
 465 470 475 480

Arg Val Ala Pro Val Pro Lys Val Thr Glu Lys Arg Ile Val Arg Lys
 485 490 495

Arg Arg Lys Gly Asn
 500

<210> 11

<211> 1723

5 <212> ADN

<213> papilomavirus humano tipo 16

<400> 11

```

gatatcatgg agataattaa aatgataacc atctcgcaaa taaataagta ttttactggt      60
ttcgtaacag ttttgtaata aaaaaaccta taaatattcc ggattattca taccgtccca      120
ccatcgggcg cggatctcta ctagtatgtc tctgtggctg ccctctgaag ccaccgtcta      180
cctgcccccc gtccctgtct ctaaggctgt cagcaccgac gaatacgtcg ccaggaccaa      240
catctactac cacgccgaa cctctaggct gctggccgtc ggacaccct acttccccat      300
caagaagccc aacaacaaca agatcctggt cccaaggtg tccggactgc agtacagggt      360
gttcaggatc cacctccccg accccaacaa gttcggattc cccgacacct ctttctacaa      420
ccccgacacc cagaggctcg tctgggcctg cgtcggagtc gaagtcggaa ggggacagcc      480
cctgggagtc ggaatctctg gacaccctct gctgaacaag ctggacgaca ccgaaaacgc      540
ctctgcctac gccgccaacg ccggtgtcga caacagggaa tgcattctta tggactacaa      600
gcagaccag ctgtgcctga tcggatgcaa gcccccatc ggagaacact ggggaaaggg      660
atctccctgc accaacgtcg ccgtcaaccc cggcgactgc ccccctctgg aactgatcaa      720
caccgtcatc caggacggcg acatggtcga caccggattc ggagccatgg acttaccac      780
cctgcaggcc aacaagtctg aagtccccct ggacatctgc acctctatct gcaagtacc      840
cgactacatc aagatggtgt ctgaacccta cggcgactct ctgtttctct acctgagggc      900
cgaacagatg ttcgtcaggc acctgttcaa ccgcgccggt gccgtcggag aaaacgtccc      960
cgacgacctg tacatcaagg gatctggatc taccgccaac ctggcctctt ctaactactt     1020
ccctaccct tctggatcta tggtcacctc tgacgcccag atcttcaaca agccctactg     1080
gctgcagagg gcccaggac acaacaacgg aatctgctgg gaaaccagc tgttcgtcac     1140
cgtcgtcgac accaccaggt ctaccaacat gtcctgtgac gccgccatct ctacctctga     1200
aaccacctac aagaacacca acttcaaaga atacctgcgc caggcgaag aatacgacct     1260
    
```

ES 2 854 726 T3

gcagttcatc ttccagctgt gcaagatcac cctgaccgcc gacgtcatga cctacatcca 1320
ctctatgaac tctaccatct tggaggactg gaacttcgga ctgcagcccc ctcccgggtgg 1380
aacctcagag gacacctacc gtttcgtcac cagccaggct atcgcctgcc agaagcacgg 1440
actgaacgac atcttcgaag cccaaaagat cgaatggcac gaaaccccc ctgccccaa 1500
agaggacccc ctgaagaagt acaccttctg ggaagtcaac ctgaaagaaa agttctctgc 1560
cgacctggac cagttcccc tgggacgcaa gttcctgctg caagccggac tgaaggccaa 1620
gcccaagttc accctgggaa agaggaaggc cccccacc acctcttcta cctctaccac 1680
cgccaagagg aagaagcgca agctggaact gtaaagcggc cgc 1723

<210> 12
<211> 1723

5 <212> ADN
<213> papilomavirus humano tipo 16

<400> 12

gatatcatgg agataattaa aatgataacc atctcgcaaa taaataagta ttttactggt 60
ttcgtaacag ttttgaata aaaaaaccta taaatattcc ggattattca taccgtocca 120
ccatcgggag cggatctcta ctagtatgtc tctgtggctg ccctctgaag ccaccgtcta 180
cctgcccccc gtccctgtct ctaaggctgt cagcaccgac gaatacgtcg ccaggaccaa 240
catctactac cacgccgaa cctctaggct gctggccgtc ggacaccct acttccccat 300
caagaagccc aacaacaaca agatcctggt cccaaggtg tccggactgc agtacagggt 360
gttcaggatc cacctccccg accccaacaa gttcggattc cccgacacct ctttctacaa 420
ccccgacacc cagaggctcg tctgggcctg cgtcggagtc gaagtccgaa ggggacagcc 480
cctgggagtc ggaatctctg gacaccct gctgaacaag ctggacgaca ccgaaaacgc 540
ctctgcctac gccgccaacg ccggtgtoga caacaggaa tgcattctta tggactacaa 600
gcagaccag ctgtgcctga tcggatgcaa gcccccatc ggagaacact ggggaaagg 660
atctccctgc accaacgtcg ccgtcaacc cggcgactgc cccctctgg aactgatcaa 720
caccgtcatc caggacggcg acatggtoga caccggattc ggagccatgg acttcaccac 780
cctgcaggcc aacaagtctg aagtccccct ggacatctgc acctctatct gcaagtacc 840
cgactacatc aagatggtgt ctgaacccta cggcgactct ctgttcttct acctgaggcg 900
cgaacagatg ttcgtcaggc acctctcaa cagggccggg gccgtcggag aaaacgtccc 960
cgacgacctg tacatcaagg gatctggatc taccgccaac ctggcctctt ctaactactt 1020
ccctaccct tctggatcta tggtcacctc tgacgccag atcttcaaca agccctactg 1080
gctgcagagg gcccaggac acaacaacgg aatctgctgg ggaaccagc tgttcgtcac 1140
cgtcgtcgac accaccagg ctaccaacat gtcctgtgc gccgccatct ctacctctgg 1200

ES 2 854 726 T3

actgaacgac atcttcgagg cccaaaagat cgaatggcac gaggaaacca cctacaagaa 1260
 caccaacttc aaagaatacc tgcgccacgg cgaagaatac gacctgcagt tcatcttcca 1320
 gctgtgcaag atcaccctga ccgccgacgt catgacctac atccactcta tgaactctac 1380
 catcttgagg gattggaact tcggactgca gccccctccc ggtggaaccc tcgaggacac 1440
 ctaccgcttc gtcaccagcc aggctatcgc ctgccagaag cacaccccc ctgcccccaa 1500
 agaggacccc ctgaagaagt acacctctg ggaagtcaac ctgaaagaaa agttctctgc 1560
 cgacctggac cagttcccc tgggacgcaa gttcctgctg caagccggac tgaaggccaa 1620
 gcccaagttc accctgggaa agaggaaggc cccccacc acctcttcta cctctaccac 1680
 cgccaagagg aagaagcgca agctggaact gtaaagcggc cgc 1723

<210> 13

<211> 1711

5 <212> ADN

<213> papilomavirus humano tipo 16

<400> 13

gatatcatgg agataattaa aatgataacc atctcgcaaa taaataagta ttttactggt 60
 ttcgtaacag ttttgaata aaaaaaccta taaatattcc ggattattca taccgtocca 120
 ccatcgggcg cggatcteta ctagtatgtc tctgtggctg ccctctgaag ccaccgteta 180
 cctgcccccc gtccctgtct ctaaggctgt cagcaccgac gaatacgtcg ccaggaccaa 240
 catctactac cacgccgaa cctctaggct gctggccgtc ggacaccct acttccccat 300
 caagaagccc aacaacaaca agatcctggt cccaagggtg tccggactgc agtacagggt 360
 gttcaggatc cacctccccg accccaacaa gttcggattc cccgacacct ctttctacaa 420
 ccccgacacc cagaggctcg tctgggcctg cgtcggagtc gaagtccgaa ggggacagcc 480
 cctgggagtc ggaatctctg gacacccct gctgaacaag ctggacgaca ccgaaaacgc 540
 ctctgccgga ctgaacgaca tcttcgaggc ccaaagatc gaatggcacg aggccggtgt 600
 cgacaacagg gaatgcatct ctatggacta caagcagacc cagctgtgcc tgatcggatg 660
 caagcccccc atcggagaac actggggaaa gggatctccc tgcaccaacg tcgccgtcaa 720
 ccccgccgac tgccccctc tggaaactgat caacaccgtc atccaggacg gcgacatggt 780
 cgacaccgga ttcggagcca tggacttcac caccctgcag gccacaagt ctgaagtccc 840
 cctggacatc tgcaccteta tctgcaagta ccccgactac atcaagatgg tgtctgaacc 900
 ctacggcgac tctctgttct tctacctgag gcgcgaacag atgttcgtca ggcacctctt 960
 caacagggcc ggtgccgtcg gagaaaacgt ccccgacgac ctgtacatca agggatctgg 1020
 atctaccgcc aacctggcct cttctaacta cttccctacc ctttctggat ctatggtcac 1080
 ctctgacgcc cagatcttca acaagcccta ctggctgcag agggcccagg gacacaacaa 1140

ES 2 854 726 T3

cggaatctgc tggggaacc agctgttctg caccgtctgc gacaccacca ggtctaccaa 1200
 catgtccctg tgcgcccga tctctacctc tgaaccacc tacaagaaca ccaacttcaa 1260
 agaatacctg cgccacggcg aagaatacga cctgcagttc atcttccagc tgtgcaagat 1320
 caccctgacc gccgacgtca tgacctacat cactctatg aactctacca tcttgaggga 1380
 ttggaacttc ggactgcagc cccctcccgg tgaaccctc gaggacacct accgcttctg 1440
 caccagccag gctatgcct gccagaagca cccccccct gcccccaaag aggaccct 1500
 gaagaagtac accttctggg aagtcaacct gaaagaaaag ttctctgccg acctggacca 1560
 gttccccctg ggacgcaagt tcctgctgca agccggactg aaggccaagc ccaagttcac 1620
 cctgggaaag aggaaggcca cccccaccac ctcttctacc tctaccaccg ccaagaggaa 1680
 gaagcgaag ctggaactgt aaagcggccg c 1711

<210> 14

<211> 1699

5 <212> ADN

<213> papilomavirus humano tipo 16

<400> 14

gatatacatgg agataattaa aatgataacc atctcgcaaa taaataagta ttttactggt 60
 ttcgtaacag ttttgaata aaaaaaccta taaatattcc ggattattca taccgtccca 120
 ccatcgggcg cggatctcta ctagtatgtc tctgtggctg ccctctgaag ccaccgtcta 180
 cctgcccccc gtccctgtct ctaaggctgt cagcaccgac gaatacgtcg ccaggaccaa 240
 catctactac cacgccgaa cctctaggct gctggccgtc ggacaccct acttccccat 300
 caagaagccc aacaacaaca agatcctggt cccaaggtg tccggactgc agtacagggt 360
 gttcaggatc cacctccccg accccaacaa gttcggattc cccgacacct ctttctacaa 420
 ccccgacacc cagaggctcg tctgggcctg cgtcggagtc gaagtcggaa ggggacagcc 480
 cctgggagtc ggaatctctg gacaccctc gctgaacaag ctggacgaca ccgaaaacgc 540
 ctctgcctac gccgccaacg ccggtgtoga caacaggaa tgcattctta tggactacaa 600
 gcagaccag ctgtgcctga tcggatgcaa ccccccatc ggagaacct ggggaaaggg 660
 atctccctgc accaacgtcg ccgtcaacc cggcgactgc cccctctgg aactgatcaa 720
 caccgtcatc caggacggcg acatggtoga caccggattc ggagccatgg acttcaccac 780
 cctgcaggcc aacaagtctg aagtccccct ggacatctgc acctctatct gcaagtacct 840
 cgactacatc aagatggtgt ctgaacccta cggcgactct ctgttcttct acctgaggcg 900
 cgaacagatg ttogtcaggc acctctcaa cagggccggt gccgtcggag aaaacgtccc 960
 cgacgacctg tacatcaag gactgaacga catcttcgag gcccaaaaga tcgaatggca 1020
 cgaggcctct tctaactact tccctacccc ttctggatct atggtcacct ctgacgccca 1080

ES 2 854 726 T3

gatcttcaac aagccctact ggctgcagag ggcccagggg cacaacaacg gaatctgctg 1140
 gggaaaccag ctgttcgtca ccgtcgtoga caccaccagg tctaccaaca tgtccctgtg 1200
 cgccgccatc tctacctctg aaaccaccta caagaacacc aacttcaaag aatacctgcg 1260
 ccacggcgaa gaatacgacc tgcagttcat ctccagctg tgcaagatca ccctgaccgc 1320
 cgacgtcatg acctacatcc actctatgaa ctctaccatc ttggaggatt ggaacttcgg 1380
 actgcagccc cctcccgtg gaaccctoga ggacacctac cgcttcgtca ccagccaggg 1440
 tatcgctgc cagaagcaca cccccctgc ccccaaagag gaccccctga agaagtacac 1500
 cttctgggaa gtcaacctga aagaaaagt ctctgccgac ctggaccagt tccccctggg 1560
 acgcaagttc ctgctgcaag ccggactgaa ggccaagccc aagttcacc tgggaaagag 1620
 gaaggccacc cccaccacct cttctacctc taccaccgcc aagaggaaga agcgcaagct 1680
 ggaactgtaa agcggccgc 1699

<210> 15

<211> 1723

5 <212> ADN

<213> papilomavirus humano tipo 118

<400> 15

gatatcatgg agataattaa aatgataacc atctogcaaa taaataagta ttttactggt 60
 ttcgtaacag ttttgaata aaaaaaccta taaatattcc ggattattca taccgtocca 120
 ccatcgggcg cggatctcta ctagtatggc cgtctggcag gccgcctctg gaaaggtcta 180
 cctgcccccc tctacccccg tcgccagggg ccagtctacc gacgaatacg tcgaaaggac 240
 caacatctac taccacgcct tcaccgacag gctgctgacc gtcggacacc cctacttcaa 300
 catcttcaac aacgacggaa acaagctoga agtcccacag gtgtccggaa accagcacag 360
 ggtgttcagg ctgaggctgc ccgaccccaa ccgcttcgcc ctggccgaca tgtctgtcta 420
 caacccccgac aaagaaaggc tcgtctgggc catcaccgga ctggaaatcg gaaggggaca 480
 gccctggga gtcggaacct ctggacacct cctgttcaac aagttcaacg acaccgaaaa 540
 cggcaacaag tacaccaaca cctccaccga cgacaggcag aacatctctt tcgaccccaa 600
 gcagctgcag atgttcatca tcggatgcac cccctgcatc ggagaacact gggacagggc 660
 ccctgcctgc gtcgaggacg aacagctggg aaggtgcccc cccatcgaac tggtaaacac 720
 cttcatccag gacgacgaca tggccgacat cggatacggg aacctgaact tcaaggccct 780
 gcagcagaac cgctctgacg tgtccctgga catcgtcgac gaaatctgca agtaccocga 840
 cttcctgaag atgcagaacg acgtctacgg cgacgcctgc ttcttctacg ctaggcgcga 900
 acagtgctac gccaggcgct tcttcgtccg cggaggaaag cccggcgacg acatccccgc 960
 cgaacagatc gacgccggaa agctgaagaa cgaattctac atccctgccg ccggtggaca 1020

ES 2 854 726 T3

ggcccagggg cagctcggaa actctatgta cttccccacc gtcagcggat ctctcgtcag 1080
ctctgacgcc cagctgttca acaggccctt ctggetgcag cgcgctcagg gacacaacaa 1140
cggaatcctg tggggaaacc agttgttctg caccgtcctg gacaacaccc gcaacaccaa 1200
cttctctatc gccgtctact ctgagggact gaacgacatc ttcgaagccc aaaagatcga 1260
atggcacgag caggacattg ccaactacga ctcttctaag tctagggat accagcgcca 1320
cgtcgaagag tacgaagtct ctatgatcct gcagctgtgc aagatcccc tgaagcccga 1380
agtctggcc cacatcaacg ccatgaaccc cgccatcttg gaggactggc agctgggatt 1440
catccccacc cccgacaacc ccatccacga cacctaccgc tacatcgact ccctggccac 1500
caggtgccct gacaaggtcc cgcgcaaaga aaaagaggac ccctacggca aatacgtgtt 1560
ctggaacgtc gacctgtctg aaaggctgtc tctggacctg gaccagtacc ccctgggacg 1620
caagttcctg ttccaagccg gactgaggca gaagtctgtc aacggatctg tcaccaggac 1680
cgtcagcagg ggagccaaga ggaagcgcaa gtaaagcggc cgc 1723

<210> 16
<211> 1723

5 <212> ADN
<213> papilomavirus humano tipo 118

<400> 16

gatatcatgg agataattaa aatgataacc atctcgcaaa taaataagta ttttactggt 60
ttcgtaacag ttttgaata aaaaaaccta taaatattcc ggattatca taccgtccca 120
ccatcgggcg cggatctcta ctagtatggc cgtctggcag gccgcctctg gaaaggtcta 180
cctgcccccc tctacccccg tcgccagggt ccagtctacc gacgaatacg tcgaaaggac 240
caacatctac taccacgcct tcaccgacag gctgctgacc gtcggacacc cctacttcaa 300
catcttcaac aacgacggaa acaagctoga agtccccaa gtgtccgaa accgacacag 360
gggtgtcagg ctgaggctgc ccgaccccaa cgccttcgcc ctggccgaca tgtctgtcta 420
caacccccgac aaagaaaggc tcgtctgggc catcaccgga ctggaaatcg gaaggggaca 480
gcccctggga gtcggaacct ctggacaccc cctgttcaac aagttcaacg acaccgaaaa 540
cggcaacgga ctgaacgaca tcttcgaagc ccaaagatc gaatggcacg agacctccac 600
cgacgacagg cagaacatct ctttcgacct caagcagctg cagatgttca tcatcggatg 660
caccctctgc atcggagaac actgggacag ggcccctgcc tgcgtcgagg acgaacagct 720
gggaagggtgc cccccatcg aactgggtcaa caccttcatc caggacgacg acatggccga 780
catcggatac ggaaacctga acttcaaggc cctgcagcag aaccgctctg acgtgtccct 840
ggacatcgtc gacgaaatct gcaagtacc cgacttctg aagatgcaga acgacgtcta 900
cggcgacgcc tgcttcttct acgctaggcg cgaacagtgc tacgccaggc gcttctctgt 960

ES 2 854 726 T3

ccgcggagga aagcccggcg acgacatccc cgccgaacag atcgacgccg gaaagctgaa 1020
 gaacgaattc tacatccctg ccgccgggtg acaggcccag ggacagctcg gaaactctat 1080
 gtacttcccc accgtcagcg gatctctcgt cagctctgac gccagctgt tcaacaggcc 1140
 cttctggctg cagcgcgctc agggacacaa caacggaatc ctgtggggaa accagttggt 1200
 cgtcaccgtc ctggacaaca cccgcaacac caacttctct atcgccgtct actctgaggg 1260
 cggaaagatc caggacattg ccaactacga ctcttctaag tctagggaa accagcgcca 1320
 cgtcgaagag tacgaagtct ctatgatcct gcagctgtgc aagatcccc tgaagcccga 1380
 agtctggcc cacatcaacg ccatgaacct cgccatcttg gaggactggc agctgggatt 1440
 catccccacc ccgacaacc ccatccaoga cacctaccgc tacatcgact ccctggccac 1500
 caggtgccct gacaaggctc ccgccaaga aaaagaggac ccctacggca aatacgtgtt 1560
 ctggaacgtc gacctgtctg aaaggtctg tctggacctg gaccagtacc ccctgggacg 1620
 caagttcctg ttccaagccg gactgaggca gaagtctgtc aacggatctg tcaccaggac 1680
 cgtcagcagg ggagccaaga ggaagcgcaa gtaaagcggc cgc 1723

<210> 17

<211> 1693

5 <212> ADN

<213> papilomavirus del alce europeo

<400> 17

gatatcatgg agataattaa aatgataacc atctcgcaaa taaataagta ttttactggt 60
 ttcgtaacag ttttgtaata aaaaaacct aatatattcc ggattattca taccgtocca 120
 ccatcgggcg cggatctcta ctagtatggc cttctggcag ccctctcagc gtctgtacct 180
 gccccacc ccogtcacca aggtcctgtg ctctgaacag tacatcaggc gcaaggacgt 240
 gttctaccac ggcgaaaccg aaaggatgct gaccgtcggc caccctact acgaaatcaa 300
 gcagtctgga tctggaaaga ccatcccaa ggtgtcccc aaccagtaca ggtgttcag 360
 gatcctgctg ccogacccta accagttcgc cctgccgac aaggctatgt acgaccctc 420
 taaggaaagg ctcgtctggg ccgctcgtcg agtccagggt tcccgtggac agcctctggg 480
 aggatctgtc tctggacact cttaccagaa caccctgatc gacgccgaaa acgtgtccgg 540
 actgaacgac atcttcgaag cccaaaagat cgaatggcac gaacagggaa ccgacgaccg 600
 caagcagggt ggaatggacg tcaagcagca gcagatcctg ctctctggat gcacccccgc 660
 catcggagaa tactggacca ccgccaggcc ctgcgtcacc gacaggccc aaaccggatc 720
 ttgccccccc atcgaactga agaacaagcc catcgaggac ggcgacatga tggacatcgg 780
 attcggagcc gccaaactca aggaactgaa cgccaccaag tctgacctgc ccctggacat 840
 cgccaaggac atctgcctgt accccgacta cctgaagatg accgaagaag ccgccggaaa 900

ES 2 854 726 T3

```

ctctatgttc ttcttcgccc gcaaggaaca ggtctacgtc cgccacatct ggtcccgcgg      960
aggaaccgac aaggaaatgc cccccgaagc ctacttcctg aagcccaagg gtggcgacca      1020
gaccagaag atgccctcta tcctgttogg agtcccctct ggatctctcg tcagcaccga      1080
cggacagctg ttcaacaggc cctactggct gttcagggcc cagggaatga acaacggaat      1140
ctgctggctg aaccagctgt tcgtcacogt cggagacaac accaggggaa ccaccctgac      1200
catcacogtc cccacctctg gatccccctt gaccgaatac gacacctcca agttcaacgt      1260
gttccagagg cacgtcgaag agtacaagct ggccttcgtg ttccagctgt gctctgtcac      1320
cctgtctccc gaaaccgtca gccacctcca gggactgatg ccttccatcc tggaaactg      1380
ggacatcaac atgcagcccc ccacctcttc tctcctcgag gacacctacc gctacctgga      1440
atctcctgcc accaagtgcg ccgacaacgt ccccccatg ggacccgagg acccctacgc      1500
cggactgaag ttctgggaag tcaacctgaa ggaacgcctg tccctggacc tggaccagtt      1560
ccccctggga agggccttcc tggcccagca gggactggga tgctctaccc gcaagagggt      1620
cgccccogtc cctaaggtca ccgaaaagag gatcgtccgc aagaggcgca agggaaacta      1680
aagcggccgc taa                                                                1693

```

<210> 18

<211> 787

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(787)

15 <223> mSA- Her2-ECD|23-686

<400> 18

```

Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr
 1                               5                               10                               15

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

Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr
                35                               40                               45

Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn
 50                               55                               60

Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln

```


ES 2 854 726 T3

Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala
 325 330 335

Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His
 340 345 350

Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr
 355 360 365

Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr
 370 375 380

Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser
 385 390 395 400

Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu
 405 410 415

Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro
 420 425 430

Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val
 435 440 445

Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys
 450 455 460

Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro
 465 470 475 480

Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu
 485 490 495

Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp
 500 505 510

Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly
 515 520 525

Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly
 530 535 540

Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu
 545 550 555 560

Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro
 565 570 575

ES 2 854 726 T3

Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala
580 585 590

Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His Gln
595 600 605

Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val
610 615 620

Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys Arg
625 630 635 640

Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu
645 650 655

Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe
660 665 670

Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro
675 680 685

Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser
690 695 700

Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro
705 710 715 720

Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly
725 730 735

Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser Ala
740 745 750

Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly Ile
755 760 765

Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr His His His
770 775 780

His His His
785

- <210> 19
- <211> 236
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcciones
- 10 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(236)
- 15 <223> mSA-IL-5(C63T/C105T)
- <400> 19

ES 2 854 726 T3

Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr
 1 5 10 15

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

Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr
 35 40 45

Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn
 50 55 60

Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln
 65 70 75 80

Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr Glu
 85 90 95

Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr Lys
 100 105 110

Val Lys Gly Gly Ser Ile Pro Thr Glu Ile Pro Thr Ser Ala Leu Val
 115 120 125

Lys Glu Thr Leu Ala Leu Leu Ser Thr His Arg Thr Leu Leu Ile Ala
 130 135 140

Asn Glu Thr Leu Arg Ile Pro Val Pro Val His Lys Asn His Gln Leu
 145 150 155 160

Thr Thr Glu Glu Ile Phe Gln Gly Ile Gly Thr Leu Glu Ser Gln Thr
 165 170 175

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

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

Arg Val Asn Gln Phe Leu Asp Tyr Leu Gln Glu Phe Leu Gly Val Met
 210 215 220

Asn Thr Glu Trp Ile Ile Glu Ser Ser Gly Arg Lys
 225 230 235

5 <210> 20
 <211> 785
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Construcciones

<220>
 <221> MISC_FEATURE

15

ES 2 854 726 T3

<222> (1)..(785)

<223> PCSK9|31-692|:mSA:HIS

<400> 20

5

```

Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
 1                               5 10 15

Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
                20                25 30

Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
                35                40 45

Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
 50                55 60

Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65                70 75 80

Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
                85 90 95

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

Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
                115 120 125

Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
130                135 140

Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145                150 155 160

```

ES 2 854 726 T3

Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
165 170 175

Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
180 185 190

Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp
195 200 205

Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn
210 215 220

Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe
225 230 235 240

Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu
245 250 255

Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln
260 265 270

Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
275 280 285

Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile
290 295 300

Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr
305 310 315 320

Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu
325 330 335

Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln
340 345 350

Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met
355 360 365

Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg
370 375 380

Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro
385 390 395 400

Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro
405 410 415

ES 2 854 726 T3

Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
420 425 430

Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala
435 440 445

Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
450 455 460

Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
465 470 475 480

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

Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala
500 505 510

Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val
515 520 525

Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His
530 535 540

Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly
545 550 555 560

His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
565 570 575

Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val
580 585 590

Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
595 600 605

Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys
610 615 620

Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly
625 630 635 640

Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln
645 650 655

Ala Ser Gln Glu Leu Gln Gly Gly Ser Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly
660 665 670

ES 2 854 726 T3

Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr Phe Thr Val Thr Ala Gly Ala
675 680 685

Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln Tyr Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly
690 695 700

Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys
705 710 715 720

Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser
725 730 735

Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile
740 745 750

Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr
755 760 765

Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr Lys Val Lys His His His His His
770 775 780

His
785

<210> 21

<211> 763

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(763)

15 <223> mSA-ID11D2a-HIS

<400> 21

Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr
1 5 10 15

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

Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr
35 40 45

Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn

ES 2 854 726 T3

Glu Tyr Ala Asn Thr Ile Gly Leu Pro Pro Arg Thr Gln Ser Leu Tyr
 305 310 315 320
 Leu Gly Asn Leu Pro Lys Leu Glu Asn Val Cys Glu Asp Val Lys Asp
 325 330 335
 Ile Asn Phe Asp Thr Lys Glu Lys Phe Leu Ala Gly Cys Leu Ile Val
 340 345 350
 Ser Phe His Glu Gly Lys Asn Leu Lys Lys Arg Tyr Pro Gln Asn Lys
 355 360 365
 Asn Ser Gly Asn Lys Glu Asn Leu Cys Lys Ala Leu Glu Tyr Ser Phe
 370 375 380
 Ala Asp Tyr Gly Asp Leu Ile Lys Gly Thr Ser Ile Trp Asp Asn Glu
 385 390 395 400
 Tyr Thr Lys Asp Leu Glu Leu Asn Leu Gln Asn Asn Phe Gly Lys Leu
 405 410 415
 Phe Gly Lys Tyr Ile Lys Lys Asn Asn Thr Ala Glu Gln Asp Thr Ser
 420 425 430
 Tyr Ser Ser Leu Asp Glu Leu Arg Glu Ser Trp Trp Asn Thr Asn Lys
 435 440 445
 Lys Tyr Ile Trp Thr Ala Met Lys His Gly Ala Glu Met Asn Ile Thr
 450 455 460
 Thr Cys Asn Ala Asp Gly Ser Val Thr Gly Ser Gly Ser Ser Cys Asp
 465 470 475 480
 Asp Ile Pro Thr Ile Asp Leu Ile Pro Gln Tyr Leu Arg Phe Leu Gln
 485 490 495
 Glu Trp Val Glu Asn Phe Cys Glu Gln Arg Gln Ala Lys Val Lys Asp
 500 505 510
 Val Ile Thr Asn Cys Lys Ser Cys Lys Glu Ser Gly Asn Lys Cys Lys
 515 520 525
 Thr Glu Cys Lys Thr Lys Cys Lys Asp Glu Cys Glu Lys Tyr Lys Lys
 530 535 540
 Phe Ile Glu Ala Cys Gly Thr Ala Gly Gly Gly Ile Gly Thr Ala Gly
 545 550 555 560

ES 2 854 726 T3

Ser Pro Trp Ser Lys Arg Trp Asp Gln Ile Tyr Lys Arg Tyr Ser Lys
565 570 575

His Ile Glu Asp Ala Lys Arg Asn Arg Lys Ala Gly Thr Lys Asn Cys
580 585 590

Gly Thr Ser Ser Thr Thr Asn Ala Ala Ala Ser Thr Asp Glu Asn Lys
595 600 605

Cys Val Gln Ser Asp Ile Asp Ser Phe Phe Lys His Leu Ile Asp Ile
610 615 620

Gly Leu Thr Thr Pro Ser Ser Tyr Leu Ser Asn Val Leu Asp Asp Asn
625 630 635 640

Ile Cys Gly Ala Asp Lys Ala Pro Trp Thr Thr Tyr Thr Thr Tyr Thr
645 650 655

Thr Thr Glu Lys Cys Asn Lys Glu Arg Asp Lys Ser Lys Ser Gln Ser
660 665 670

Ser Asp Thr Leu Val Val Val Asn Val Pro Ser Pro Leu Gly Asn Thr
675 680 685

Pro Tyr Arg Tyr Lys Tyr Ala Cys Gln Cys Lys Ile Pro Thr Asn Glu
690 695 700

Glu Thr Cys Asp Asp Arg Lys Glu Tyr Met Asn Gln Trp Ser Cys Gly
705 710 715 720

Ser Ala Arg Thr Met Lys Arg Gly Tyr Lys Asn Asp Asn Tyr Glu Leu
725 730 735

Cys Lys Tyr Asn Gly Val Asp Val Lys Pro Thr Thr Val Arg Ser Asn
740 745 750

Ser Ser Lys Leu Asp His His His His His His
755 760

- <210> 22
- <211> 773
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcciones
- 10 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(773)
- 15 <223> mSA-RO-HIS
- <400> 22

ES 2 854 726 T3

Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr
1 5 10 15

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

Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr
35 40 45

Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn
50 55 60

Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln
65 70 75 80

Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr Glu
85 90 95

Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr Lys
100 105 110

Val Lys Gly Gly Ser Thr Ser Glu Asn Arg Asn Lys Arg Ile Gly Gly
115 120 125

Pro Lys Leu Arg Gly Asn Val Thr Ser Asn Ile Lys Phe Pro Ser Asp
130 135 140

Asn Lys Gly Lys Ile Ile Arg Gly Ser Asn Asp Lys Leu Asn Lys Asn
145 150 155 160

Ser Glu Asp Val Leu Glu Gln Ser Glu Lys Ser Leu Val Ser Glu Asn
165 170 175

Val Pro Ser Gly Leu Asp Ile Asp Asp Ile Pro Lys Glu Ser Ile Phe
180 185 190

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

Thr Ser Glu His Ser Lys Asp Leu Asn Asn Asn Gly Ser Lys Asn Glu
210 215 220

Ser Ser Asp Ile Ile Ser Glu Asn Asn Lys Ser Asn Lys Val Gln Asn

ES 2 854 726 T3

Pro Gln Glu Lys Pro Asn Ile Glu Ser Phe Glu Pro Lys Asn Ile Asp
 485 490 495

Ser Glu Ile Ile Leu Pro Glu Asn Val Glu Thr Glu Glu Ile Ile Asp
 500 505 510

Asp Val Pro Ser Pro Lys His Ser Asn His Glu Thr Phe Glu Glu Glu
 515 520 525

Thr Ser Glu Ser Glu His Glu Glu Ala Val Ser Glu Lys Asn Ala His
 530 535 540

Glu Thr Val Glu His Glu Glu Thr Val Ser Gln Glu Ser Asn Pro Glu
 545 550 555 560

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

Asn Glu Asn Glu Phe Val Glu Ser Glu Lys Ser Glu His Glu Ala Arg
 580 585 590

Ser Lys Ala Lys Glu Ala Ser Ser Tyr Asp Tyr Ile Leu Gly Trp Glu
 595 600 605

Phe Gly Gly Gly Val Pro Glu His Lys Lys Glu Glu Asn Met Leu Ser
 610 615 620

His Leu Tyr Val Ser Ser Lys Asp Lys Glu Asn Ile Ser Lys Glu Asn
 625 630 635 640

Asp Asp Val Leu Asp Glu Lys Glu Glu Glu Ala Glu Glu Thr Glu Glu
 645 650 655

Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Glu Glu Glu Thr Glu Ser Glu Ile Ser
 660 665 670

Glu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Asn
 675 680 685

Asp Lys Lys Lys Glu Gln Glu Lys Glu Gln Ser Asn Glu Asn Asn Asp
 690 695 700

Gln Lys Lys Asp Met Glu Ala Gln Asn Leu Ile Ser Lys Asn Gln Asn
 705 710 715 720

Asn Asn Glu Lys Asn Val Lys Glu Ala Ala Glu Ser Ile Met Lys Thr
 725 730 735

Leu Ala Gly Leu Ile Lys Gly Asn Asn Gln Ile Asp Ser Thr Leu Lys
 740 745 750

Asp Leu Val Glu Glu Leu Ser Lys Tyr Phe Lys Asn His Arg Ser His
 755 760 765

His His His His His
 770

ES 2 854 726 T3

<210> 23
 <211> 594
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcciones

<220>

10 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(594)
 <223> HIS-RO-mSA

15 <400> 23

```

Gly Ser Thr Ser Glu Asn Arg Asn Lys Arg Ile Gly Gly Pro Lys Leu
1          5          10          15

Arg Gly Asn Val Thr Ser Asn Ile Lys Phe Pro Ser Asp Asn Lys Gly
          20          25          30

Lys Ile Ile Arg Gly Ser Asn Asp Lys Leu Asn Lys Asn Ser Glu Asp
          35          40          45

Val Leu Glu Gln Ser Glu Lys Ser Leu Val Ser Glu Asn Val Pro Ser
          50          55          60

Gly Leu Asp Ile Asp Asp Ile Pro Lys Glu Ser Ile Phe Ile Gln Glu
65          70          75          80

Asp Gln Glu Gly Gln Thr His Ser Glu Leu Asn Pro Glu Thr Ser Glu
          85          90          95

His Ser Lys Asp Leu Asn Asn Asn Gly Ser Lys Asn Glu Ser Ser Asp
          100          105          110

Ile Ile Ser Glu Asn Asn Lys Ser Asn Lys Val Gln Asn His Phe Glu
          115          120          125

Ser Leu Ser Asp Leu Glu Leu Leu Glu Asn Ser Ser Gln Asp Asn Leu
          130          135          140
  
```

ES 2 854 726 T3

Asp Lys Asp Thr Ile Ser Thr Glu Pro Phe Pro Asn Gln Lys His Lys
 145 150 155 160

Asp Leu Gln Gln Asp Leu Asn Asp Glu Pro Leu Glu Pro Phe Pro Thr
 165 170 175

Gln Ile His Lys Asp Tyr Lys Glu Lys Asn Leu Ile Asn Glu Glu Asp
 180 185 190

Ser Glu Pro Phe Pro Arg Gln Lys His Lys Lys Val Asp Asn His Asn
 195 200 205

Glu Glu Lys Asn Val Phe His Glu Asn Gly Ser Ala Asn Gly Asn Gln
 210 215 220

Gly Ser Leu Lys Leu Lys Ser Phe Asp Glu His Leu Lys Asp Glu Lys
 225 230 235 240

Ile Glu Asn Glu Pro Leu Val His Glu Asn Leu Ser Ile Pro Asn Asp
 245 250 255

Pro Ile Glu Gln Ile Leu Asn Gln Pro Glu Gln Glu Thr Asn Ile Gln
 260 265 270

Glu Gln Leu Tyr Asn Glu Lys Gln Asn Val Glu Glu Lys Gln Asn Ser
 275 280 285

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

Pro Asn His Asn Pro Leu Glu Asn Ile Lys Gln Ser Glu Ser Glu Ile
 305 310 315 320

Asn His Val Gln Asp His Ala Leu Pro Lys Glu Asn Ile Ile Asp Lys
 325 330 335

Leu Asp Asn Gln Lys Glu His Ile Asp Gln Ser Gln His Asn Ile Asn
 340 345 350

Val Leu Gln Glu Asn Asn Ile Asn Asn His Gln Leu Glu Pro Gln Glu
 355 360 365

Lys Pro Asn Ile Glu Ser Phe Glu Pro Lys Asn Ile Asp Ser Glu Ile
 370 375 380

Ile Leu Pro Glu Asn Val Glu Thr Glu Glu Ile Ile Asp Asp Val Pro

ES 2 854 726 T3

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

ES 2 854 726 T3

Gly Ser Leu Lys Leu Lys Ser Phe Asp Glu His Leu Lys Asp Glu Lys
 225 230 235 240

Ile Glu Asn Glu Pro Leu Val His Glu Asn Leu Ser Ile Pro Asn Asp
 245 250 255

Pro Ile Glu Gln Ile Leu Asn Gln Pro Glu Gln Glu Thr Asn Ile Gln
 260 265 270

Glu Gln Leu Tyr Asn Glu Lys Gln Asn Val Glu Glu Lys Gln Asn Ser
 275 280 285

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

Pro Asn His Asn Pro Leu Glu Asn Ile Lys Gln Ser Glu Ser Glu Ile
 305 310 315 320

Asn His Val Gln Asp His Ala Leu Pro Lys Glu Asn Ile Ile Asp Lys
 325 330 335

Leu Asp Asn Gln Lys Glu His Ile Asp Gln Ser Gln His Asn Ile Asn
 340 345 350

Val Leu Gln Glu Asn Asn Ile Asn Asn His Gln Leu Glu Pro Gln Glu
 355 360 365

Lys Pro Asn Ile Glu Ser Phe Glu Pro Lys Asn Ile Asp Ser Glu Ile
 370 375 380

Ile Leu Pro Glu Asn Val Glu Thr Glu Glu Ile Ile Asp Asp Val Pro
 385 390 395 400

Ser Pro Lys His Ser Asn His Glu Thr Phe Glu Glu Glu Thr Ser Glu
 405 410 415

Ser Glu His Glu Glu Ala Val Ser Glu Lys Asn Ala His Glu Thr Val
 420 425 430

Glu His Glu Glu Thr Val Ser Gln Glu Ser Asn Pro Glu Lys Ala Asp
 435 440 445

Asn Asp Gly Asn Val Ser Gln Asn Ser Asn Asn Glu Leu Asn Glu Asn
 450 455 460

Glu Phe Val Glu Ser Glu Lys Ser Glu His Glu Ala Arg Ser Lys Ala
 465 470 475 480

ES 2 854 726 T3

Lys Glu Ala Ser Ser Tyr Asp Tyr Ile Leu Gly Trp Glu Phe Gly Gly
 485 490 495
 Gly Val Pro Glu His Lys Lys Glu Glu Asn Met Leu Ser His Leu Tyr
 500 505 510
 Val Ser Ser Lys Asp Lys Glu Asn Ile Ser Lys Glu Asn Asp Asp Val
 515 520 525
 Leu Asp Glu Lys Glu Glu Glu Ala Glu Glu Thr Glu Glu Glu Glu Leu
 530 535 540
 Glu Glu Lys Asn Glu Glu Glu Thr Glu Ser Glu Ile Ser Glu Asp Glu
 545 550 555 560
 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Asn Asp Lys Lys
 565 570 575
 Lys Glu Gln Glu Lys Glu Gln Ser Asn Glu Asn Asn Asp Gln Lys Lys
 580 585 590
 Asp Met Glu Ala Gln Asn Leu Ile Ser Lys Asn Gln Asn Asn Asn Glu
 595 600 605
 Lys Asn Val Lys Glu Ala Ala Glu Ser Ile Met Lys Thr Leu Ala Gly
 610 615 620
 Leu Ile Lys Gly Asn Asn Gln Ile Asp Ser Thr Leu Lys Asp Leu Val
 625 630 635 640
 Glu Glu Leu Ser Lys Tyr Phe Lys Asn His Gly Gly Ser Gly Ala Glu
 645 650 655
 Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr Phe Thr
 660 665 670
 Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln Tyr Glu Asn Arg
 675 680 685
 Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr Gly Arg
 690 695 700
 Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn Ser Thr
 705 710 715 720
 Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln Gly Gly
 725 730 735
 Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr Glu Gly Gly
 740 745 750
 Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr Lys Val Lys
 755 760 765

ES 2 854 726 T3

<211> 691
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcciones

<400> 25

Gly Ser Thr Ser Glu Asn Arg Asn Lys Arg Ile Gly Gly Pro Lys Leu
 1 5 10 15

Arg Gly Asn Val Thr Ser Asn Ile Lys Phe Pro Ser Asp Asn Lys Gly
 20 25 30

Lys Ile Ile Arg Gly Ser Asn Asp Lys Leu Asn Lys Asn Ser Glu Asp
 35 40 45

Val Leu Glu Gln Ser Glu Lys Ser Leu Val Ser Glu Asn Val Pro Ser
 50 55 60

Gly Leu Asp Ile Asp Asp Ile Pro Lys Glu Ser Ile Phe Ile Gln Glu
 65 70 75 80

Asp Gln Glu Gly Gln Thr His Ser Glu Leu Asn Pro Glu Thr Ser Glu
 85 90 95

His Ser Lys Asp Leu Asn Asn Asn Gly Ser Lys Asn Glu Ser Ser Asp
 100 105 110

Ile Ile Ser Glu Asn Asn Lys Ser Asn Lys Val Gln Asn His Phe Glu
 115 120 125

Ser Leu Ser Asp Leu Glu Leu Leu Glu Asn Ser Ser Gln Asp Asn Leu
 130 135 140

Asp Lys Asp Thr Ile Ser Thr Glu Pro Phe Pro Asn Gln Lys His Lys
 145 150 155 160

Asp Leu Gln Gln Asp Leu Asn Asp Glu Pro Leu Glu Pro Phe Pro Thr
 165 170 175

ES 2 854 726 T3

Gln Ile His Lys Asp Tyr Lys Glu Lys Asn Leu Ile Asn Glu Glu Asp
 180 185 190

Ser Glu Pro Phe Pro Arg Gln Lys His Lys Lys Val Asp Asn His Asn
 195 200 205

Glu Glu Lys Asn Val Phe His Glu Asn Gly Ser Ala Asn Gly Asn Gln
 210 215 220

Gly Ser Leu Lys Leu Lys Ser Phe Asp Glu His Leu Lys Asp Glu Lys
 225 230 235 240

Ile Glu Asn Glu Pro Leu Val His Glu Asn Leu Ser Ile Pro Asn Asp
 245 250 255

Pro Ile Glu Gln Ile Leu Asn Gln Pro Glu Gln Glu Thr Asn Ile Gln
 260 265 270

Glu Gln Leu Tyr Asn Glu Lys Gln Asn Val Glu Glu Lys Gln Asn Ser
 275 280 285

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

Pro Asn His Asn Pro Leu Glu Asn Ile Lys Gln Ser Glu Ser Glu Ile
 305 310 315 320

Asn His Val Gln Asp His Ala Leu Pro Lys Glu Asn Ile Ile Asp Lys
 325 330 335

Leu Asp Asn Gln Lys Glu His Ile Asp Gln Ser Gln His Asn Ile Asn
 340 345 350

Val Leu Gln Glu Asn Asn Ile Asn Asn His Gln Leu Glu Pro Gln Glu
 355 360 365

Lys Pro Asn Ile Glu Ser Phe Glu Pro Lys Asn Ile Asp Ser Glu Ile
 370 375 380

Ile Leu Pro Glu Asn Val Glu Thr Glu Glu Ile Ile Asp Asp Val Pro
 385 390 395 400

Ser Pro Lys His Ser Asn His Glu Thr Phe Glu Glu Glu Thr Ser Glu
 405 410 415

Ser Glu His Glu Glu Ala Val Ser Glu Lys Asn Ala His Glu Thr Val

ES 2 854 726 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

5

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (627)

10 <223> mSA-PfRH5-HIS

<400> 26

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

ES 2 854 726 T3

Asn Asp Lys Glu Asn Ile Lys Thr Asn Asn Ala Lys Asp His Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ile Lys Ser Tyr Leu Asn Thr Asn Val Asn Asp Gly Leu Lys Tyr
 180 185 190
 Leu Phe Ile Pro Ser His Asn Ser Phe Ile Lys Lys Tyr Ser Val Phe
 195 200 205
 Asn Gln Ile Asn Asp Gly Met Leu Leu Asn Glu Lys Asn Asp Val Lys
 210 215 220
 Asn Asn Glu Asp Tyr Lys Asn Val Asp Tyr Lys Asn Val Asn Phe Leu
 225 230 235 240
 Gln Tyr His Phe Lys Glu Leu Ser Asn Tyr Asn Ile Ala Asn Ser Ile
 245 250 255
 Asp Ile Leu Gln Glu Lys Glu Gly His Leu Asp Phe Val Ile Ile Pro
 260 265 270
 His Tyr Thr Phe Leu Asp Tyr Tyr Lys His Leu Ser Tyr Asn Ser Ile
 275 280 285
 Tyr His Lys Tyr Ser Thr Tyr Gly Lys Tyr Ile Ala Val Asp Ala Phe
 290 295 300
 Ile Lys Lys Ile Asn Glu Thr Tyr Asp Lys Val Lys Ser Lys Cys Asn
 305 310 315 320
 Asp Ile Lys Asn Asp Leu Ile Ala Thr Ile Lys Lys Leu Glu His Pro
 325 330 335
 Tyr Asp Ile Asn Asn Lys Asn Asp Asp Ser Tyr Arg Tyr Asp Ile Ser
 340 345 350
 Glu Glu Ile Asp Asp Lys Ser Glu Glu Thr Asp Asp Glu Thr Glu Glu
 355 360 365
 Val Glu Asp Ser Ile Gln Asp Thr Asp Ser Asn His Thr Pro Ser Asn
 370 375 380
 Lys Lys Lys Asn Asp Leu Met Asn Arg Thr Phe Lys Lys Met Met Asp
 385 390 395 400
 Glu Tyr Asn Thr Lys Lys Lys Lys Leu Ile Lys Cys Ile Lys Asn His
 405 410 415

ES 2 854 726 T3

Glu Asn Asp Phe Asn Lys Ile Cys Met Asp Met Lys Asn Tyr Gly Thr
 420 425 430

Asn Leu Phe Glu Gln Leu Ser Cys Tyr Asn Asn Asn Phe Cys Asn Thr
 435 440 445

Asn Gly Ile Arg Phe His Tyr Asp Glu Tyr Ile His Lys Leu Ile Leu
 450 455 460

Ser Val Lys Ser Lys Asn Leu Asn Lys Asp Leu Ser Asp Met Thr Asn
 465 470 475 480

Ile Leu Gln Gln Ser Glu Leu Leu Leu Thr Asn Leu Asn Lys Lys Met
 485 490 495

Gly Ser Tyr Ile Tyr Ile Asp Thr Ile Lys Phe Ile His Lys Glu Met
 500 505 510

Lys His Ile Phe Asn Arg Ile Glu Tyr His Thr Lys Ile Ile Asn Asp
 515 520 525

Lys Thr Lys Ile Ile Gln Asp Lys Ile Lys Leu Asn Ile Trp Arg Thr
 530 535 540

Phe Gln Lys Asp Glu Leu Leu Lys Arg Ile Leu Asp Met Ser Asn Glu
 545 550 555 560

Tyr Ser Leu Phe Ile Thr Ser Asp His Leu Arg Gln Met Leu Tyr Asn
 565 570 575

Thr Phe Tyr Ser Lys Glu Lys His Leu Asn Asn Ile Phe His His Leu
 580 585 590

Ile Tyr Val Leu Gln Met Lys Phe Asn Asp Val Pro Ile Lys Met Glu
 595 600 605

Tyr Phe Gln Thr Tyr Lys Lys Asn Lys Pro Leu Thr Gln His His His
 610 615 620

His His His
 625

- <210> 27
- <211> 333
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcciones
- 10 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1).. (333)
- 15 <223> mSA-Pfs25-HIS
- <400> 27

ES 2 854 726 T3

Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr
 1 5 10 15

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

Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr
 35 40 45

Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn
 50 55 60

Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln
 65 70 75 80

Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr Glu
 85 90 95

Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr Lys
 100 105 110

Val Lys Gly Gly Ser Asn Lys Leu Tyr Ser Leu Phe Leu Phe Leu Phe
 115 120 125

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

Val Cys Lys Arg Gly Phe Leu Ile Gln Met Ser Gly His Leu Glu Cys
 145 150 155 160

Lys Cys Glu Asn Asp Leu Val Leu Val Asn Glu Glu Thr Cys Glu Glu
 165 170 175

Lys Val Leu Lys Cys Asp Glu Lys Thr Val Asn Lys Pro Cys Gly Asp
 180 185 190

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

ES 2 854 726 T3

Lys Cys Asn Leu Gly Tyr Asp Met Val Asn Asn Val Cys Ile Pro Asn
 210 215 220

Glu Cys Lys Asn Val Thr Cys Gly Asn Gly Lys Cys Ile Leu Asp Thr
 225 230 235 240

Ser Asn Pro Val Lys Thr Gly Val Cys Ser Cys Asn Ile Gly Lys Val
 245 250 255

Pro Asn Val Gln Asp Gln Asn Lys Cys Ser Lys Asp Gly Glu Thr Lys
 260 265 270

Cys Ser Leu Lys Cys Leu Lys Glu Asn Glu Thr Cys Lys Ala Val Asp
 275 280 285

Gly Ile Tyr Lys Cys Asp Cys Lys Asp Gly Phe Ile Ile Asp Asn Glu
 290 295 300

Ser Ser Ile Cys Thr Ala Phe Ser Ala Tyr Asn Ile Leu Asn Leu Ser
 305 310 315 320

Ile Met Phe Ile Leu Phe Ser Val Cys Phe Phe Ile Met
 325 330

- <210> 28
- <211> 422
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcciones
- 10 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(422)
- 15 <223> HIS-PfCSP(aa92-397)-mSA
- <400> 28

Lys Leu Lys Gln Pro Ala Asp Gly Asn Pro Asp Pro Asn Ala Asn Pro
 1 5 10 15

Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro
 20 25 30

Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
 35 40 45

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
 50 55 60

ES 2 854 726 T3

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
65 70 75 80

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
85 90 95

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro
100 105 110

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
115 120 125

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
130 135 140

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
145 150 155 160

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
165 170 175

Asn Ala Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His Asn
180 185 190

Met Pro Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn
195 200 205

Ser Ala Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His Ile
210 215 220

Lys Glu Tyr Leu Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu Ser Thr Glu Trp Ser
225 230 235 240

Pro Cys Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro
245 250 255

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

Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val
275 280 285

Val Asn Ser Ser Ile Gly Leu Ile Met Val Leu Ser Phe Leu Phe Leu
290 295 300

Asn Gly Gly Ser Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln
305 310 315 320

ES 2 854 726 T3

His Gly Ser Thr Phe Thr Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr
 325 330 335

Gly Gln Tyr Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro
 340 345 350

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

Glu Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg
 370 375 380

Gly Gln Tyr Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn
 385 390 395 400

Leu Thr Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp
 405 410 415

Thr Phe Thr Lys Val Lys
 420

- <210> 29
- <211> 2973
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcciones
- 10 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(2973)
- 15 <223> PCSK9|31-692|:mSA:HIS DNA
- <400> 29

```

tttcatatgc caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggcc cgcctggcat      60
tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc      120
atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt      180
gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac      240
caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac gcaaattgggc      300
ggtaggcgtg tacgggtgga ggtctatata agcagagctc tctggctaac tagagaacct      360
actgcttact ggcttatcga aattaatacg actcactata gggagacca agctggctag      420
cgtttaaact taagcttagc gcagaggctt ggggcagccg agcggcagcc aggccccggc      480
ccgggcctcg gttccagaag ggagaggagc ccgccaaggc gcgcaagaga gcgggctgcc      540
    
```

ES 2 854 726 T3

tgcgagtcgc agccggagag ggagcgcgag ccgcgccggc cccggacggc ctccgaaacc	600
atgcaggaag atgaggacgg cgactacgag gaactggtgc tggccctgcg gagcgaagag	660
gatggactgg ccgaggcccc tgagcacggc accaccgcca ccttccacag atgcgccaa	720
gacccttggc ggctgcccgg cacatacgtg gtggtgctga aagaggaaac ccacctgagc	780
cagagcggagc ggaccgccag aaggctgcag gccaggcccg ccagaagagg ctacctgacc	840
aagatcctgc acgtgttcca cggcctgctg cccggcttcc tggtgaaaat gagcggcgac	900
ctgctggaac tggccctgaa getgcccac gtggactaca tgaagagga cagcagcgtg	960
ttcggccaga gcatcccctg gaacctggaa cggatcacc ccccagata ccgggccgac	1020
gagtaccagc ctctgacggc cggcagcctg gtggaagtgt acctgctgga caccagcatc	1080
cagagcggacc accgcgagat cgagggcaga gtgatggtga cagacttca gaacctgccc	1140
gaagaggagc gcacccgggt ccacagacag gccagcaagt gcgacagcca cggcacacat	1200
ctggccggcg tgggtgtctgg cagagatgcc ggcgtggcca agggcgccag catgagaagc	1260
ctgcggtgtc tgaactgcca gggcaagggc accgtgtccg gcaccctgat cggcctggaa	1320
ttcatccgga agtcccagct ggtgcagccc gtgggccctc tgggtggtgct gctgcctctg	1380
gctggcggtc acagcagagt getgaacgcc gcctgccaga gactggccag agctggcgtg	1440
gtgctggtga cagccgccgg aaacttccgg gacgacgcct gcctgtacag ccccgcctct	1500
gccccgaag tgatcacctg gggcgccacc aacgccagg accagcctgt gacactgggc	1560
accctgggca caaacttccg cagatgcgtg gacctgttcg ccctggcga ggacatcatc	1620
ggcgccagca gcgactgcag cacctgttcc gtgtcccaga gggcaccag ccaggccgct	1680
gcccattggt ccggaatcgc cgccatgatg ctgagcgccg agcctgagct gaccctggcc	1740
gagctcgggc agcggctgat ccacttctcc gccaaaggag tgatcaacga ggcctggttc	1800
cccgaggacc agagagtgtc gacccccaac ctggtggccg ccctgcctcc ttctacacac	1860
ggcgtgggtc ggcagctgtt ctgcaggaca gtgtggtccg cccacagcgg ccccaccaga	1920
atggccacag ccgtggccag atgcgccctt gatgaggaac tgctgagctg cagcagcttc	1980
tccagaagcg gcaagcggag aggcgagcgg atggaagccc agggcggcaa gctcgtgtgc	2040
agagcccaca atgccttcgg cggcgagggc gtgtacgcca ttgccagatg ctgcctgctg	2100
cctcaggcca actgcagcgt gcacacagcc cctccagccg aggccagcat gggcaccaga	2160
gtgcactgcc accagcaggg ccacgtgctg accggctgta gcagccactg ggaggtggaa	2220
gatctgggca cccacaagcc ccccgctgctg aggccagag gccagcctaa tcagtgcgtg	2280
ggccacagag aggcctccat ccacgccagc tgttgccacg ccctggcct ggaatgcaaa	2340
gtgaaagagc acggcatccc tgccccccag gaacaggtea cagtggcctg cgaggaaggc	2400
tggaccctga caggctgttc cgccctgcca ggcacctctc acgtgctggg cgcctacgcc	2460

ES 2 854 726 T3

gtggacaata cctgcgtcgt gcgcagccgg gacgtgtcca caaccggctc tacaagcgag 2520
 ggcgccgtga ccgccgtggc catctgctgc agaagcagac acctggccca ggcctcccag 2580
 gaactgcagg gcggatctgc cgaggccggc atcaccggca cctggtacaa tcagcacggc 2640
 agcaccttca ccgtgaccgc tggcgccgac ggcaacctga ccggccagta cgagaacaga 2700
 gccacgggca ccggctgcca gaacagccct tacaccctga ccggcagata caacggcacc 2760
 aagctggaat ggcgggtgga atggaacaac agcaccgaga actgccacag ccggaccgag 2820
 tggcggggac agtatcaggg cggagccgag gcccgatca acaccagtg gaacctgacc 2880
 tacgagggcg gctctggccc tgccacagag cagggacag acacctcac caaagtgaag 2940
 caccaccacc atcaccacta agcggccgct ttt 2973

<210> 30

<211> 2309

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2309)

15 <223> mSA-ID11D2a-HIS DNA

<400> 30

ccatggggcgg tgcagaagca ggtattaccg gcacctggta taatcagcat ggtagcacct 60
 ttaccggttac cgcaggcgcga gatggtaatc tgacagggtca gtatgaaaat cgtgcacagg 120
 gcaccgggttg tcagaatagc ccgtataccc tgaccggctcg ttataatggc accaaactgg 180
 aatggcgtgt tgaatggaat aatagcaccg aaaattgtca tagccgtacc gaatggcgtg 240
 gtcagtatca ggggtgtgca gaagcccgtg ttaataccca gtggaatctg acctatgaag 300
 gtggtagcgg tccggcaacc gaacagggtc aggatacctt taccaaagt aaaggtggca 360
 gcaactatat caaaggcgat ccgtattttg cagagtatgc aaccaaactg agctttattc 420
 tgaatccgag tgatgcaaat aatccgagcg gtgaaaccgc aaatcacaat gatgaagcct 480
 gtaattgtaa cgaaagcggc attagcagcg ttggtcaggc acagaccagc ggtccgagca 540
 gcaataaaac ctgtattacc catagcagca ttaaaaccaa taaaagaaa gaatgcaaag 600
 atgtgaaact gggcgtgcmc gaaaatgata aagatctgaa aatttgctg atcgaggata 660
 ccagcctgag cgggtgtgat aattgtgtt gtcaggatct gctgggtatt ctgcaagaaa 720
 attgcagcga taataaacgt ggtagcagca gcaatgatag ctgcgataac aaaaatcagg 780
 atgaatgccca gaaaaaactg gaaaaagtgt ttgccagcct gacgaatggt tacaatgcmg 840

ES 2 854 726 T3

ataaatgtaa aagcggcacc agccgcagca aaaagaaatg gatttgghaaa aaaagcagcg 900
gcaatgaaga aggtctgcaa gaggaatatg caaataccat tggctctgcct ccgcgtaccc 960
agagcctgta tctgggtaat ctgccgaaac tggaaaatgt gtgtgaagat gtgaaagata 1020
tcaattttga taccaaagaa aaatttctgg caggctgcct gattgtgagc tttcatgaag 1080
gtaaaaacct gaaaaaacgc tatccgcaga ataaaaacag cggtaacaaa gaaaatctgt 1140
gcaaagcact ggaatacagc tttgcagatt atggcgatct gattaaaggc accagcattt 1200
gggataacga gtataccaaa gatctggaac tgaatctgca gaacaatttc ggtaaactgt 1260
tcggcaataa tatcaaaaaa aacaataccg cagagcagga taccagctat agcagcctgg 1320
atgaaactgcg tgaagttg tggaaatcca acaaaaaata catttggacc gccatgaaac 1380
atggtgccga aatgaatatt accacctgta atgcagatgg tagcgttacc ggtagcggta 1440
gcagctgtga tgatattccg accattgatc tgattccgca gtatctgcgt tttctgcaag 1500
aatgggttga aaacttttgt gaacagcgtc aggcgaaagt gaaagatgtt attaccaatt 1560
gcaaaaagctg caaagaaagc ggcaataaat gcaaaaaccga gtgcaaaaacc aaatgcaaag 1620
acgagtgcca gaaatacaaa aaattcattg aagcatgtgg tacagccggg ggtggtattg 1680
gcaccgcagg tagcccgtgg tcaaaacggt gggatcagat ctataaacgc tacagcaaac 1740
acatcgaaga tgccaaacgt aatcgtaaag caggcaccaa aaattgtggc accagcagca 1800
ccaccaatgc agcagcaagc accgatgaaa acaaatgtgt tcagagcgat atcgatagct 1860
tcttcaaca tctgattgat attggtctga ccaccccgag cagctatctg agcaatgttc 1920
tggatgataa catttgcggg gcagataaag caccgtggac cacctatacc acatatacca 1980
ccacagaaaa atgcaacaaa gagcgcgata aaagcaaaaag ccagagcagc gataccctgg 2040
ttgttgtaa tggtccgagt ccgctgggta ataccocgta tcggtataag tatgcctgcc 2100
agtgtaaaat cccgaccaat gaagaaacct gtgatgatcg caaagaatac atgaatcagt 2160
ggtcatgtgg tagcgcacgt accatgaaac gtggctataa aaacgataat tatgaactgt 2220
gcaaatataa cggcgtggat gttaaaccga ccaccgttcg tagcaatagc agcaaaactgg 2280
atcatcatca tcaccatcat taaggatcc 2309

<210> 31
<211> 2342

5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcciones

10 <220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(2342)
15 <223> mSA-RO-HIS DNA

<400> 31

ES 2 854 726 T3

ccatgggctg tgcagaagca ggtattaccg gcacctggta taatcagcat ggtagcacct 60
 ttaccggttac cgcagggcgca gatggtaatc tgacagggtca gtatgaaaat cgtgcacagg 120
 gcaccgggttg tcagaatagc ccgtatcccc tgaccgggtcg ttataatggc accaaactgg 180
 aatggcgtgt tgaatggaat aatagcaccg aaaattgtca tagccgtacc gaatggcgtg 240
 gtcagtatca ggggtgggca gaagcccgtg ttaataccca gtggaatctg acctatgaag 300
 gtggtagcgg tccggcaacc gaacagggtc aggatacctt taccaaagt aaaggtggca 360
 gcacaagtga gaatagaaat aaacgaatcg ggggtcctaa attaaggggt aatgttaca 420
 gtaataataa gttcccatca gatacaaaag gtaaaattat aagagggtcg aatgataaac 480
 ttaataaaaa ctctgaagat gttttagaac aaagcgaaaa atcgcttggt tcagaaaatg 540
 ttcctagtgg attagatata gatgatatcc ctaaagaatc ttttttatt caagaagatc 600
 aagaagggtca aactcattct gaattaaatc ctgaaacatc agaacatagt aaagatttaa 660
 ataataatgg ttcaaaaaat gaatctagtg atattatttc agaaaataat aatcaaata 720
 aagtacaaaa tcattttgaa tcattatcag atttagaatt acttgaaaat tcctcacaag 780
 ataattttaga caaagataca atttcaacag aaccttttcc taatcaaaaa cataaagact 840
 tacaacaaga tttaaatgat gaaccttag aaccttttcc tacacaaata cataaagatt 900
 ataaagaaaa aaatttaata aatgaagaag attcagaacc atttcccaga caaaagcata 960
 aaaaggtaga caatcataat gaagaaaaaa acgtatttca tgaaaatggt tctgcaaatg 1020
 gtaatcaagg aagtttgaaa cttaaatcat tcgatgaaca tttaaaagat gaaaaaatag 1080
 aaaatgaacc acttgttcat gaaaatttat ccataccaa tgatccaata gaacaaatat 1140
 taaatcaacc tgaacaagaa acaaatatcc aggaacaatt gtataatgaa aaacaaatg 1200
 ttgaagaaaa acaaaattct caaatacctt cgtagattt aaaagaacca acaaatgaag 1260
 atattttacc aaatcataat ccattagaaa atataaaaca aagtgaatca gaaataaatc 1320
 atgtacaaga tcatgctgta ccaaaagaga atataataga caaacttgat aatcaaaaag 1380
 aacacatcga tcaatcacia cataatataa atgtattaca agaaaataac ataaacaatc 1440
 accaattaga acctcaagag aaaccttaata ttgaatcgtt tgaacctaaa aatatagatt 1500
 cagaaattat tcttctgaa aatggtgaaa cagaagaaat aatagatgat gtgccttccc 1560
 ctaaacattc taacatgaa acatttgaag aagaaacaag tgaatctgaa catgaagaag 1620
 ccgtatctga aaaaaatgcc cacgaaactg tcgaacatga agaaactgtg tctcaagaaa 1680
 gcaatcctga aaaagctgat aatgatggaa atgtatctca aaacagcaac aacgaattaa 1740
 atgaaaatga attcgttgaa tcggaaaaaa gcgagcatga agcaagatcc aaagcaaaag 1800

ES 2 854 726 T3

aagcttctag ttatgattat attttaggtt gggaatttgg aggaggcgtt ccagaacaca 1860
 aaaaagaaga aaatatgtta tcacatttat atgtttcttc aaaggataag gaaaatatat 1920
 ctaaggaaaa tgatgatgta ttagatgaga aggaagaaga ggcagaagaa acagaagaag 1980
 aagaacttga agaaaaaaaa gaagaagaaa cagaatcaga aataagtga gatgaagaag 2040
 aagaagaaga agaagaagaa aaggaagaag aaaatgacaa aaaaaagaa caagaaaaag 2100
 aacaaagtaa tgaaaataat gatcaaaaaa aagatatgga agcacagaat ttaatttcta 2160
 aaaaccagaa taataatgag aaaaacgtaa aagaagctgc tgaaagcatc atgaaaactt 2220
 tagctggttt aatcaaggga aataatcaaa tagattctac cttaaagat ttagtagaag 2280
 aattatccaa atattttaa aatcatagat ctcacacca tcatcaccat tagggatcct 2340
 tt 2342

<210> 32
 <211> 1791

5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcciones

10 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(1791)
 15 <223> HIS-RO-mSA DNA

<400> 32

ggatccacaa gtgagaatag aaataaacga atcgggggtc ctaaattaag gggtaatggt 60
 acaagtaata taaagttccc atcagataac aaaggtaaaa ttataagagg ttcgaatgat 120
 aaacttaata aaaactctga agatgtttta gaacaaagcg aaaaatcgct tgtttcagaa 180
 aatgttccta gtggattaga tatagatgat atccctaaag aatctatttt tattcaagaa 240
 gatcaagaag gtcaaaactca ttctgaatta aatcctgaaa catcagaaca tagtaaagat 300
 ttaaataata atggttcaaa aatgaatct agtgatatta tttcagaaa taataaatca 360
 aataaagtac aaaatcattt tgaatcatta tcagatttag aattacttga aaattcctca 420
 caagataatt tagacaaaga tacaatttca acagaacctt ttcctaatca aaaacataaa 480
 gacttacaac aagatttaaa tgatgaacct ttagaacctt ttcctacaca aatacataaa 540
 gattataaag aaaaaaattt aataaatgaa gaagattcag aaccatttcc cagacaaaag 600
 cataaaaagg tagacaatca taatgaagaa aaaaacgtat ttcattgaaa tggttctgca 660
 aatggtaatc aaggaagttt gaaacttaaa tcattcgatg aacatttaaa agatgaaaaa 720
 atagaaaatg aaccacttgt tcatgaaaat ttatccatac caaatgatcc aatagaacaa 780
 atattaatc aacctgaaca agaaacaaat atccaggaac aattgtataa tgaaaaacaa 840

ES 2 854 726 T3

aatgttgaag aaaaacaaaa ttctcaata ccttcgtag atttaaaaga accaacaat 900
 gaagatattt taccaaatca taatccatta gaaaatataa aacaaagtga atcagaaata 960
 aatcatgtac aagatcatgc gctaccaaaa gagaatataa tagacaaact tgataatcaa 1020
 aaagaacaca tcgatcaatc acaacataat ataatgtat tacaagaaa taacataaac 1080
 aatcaccaat tagaacctca agagaaacct aatattgaat cgtttgaacc taaaaatata 1140
 gattcagaaa ttattcttcc tgaaaatggt gaaacagaag aaataataga tgatgtgcct 1200
 tcccctaaac attctaacca tgaaacatth gaagaagaaa caagtgaatc tgaacatgaa 1260
 gaagccgtat ctgaaaaaaaa tgcccacgaa actgtcgaac atgaagaaac tgtgtctcaa 1320
 gaaagcaatc ctgaaaaagc tgataatgat ggaatgtat ctcaaaacag caacaacgaa 1380
 ttaatgaaa atgaattcgt tgaatcggaa aaaagcgagc atgaagcagg tggtagcggg 1440
 gcagaagcag gtattaccgg cacctggtat aatcagcatg gtagcacctt taccgttacc 1500
 gcagggcag atggtaatct gacaggtcag tatgaaaatc gtgcacaggg caccggttgt 1560
 cagaatagcc cgtataccct gaccggtcgt tataatggca ccaaactgga atggcgtggt 1620
 gaatggaata atagcaccga aaattgtcat agccgtaccg aatggcgtgg tcagtatcag 1680
 ggtggtgcag aagcccgtat taataccag tggaaatctga cctatgaagg tggtagtgg 1740
 ccggcaaccg aacaggggtca ggatacctth accaaagtga aataacatat g 1791

<210> 33

<211> 2313

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2313)

15 <223> HIS-GMZ2ggsmsA3

<400> 33

ggatccacaa gtgagaatag aaataaacga atcggggggtc ctaaattaag gggtaatggt 60
 acaagtaata taaagttccc atcagataac aaaggtaaaa ttataagagg ttcgaatgat 120
 aaacttaata aaaactctga agatgtttta gaacaaagcg aaaaatcgct tgtttcagaa 180
 aatgttccta gtggattaga tatagatgat atcccataag aatctattht tattcaagaa 240
 gatcaagaag gtcaaaactca ttctgaatta aatcctgaaa catcagaaca tagtaaagat 300
 ttaataata atggttcaaa aatgaatct agtगतatta tttcagaaaa taataaatca 360
 aataaagtac aaaatcattt tgaatcatta tcagatttag aattactga aaattcctca 420

ES 2 854 726 T3

caagataatt tagacaaaga tacaatttca acagaacctt ttcctaatca aaaacataaa 480
gacttacaac aagatttaaa tgatgaacct ttagaaccct ttcctacaca aatacataaa 540
gattataaag aaaaaaattt aataaatgaa gaagattcag aaccatttcc cagacaaaag 600
cataaaaagg tagacaatca taatgaagaa aaaaacgtat ttcattgaaaa tggttctgca 660
aatggtaatc aaggaagttt gaaacttaaa tcattcgtat aacattttaa agatgaaaaa 720
atagaaaatg aaccacttgt tcatgaaaat ttatccatac caaatgatcc aatagaacaa 780
atattaaatc aacctgaaca agaaacaaat atccagggaac aattgtataa tgaaaaacaa 840
aatggtgaag aaaaacaaaa ttctcaaaata ccttcggttag attttaaaga accaacaat 900
gaagatattt taccaaatca taatccatta gaaaatataa aacaaagtga atcagaaata 960
aatcatgtac aagatcatgc gctacaaaaa gagaatataa tagacaaact tgataatcaa 1020
aaagaacaca tcgatcaatc acaacataat ataaatgtat tacaagaaaa taacataaac 1080
aatcaccaat tagaacctca agagaaacct aatattgaat cgtttgaacc taaaaatata 1140
gattcagaaa ttattcttcc tgaaaatggt gaaacagaag aaataataga tgatgtgcct 1200
tcccctaaac attctaacca tgaaacattt gaagaagaaa caagtgaatc tgaacatgaa 1260
gaagccgtat ctgaaaaaaa tgcccacgaa actgtcgaac atgaagaaac tgtgtctcaa 1320
gaaagcaatc ctgaaaaagc tgataatgat ggaaatgtat ctcaaacag caacaacgaa 1380
ttaaattgaaa atgaattcgt tgaatcggaa aaaagcggc atgaagcaag atccaaagca 1440
aaagaagctt ctagtattga ttatatttta ggttgggaat ttggaggagg cgttccagaa 1500
cacaaaaaag aagaaaatat gttatcacat ttatattggtt cttcaaagga taaggaaaat 1560
atatctaagg aaaatgatga tgtattgat gagaaggaag aagaggcaga agaaacagaa 1620
gaagaagaac ttgaagaaaa aatgaagaa gaaacagaat cagaaataag tgaagatgaa 1680
gaagaagaag aagaagaaga agaaaaggaa gaagaaaatg acaaaaaaaaa agaacaagaa 1740
aaagaacaaa gtaatgaaaa taatgatcaa aaaaaagata tggaagcaca gaatttaatt 1800
tctaaaaacc agaataataa tgagaaaaac gtaaaagaag ctgctgaaag catcatgaaa 1860
acttttagctg gtttaataca gggaaataat caaatagatt ctaccttaa agatttagta 1920
gaagaattat ccaaatattt taaaaatcat ggtggtagcg gtgcagaagc aggtattacc 1980
ggcacctggt ataatcagca tggtagcacc ttaccgta cgcaggcgc agatggtaat 2040
ctgacaggtc agtatgaaaa tcgtgcacag ggcaccggtt gtcagaatag cccgtatacc 2100
ctgaccggtc gttataatgg caccaaactg gaatggcgtg ttgaatggaa taatgcacc 2160
gaaaattgtc atagccgtac cgaatggcgt ggtcagatc aggggtggtc agaagccgt 2220
attaataccc agtggaatct gacctatgaa ggtggtagtg gtccggcaac cgaacagggt 2280
caggatacct ttaccaaagt gaaataacat atg 2313

<210> 34
<211> 2082
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcciones

10 <220>
<221> misc_feature

ES 2 854 726 T3

<222> (1)..(2082)

<223> HIS-GMZ2T:ggsmSA DNA

5 <400> 34

ggatccacaa	gtgagaatag	aaataaacga	atcggggggtc	ctaaattaag	gggtaatggt	60
acaagtaata	taaagttccc	atcagataac	aaaggtaaaa	ttataagagg	ttcgaatgat	120
aaacttaata	aaaactctga	agatgtttta	gaacaaagcg	aaaaatcgct	tgtttcagaa	180
aatgttctta	gtggattaga	tatagatgat	atccctaaag	aatctatttt	tattcaagaa	240
gatcaagaag	gtcaaaactca	ttctgaatta	aatcctgaaa	catcagaaca	tagtaaagat	300
ttaaataata	atggttcaaa	aaatgaatct	agtgatatta	tttcagaaaa	taataaatca	360
aataaagtac	aaaatcattt	tgaatcatta	tcagatttag	aattacttga	aaattcctca	420
caagataatt	tagacaaaga	tacaatttca	acagaacctt	ttcctaataca	aaaacataaa	480
gacttacaac	aagattttaa	tgatgaacct	ttagaacctt	ttcctacaca	aatacataaa	540
gattataaag	aaaaaaattt	aataaatgaa	gaagattcag	aaccatttcc	cagacaaaag	600
cataaaaagg	tagacaatca	taatgaagaa	aaaaacgtat	ttcatgaaaa	tggttctgca	660
aatggtaatc	aaggaagttt	gaaacttaaa	tcattcgatg	aacatttaaa	agatgaaaaa	720
atagaaaatg	aaccacttgt	tcatgaaaaa	ttatccatac	caaatgatcc	aatagaacaa	780
atattaaatc	aacctgaaca	agaaacaaat	atccaggaac	aattgtataa	tgaaaaacaa	840
aatgttgaag	aaaaacaaaa	ttctcaaata	ccttcgttag	atttaaaaga	accaacaaat	900
gaagatattt	taccaaataca	taatccatta	gaaaatataa	aacaaagtga	atcagaaata	960
aatcatgtac	aagatcatgc	gctaccaaaa	gagaatataa	tagacaaact	tgataatcaa	1020
aaagaacaca	tcgatcaatc	acaacataat	ataaatgtat	tacaagaaaa	taacataaac	1080
aatcaccaat	tagaacctca	agagaaacct	aatattgaat	cgtttgaacc	taaaaatata	1140
gattcagaaa	ttattcttcc	tgaaaatggt	gaaacagaag	aaataataga	tgatgtgcct	1200
ttccctaaac	attctaacca	tgaaacattt	gaagaagaaa	caagtgaatc	tgaacatgaa	1260
gaagccgtat	ctgaaaaaaaa	tgcccacgaa	actgtcgaac	atgaagaaac	tgtgtctcaa	1320
gaaagcaatc	ctgaaaaagc	tgataatgat	ggaaatgtat	ctcaaaacag	caacaacgaa	1380

ES 2 854 726 T3

ttaaatgaaa atgaattcgt tgaatcggaa aaaagcgagc atgaagcaag atccaaaaca 1440
 aaagaatatg ctgaaaaagc aaaaaatgct tatgaaaagg caaaaaatgc ttatcaaaaa 1500
 gcaaaccaag ctgttttaa agcaaaagaa gcttctagtt atgattatat tttaggttgg 1560
 gaatttgagg gaggcgttcc agaacacaaa aaagaagaaa atatgttatc acatttatat 1620
 gtttcttcaa aggataagga aatatatct aaggaaaatg atgatgtatt agatgagaag 1680
 gaagaagagg cagaagaaac agaagaagaa gaacttgaag gtggtagcgg tgcagaagca 1740
 ggtattaccg gcacctggta taatcagcat ggtagcacct ttaccgttac cgcaggcgca 1800
 gatggtaatc tgacaggtca gtatgaaaat cgtgcacagg gcaccggttg tcagaatagc 1860
 ccgtataccc tgaccggtcg ttataatggc accaaactgg aatggcgtgt tgaatggaat 1920
 aatagcaccg aaaattgtca tagccgtacc gaatggcgtg gtcagtatca ggggtggtgca 1980
 gaagcccgta ttaataccca gtggaatctg acctatgaag gtggtagtgg tccggcaacc 2040
 gaacagggtc aggatacctt taccaaagtg aaataacata tg 2082

<210> 35
 <211> 1890
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcciones

10 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1).. (1890)
 15 <223> mSA-PfRH5-HIS DNA

<400> 35

gaattcgggtg cagaagcagg tattaccggc acctggtata atcagcatgg tagcaccttt 60
 accgttaccg caggcgcaga tggtaatctg acaggtcagt atgaaaatcg tgcacagggc 120
 accggttgtc agaatagccc gtataccctg accggtcgtt ataatggcac caaactggaa 180
 tggcgtggtg aatggaataa tagcaccgaa aattgtcata gccgtaccga atggcgtggt 240
 cagtatcagg gtggtgcaga agcccgtatt aatacccagt ggaatctgac ctatgaaggt 300
 ggtagcggtc cggcaaccga acagggtcag gataccttta ccaaagttaa aggtggcagc 360
 ctgtccttcg agaacgccat caagaagacc aagaaccagg aaaacaacct gaccctgctg 420
 cccatcaagt ccaccgagga agagaaggac gacatcaaga acggcaagga tatcaagaag 480
 gaaatcgaca acgacaagga aaacatcaag accaacaacg ccaaggacca ctccacctac 540
 atcaagtctt acctgaacac caacgtgaac gacggcctga agtacctgtt catcccatcc 600
 cacaacagct tcatcaagaa gtactccgtt ttcaaccaga tcaacgacgg catgctgctg 660
 aacgagaaga acgacgtgaa gaacaacgag gactacaaga acgtcgacta caagaacgtg 720

ES 2 854 726 T3

aacttcctgc agtaccactt caaggaactg tccaactaca acatcgccaa ctccatcgac 780
 atcctgcaag aaaaggaagg ccacctggac ttcgtgatca tccccacta cactttcttg 840
 gactactaca agcacctgtc ctacaacagc atctaccaca agtacagcac ctacggcaag 900
 tacatcgctg tggacgcttt catcaagaag atcaacgaga cttacgacaa agtgaagtcc 960
 aagtgtaacg atatcaagaa cgacctgatc gccaccatca agaagctcga gcaccctac 1020
 gacatcaaca acaagaacga cgacagctac cgctacgaca tctccgaaga gatcgacgac 1080
 aagtccgagg aaaccgacga cgagactgag gaagtcgagg actccatcca ggacaccgac 1140
 tccaaccaca ccccctcaa caagaagaag aacgatctga tgaaccgac cttcaagaag 1200
 atgatggacg agtacaacac taagaagaag aagctgatca agtgcatcaa gaaccacgag 1260
 aacgacttca acaagatctg catggacatg aagaactacg gcaccaacct gttcgagcag 1320
 ctgtcctgct acaacaacia cttctgcaac actaacggca tccgcttcca ctacgatgag 1380
 tacatccaca agctgatcct gtccgtcaag agcaagaacc tgaacaagga cctgagcgac 1440
 atgaccaaca tcctccagca gtccgagctg ctgctgacca acttgaacaa gaagatgggc 1500
 tcctacatct acatcgacac tatcaagttc atccacaagg aaatgaagca catcttcaac 1560
 cgcatcgagt accacaccaa gatcatcaac gataagacta agatcatcca agacaagatc 1620
 aagctgaaca tctggcgcac tttccaaaag gacgaactgc tgaagcgtat cctggacatg 1680
 tctaacgagt actccctctt catcacctcc gaccacctga ggcagatgct gtacaacacc 1740
 ttctactcca aggaaaagca cctcaacaac atcttccacc acctgatcta cgtgctgcag 1800
 atgaagttca acgacgtccc catcaagatg gaatacttcc agacctacaa gaagaacaag 1860
 ccctgaccc agcatcatca ccaccaccac 1890

<210> 36

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> DE UNIÓN

<222> (1)..(15)

15 <223> sitio aceptor de biotina

<400> 36

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
 1 5 10 15

<210> 37

20 <211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcciones

<220>

ES 2 854 726 T3

<221> PÉPTIDO

<222> (1).. (114)

<223> Estreptavidina monovalente

5

<400> 37

```

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

10 <210> 38

<211> 321

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcciones

<220>

<221> MISC_FEATURE

20

<222> (1)..(321)

<223> BirA OS=Escherichia coli (cepa K12) GN=birA PE=1 SV=1

<400> 38

25

ES 2 854 726 T3

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

Gly Glu Phe His Ser Gly Glu Gln Leu Gly Glu Thr Leu Gly Met Ser
20 25 30

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

Asp Val Phe Thr Val Pro Gly Lys Gly Tyr Ser Leu Pro Glu Pro Ile
50 55 60

Gln Leu Leu Asn Ala Lys Gln Ile Leu Gly Gln Leu Asp Gly Gly Ser
65 70 75 80

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

Arg Ile Gly Glu Leu Lys Ser Gly Asp Ala Cys Ile Ala Glu Tyr Gln
100 105 110

Gln Ala Gly Arg Gly Arg Arg Gly Arg Lys Trp Phe Ser Pro Phe Gly
115 120 125

Ala Asn Leu Tyr Leu Ser Met Phe Trp Arg Leu Glu Gln Gly Pro Ala
130 135 140

Ala Ala Ile Gly Leu Ser Leu Val Ile Gly Ile Val Met Ala Glu Val
145 150 155 160

Leu Arg Lys Leu Gly Ala Asp Lys Val Arg Val Lys Trp Pro Asn Asp
165 170 175

Leu Tyr Leu Gln Asp Arg Lys Leu Ala Gly Ile Leu Val Glu Leu Thr
180 185 190

Gly Lys Thr Gly Asp Ala Ala Gln Ile Val Ile Gly Ala Gly Ile Asn
195 200 205

Met Ala Met Arg Arg Val Glu Glu Ser Val Val Asn Gln Gly Trp Ile
210 215 220

Thr Leu Gln Glu Ala Gly Ile Asn Leu Asp Arg Asn Thr Leu Ala Ala
225 230 235 240

Met Leu Ile Arg Glu Leu Arg Ala Ala Leu Glu Leu Phe Glu Gln Glu
245 250 255

ES 2 854 726 T3

Gly Leu Ala Pro Tyr Leu Ser Arg Trp Glu Lys Leu Asp Asn Phe Ile
 260 265 270

Asn Arg Pro Val Lys Leu Ile Ile Gly Asp Lys Glu Ile Phe Gly Ile
 275 280 285

Ser Arg Gly Ile Asp Lys Gln Gly Ala Leu Leu Leu Glu Gln Asp Gly
 290 295 300

Ile Ile Lys Pro Trp Met Gly Gly Glu Ile Ser Leu Arg Ser Ala Glu
 305 310 315 320

Lys

<210> 39

<211> 45

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(45)

15 <223> Secuencia de ADN del sitio de unión de biotina

<400> 39

ggctgtaacg acatcttcca ggctcagaaa atcgaatggc acgaa 45

20

<210> 40

<211> 260

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Construcciones

<220>

30 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(260)

<223> Survivina:mSA (Homo Sapiens)

35 <400> 40

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
 1 5 10 15

His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Cys Ala
 20 25 30

ES 2 854 726 T3

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr
35 40 45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu
50 55 60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His
65 70 75 80

Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
85 90 95

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys
100 105 110

Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
115 120 125

Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly
145 150 155 160

Ser Thr Phe Thr Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln
165 170 175

Tyr Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp
195 200 205

Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln
210 215 220

Tyr Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr
225 230 235 240

Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe
245 250 255

Thr Lys Val Lys
260

<210> 41

<211> 259

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(259)

ES 2 854 726 T3

<223> mSA:Survivina (Homo Sapiens)

<400> 41

Met Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser
 1 5 10 15

Thr Phe Thr Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln Tyr
 20 25 30

Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu
 35 40 45

Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn
 50 55 60

Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr
 65 70 75 80

Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr
 85 90 95

Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr
 100 105 110

Lys Val Lys Gly Gly Ser Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln
 115 120 125

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

Leu Glu Gly Cys Ala Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe
 145 150 155 160

Ile His Cys Pro Thr Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe
 165 170 175

Cys Phe Lys Glu Leu Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu
 180 185 190

Glu His Lys Lys His Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys
 195 200 205

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

Arg Ala Lys Asn Lys Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu
 225 230 235 240

Phe Glu Glu Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala
 245 250 255

Ala Met Asp

<210> 42

<211> 260

ES 2 854 726 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcciones

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(260)

<223> Survivina(F101A/L102A):mSA (Homo Sapiens)

<400> 42

```

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
 1           5           10           15

His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Cys Ala
          20           25           30

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr
          35           40           45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu
 50           55           60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His
 65           70           75           80

Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
          85           90           95

Thr Leu Gly Glu Ala Ala Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys
          100          105          110

Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
  
```


ES 2 854 726 T3

Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn
50 55 60

Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr
65 70 75 80

Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr
85 90 95

Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr
100 105 110

Lys Val Lys Gly Gly Ser Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln
115 120 125

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

Leu Glu Gly Cys Ala Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe
145 150 155 160

Ile His Cys Pro Thr Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe
165 170 175

Cys Phe Lys Glu Leu Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu
180 185 190

Glu His Lys Lys His Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys
195 200 205

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

Arg Ala Lys Asn Lys Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu
225 230 235 240

Phe Glu Glu Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala
245 250 255

Ala Met Asp

<210> 44

<211> 261

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(261)

ES 2 854 726 T3

<223> mSA:Survivina(F101A/L102A) (Mus Musculus)

<400> 44

Met Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser
 1 5 10 15

Thr Phe Thr Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln Tyr
 20 25 30

Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu
 35 40 45

Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn
 50 55 60

Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr
 65 70 75 80

Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr
 85 90 95

Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr
 100 105 110

Lys Val Lys Gly Gly Ser Gly Ala Pro Ala Leu Pro Gln Ile Trp Gln
 115 120 125

Leu Tyr Leu Lys Asn Tyr Arg Ile Ala Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe
 130 135 140

Leu Glu Asp Cys Ala Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe
 145 150 155 160

Ile His Cys Pro Thr Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe
 165 170 175

Cys Phe Lys Glu Leu Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asn Pro Ile Glu
 180 185 190

Glu His Arg Lys His Ser Pro Gly Cys Ala Phe Leu Thr Val Lys Lys
 195 200 205

Gln Met Glu Glu Leu Thr Val Ser Glu Ala Ala Lys Leu Asp Arg Gln
 210 215 220

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

Phe Glu Glu Thr Ala Lys Thr Thr Arg Gln Ser Ile Glu Gln Leu Ala
 245 250 255

Ala Ser Gly Arg Phe
 260

<210> 45

ES 2 854 726 T3

<211> 256
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcciones

<220>
 <221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(256)
 <223> Survivina (F101A/L102A):mSA (Mus Musculus)

<400> 45
 15

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

ES 2 854 726 T3

Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn
50 55 60

Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr
65 70 75 80

Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr
85 90 95

Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr
100 105 110

Lys Val Lys Gly Gly Ser Gly Ala Pro Ala Leu Pro Gln Ile Trp Gln
115 120 125

Leu Tyr Leu Lys Asn Tyr Arg Ile Ala Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe
130 135 140

Leu Glu Asp Cys Ala Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe
145 150 155 160

Ile His Cys Pro Thr Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe
165 170 175

Cys Phe Lys Glu Leu Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asn Pro Ile Glu
180 185 190

Glu His Arg Lys His Ser Pro Gly Cys Ala Phe Leu Thr Val Lys Lys
195 200 205

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

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

Phe Glu Glu Thr Ala Lys Thr Thr Arg Gln Ser Ile Glu Gln Leu Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Arg Phe
260

<210> 47

<211> 256

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcciones

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(256)

15 <223> Survivina:mSA (Mus Musculus)

<400> 47

ES 2 854 726 T3

Gly Ala Pro Ala Leu Pro Gln Ile Trp Gln Leu Tyr Leu Lys Asn Tyr
 1 5 10 15

Arg Ile Ala Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Asp Cys Ala Cys
 20 25 30

Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr Glu
 35 40 45

Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu Glu
 50 55 60

Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asn Pro Ile Glu Glu His Arg Lys His Ser
 65 70 75 80

Pro Gly Cys Ala Phe Leu Thr Val Lys Lys Gln Met Glu Glu Leu Thr
 85 90 95

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

Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Gln Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala Lys
 115 120 125

Thr Thr Arg Gln Ser Ile Glu Gln Leu Ala Ala Gly Gly Ser Ala Glu
 130 135 140

Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser Thr Phe Thr
 145 150 155 160

Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln Tyr Glu Asn Arg
 165 170 175

Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu Thr Gly Arg
 180 185 190

Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn Asn Ser Thr
 195 200 205

Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr Gln Gly Gly
 210 215 220

Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr Glu Gly Gly
 225 230 235 240

Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr Lys Val Lys
 245 250 255

5 <210> 48
 <211> 783
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Construcciones

<220>

ES 2 854 726 T3

<221> misc_feature

<222> (1)..(783)

<223> mSA:Survivina(F101A/L102A) (Mus Musculus) DNA

5

<400> 48

```
atggcagaag caggtattac cggcacctgg tataatcagc atggtagcac ctttaccggt      60
accgcaggcg cagatggtaa tctgacagggt cagtatgaaa atcgtgcaca gggcaccggt      120
tgtcagaata gcccgatac cctgaccggt cgttataatg gcaccaaact ggaatggcgt      180
gttgaatgga ataatagcac cgaaaattgt catagccgta ccgaatggcg tggtcagtat      240
cagggtggtg cagaagcccg tattaatacc cagtggaatc tgacctatga aggtggtagc      300
gggccggcaa ccgaacaggg tcaggatacc tttaccaaag ttaaagggtg cagcggtgca      360
ccggcactgc cgcagatttg gcagctgtat ctgaaaaact atcgtatcgc cacctttaa      420
aactggccgt ttctggaaga ttgtgcatgt acaccggaac gtatggcaga agcaggtttt      480
attcattgtc cgaccgaaa tgaaccggat ctggcacagt gttttttttg ctttaaagaa      540
ctggaagggt gggagccgga tgataatccg attgaagaac atcgtaaaca tagtccgggt      600
tgtgcatttc tgaccgtgaa aaaacaaatg gaagaactga ccgtagcga ggcagcaaaa      660
ctggatcgtc agcgtgccaa aaacaaaatt gcaaaagaaa ccaataacaa acagaaagaa      720
ttcgaagaaa ccgccaaaac caccctcag agcattgaac agctggcagc aagcggccgc      780
ttt
```

10 <210> 49

<211> 768

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcciones

<220>

<221> misc_feature

20

<222> (1)..(768)

<223> Survivina (F101A/L102A):mSA (Mus Musculus) DNA

<400> 49

25

ES 2 854 726 T3

```

ggcgcaccgg cactgccgca gatttggcag ctgtatctga aaaactatcg tatcgccacc      60
tttaaaaact ggccgtttct ggaagattgt gcatgtacac cggaacgtat ggcagaagca      120
ggttttattc attgtccgac cgaaaatgaa ccggatctgg cacagtgttt tttttgcttt      180
aaagaactgg aaggttgga gccggatgat aatccgattg aagaacatcg taacatagt      240
ccgggttggt catttctgac cgtgaaaaaa caaatggaag aactgaccgt tagcgaggca      300
gcaaaaactgg atcgtcagcg tgccaaaaac aaaattgcaa aagaaaccaa taacaaacag      360
aaagaattcg aagaaaccgc caaaaccacc cgtcagagca ttgaacagct ggcagcaggt      420
ggcagcgcag aagcaggtat taccggcacc tggataatc agcatggtag cacctttacc      480
gttaccgcag gcgcagatgg taatctgaca ggtcagtatg aaaatcgtgc acagggcacc      540
ggttgtcaga atagcccgtg taccctgacc ggtcgttata atggcaccaa actggaatgg      600
cgtgttgaat ggaataatag caccgaaaat tgtcatagcc gtaccgaatg gcgtggtcag      660
tatcaggggtg gtgcagaagc ccgtattaat acccagtgga atctgaccta tgaaggtggt      720
agcggtcagg caaccgaaca gggtcaggat acctttacca aagttaaa      768

```

<210> 50
 <211> 783
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcciones

10 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(783)
 15 <223> mSA:Survivina (Mus Musculus) DNA

<400> 50

```

atggcagaag caggtattac cggcacctgg tataatcagc atggtagcac ctttaccggt      60
accgcaggcg cagatggtaa tctgacaggt cagtatgaaa atcgtgcaca gggcaccggt      120
tgtcagaata gcccgatata cctgaccggt cgttataatg gcaccaaact ggaatggcgt      180
gttgaatgga ataatagcac cgaaaattgt catagccgta ccgaatggcg tggtcagtat      240
caggggtggtg cagaagcccg tattaatacc cagtggaatc tgacctatga aggtggtagc      300
ggtccggcaa ccgaacaggg tcaggatacc ttaccaaag ttaaagggtg cagcggtgca      360
ccggcactgc cgcagatttg gcagctgtat ctgaaaaact atcgtatcgc cacctttaa      420
aactggccgt ttctggaaga ttgtgcatgt acaccggaac gtatggcaga agcaggtttt      480
20 attcattgtc cgaccgaaaa tgaaccggat ctggcacagt gttttttttg ctttaaagaa      540
ctggaagggtt gggagccgga tgataatccg attgaagaac atcgtaaaca tagtccgggt      600
tgtgcatttc tgaccgtgaa aaaacaaatg gaagaactga ccgttagcga gtttctgaaa      660
ctggatcgtc agcgtgccaa aaacaaaatt gcaaaagaaa ccaataacaa acagaaagaa      720
ttcgaagaaa ccgccaaaac caccctcag agcattgaac agctggcagc aagcggccgc      780
ttt      783

```

ES 2 854 726 T3

<210> 51
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcciones

<220>
 10 <221> misc_feature

<222> (1)..(768)
 <223> Survivina:mSA (Mus Musculus) DNA

15 <400> 51

```

    ggtgcaccgg cactgccgca gatttggcag ctgtatctga aaaactatcg tatcgccacc      60
    tttaaaaact ggccgtttct ggaagattgt gcatgtacac cggaacgtat ggcagaagca      120
    ggttttattc attgtccgac cgaaaatgaa ccggatctgg cacagtgttt tttttgcttt      180
    aaagaactgg aaggttggga gccggatgat aatccgattg aagaacatcg taaacatagt      240
    ccgggttggt catttctgac cgtgaaaaaa caaatggaag aactgaccgt tagcgagttt      300
    ctgaaactgg atcgtcagcg tgccaaaaac aaaattgcaa aagaaccaa taacaaacag      360
    aaagaattcg aagaaaccgc caaaaccacc cgtcagagca ttgaacagct ggcagcaggt      420
    ggcagcgcag aagcaggtat taccggcacc tggtataatc agcatggtag cacctttacc      480
    gttaccgcag ggcagatgg taatctgaca ggtcagtatg aaaatcgtgc acagggcacc      540
    ggttgtcaga atagcccgta taccctgacc ggtcgttata atggcaccaa actggaatgg      600
    cgtgttgaat ggaataatag caccgaaaat tgcatagcc gtaccgaatg gcgtggtcag      660
    tatcagggtg gtgcagaagc ccgtattaat acccagtgga atctgaccta tgaagtggt      720
    agcggtcagg caaccgaaca gggtcaggat acctttacca aagttaaa      768
    
```

<210> 52
 20 <211> 268
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Construcciones

<220>
 <221> MISC_FEATURE

30 <222> (1)..(268)
 <223> mSA:CIDR1a-HIS

<400> 52

ES 2 854 726 T3

Gly Ala Glu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Trp Tyr Asn Gln His Gly Ser
 1 5 10 15

Thr Phe Thr Val Thr Ala Gly Ala Asp Gly Asn Leu Thr Gly Gln Tyr
 20 25 30

Glu Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Thr Leu
 35 40 45

Thr Gly Arg Tyr Asn Gly Thr Lys Leu Glu Trp Arg Val Glu Trp Asn
 50 55 60

Asn Ser Thr Glu Asn Cys His Ser Arg Thr Glu Trp Arg Gly Gln Tyr
 65 70 75 80

Gln Gly Gly Ala Glu Ala Arg Ile Asn Thr Gln Trp Asn Leu Thr Tyr
 85 90 95

Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Thr Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Thr
 100 105 110

Lys Val Lys Gly Gly Ser Lys Ile Thr Ser Phe Asp Glu Phe Phe Asp
 115 120 125

Phe Trp Val Arg Lys Leu Leu Ile Asp Thr Ile Lys Trp Glu Thr Glu
 130 135 140

Leu Thr Tyr Cys Ile Asn Asn Thr Asp Val Thr Asp Cys Asn Lys Cys
 145 150 155 160

Asn Lys Asn Cys Val Cys Phe Asp Lys Trp Val Lys Gln Lys Glu Asp
 165 170 175

Glu Trp Thr Asn Ile Met Lys Leu Phe Thr Asn Lys His Asp Ile Pro
 180 185 190

Lys Lys Tyr Tyr Leu Asn Ile Asn Asp Leu Phe Asp Ser Phe Phe Phe
 195 200 205

Gln Val Ile Tyr Lys Phe Asn Glu Gly Glu Ala Lys Trp Asn Glu Leu
 210 215 220

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

Thr Lys Asp Ser Glu Ala Ala Ile Lys Val Leu Phe Asn His Ile Lys
 245 250 255

Glu Ile Ala Thr Ile Cys Lys Asp Asn Asn Thr Asn
 260 265

- 5 <210> 53
- <211> 801
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

ES 2 854 726 T3

<220>
<223> Construcciones

<220>
5 <221> misc_feature

<222> (1)..(801)
<223> mSA:CIDR1a-HIS DNA

10 <400> 53

gcagaagcag gtattaccgg cacctgggat aatcagcatg gtagcacctt taccgttacc	60
gcaggcgcag atggtaatct gacaggtcag tatgaaaatc gtgcacaggg caccggttgt	120
cagaatagcc cgtataccct gaccggctgt tataatggca ccaaactgga atggcgtggt	180
gaatggaata atagcaccga aaattgtcat agccgtaccg aatggcgtgg tcagtatcag	240
ggtggtgcag aagcccgtat taataccag tggaatctga cctatgaagg tggtagcgggt	300
ccgcaaccg aacaggggtca ggataccttt accaaagtta aaggtggcag caaataacg	360
tcatttgatg aatTTTTTga tttttgggtt agaaaattat taatagacac tataaagtgg	420
gaaaccgaac ttacgtattg tataaataat actgatgtca cggattgtaa taaatgtaac	480
aaaaattgcg tatgttttga caaatgggtt aaacaaaaag aagacgaatg gacaaatata	540
atgaaactat tcacaaacaa acacgatata ccgaaaaaat attatcttaa tattaatgat	600
cttttgata gttttttttt ccaagtata tataagttta acgaaggaga agcaaatgg	660
aatgaactta aagaaaattt aaaaaagcaa attgcgctctt ccaaagcaa taacggaacc	720
aaagattcag aagctgcaat aaaagtgttg tttaatcaca taaaagaaat tgcaacaata	780
tgcaaagata ataatacaaa c	801

REIVINDICACIONES

1. Una vacuna para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad donde la vacuna comprende:
 - 5 i. una proteína L1 del papilomavirus (PV) que contiene un sitio aceptor de biotina, y
 - ii. una molécula de biotina conjugada enzimáticamente a dicho sitio aceptor de biotina, y
 - iii. un antígeno fusionado con una estreptavidina monovalente,

donde la proteína PV L1 que contiene el sitio aceptor de biotina comprende una secuencia de aminoácidos
 10 seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 3 [bucle DE, genotipo 16 de HPV] y SEQ ID NO: 2 [bucle HI, genotipo 16 de HPV],
 donde el antígeno y la proteína PV L1 están unidos mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de la proteína PV L1, y donde i - iii forman una partícula similar a un virus que muestra dicho antígeno y donde el sitio aceptor de biotina comprende la secuencia
 15 de aminoácidos SEQ ID NO: 36.
2. La vacuna para el uso según la reivindicación anterior, donde la molécula de biotina se conjuga enzimáticamente con el sitio aceptor de biotina mediante una biotina ligasa.
- 20 3. La vacuna para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la enfermedad es cáncer, una enfermedad cardiovascular, un asma o una enfermedad alérgica y/o una enfermedad infecciosa, un trastorno lipídico, un asma o una enfermedad alérgica, o una enfermedad infecciosa.
4. La vacuna para el uso según la reivindicación 3, donde el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste
 25 en cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario y/o carcinoma seroso uterino, el trastorno lipídico se selecciona de entre el grupo que consiste en hiperlipidemia, hiperlipidemia tipo I, tipo II, tipo III, tipo IV o tipo V, hipertrigliceridemia secundaria, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, xantomatosis, deficiencia de colesterol acetiltransferasa, una afección ateriosclerótica (p. ej., aterosclerosis), enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Alzheimer y una enfermedad cardiovascular tal como se selecciona de entre el grupo que consiste en dislipidemia, aterosclerosis
 30 e hipercolesterolemia, el asma o enfermedad alérgica se selecciona de entre el grupo que comprende asma eosinofílica, alergia, poliposis nasal, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg-Strauss, o la enfermedad infecciosa se selecciona de entre el grupo que consiste en malaria y tuberculosis.
5. La vacuna para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde varias proteínas PV L1
 35 que contienen un sitio aceptor de biotina pueden formar una partícula similar a un virus.
6. La vacuna para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el antígeno es un polipéptido, péptido y/o un fragmento antigénico de un polipéptido asociado con una respuesta fisiológica anormal tal como una enfermedad autoinmune, una reacción alérgica y/o un cáncer, donde preferiblemente dicho antígeno es una proteína,
 40 péptido y/o un fragmento antigénico que se selecciona de entre el grupo que comprende polipéptidos específicos del cáncer, polipéptidos asociados con enfermedades cardiovasculares, polipéptidos asociados con asma, polipéptidos asociados con poliposis nasal, polipéptidos asociados con dermatitis atópica, polipéptidos asociados con esofagitis eosinofílica, polipéptidos asociados con síndrome hipereosinofílico, polipéptidos asociados con síndrome de Churg-Strauss y/o polipéptidos asociados con organismos patógenos, tales como un antígeno seleccionado de entre el grupo
 45 que comprende Her2/Neu (ERBB2) y/o Survivina o un fragmento antigénico del mismo, PCSK9 o un fragmento antigénico del mismo, IL-5 o un fragmento antigénico del mismo, o donde el antígeno se selecciona de entre el grupo que comprende Ag85A de *Mycobacterium tuberculosis*, PfrH5 de *Plasmodium falciparum*, VAR2CSA (dominio, ID1-ID2a) de *Plasmodium falciparum*, dominio CIDR1a, de PfEMP1 de *Plasmodium falciparum*, GLURP de *Plasmodium falciparum*, MSP3 de *Plasmodium falciparum*, Pfs25 de *Plasmodium falciparum*, CSP de *Plasmodium falciparum* y/o
 50 PfSEA-1 de *Plasmodium falciparum* y un fragmento antigénico del mismo, o donde el antígeno comprende una construcción de fusión entre MSP3 y GLURP (GMZ2) de *Plasmodium falciparum*.
7. La vacuna para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada antígeno se presenta en la continuación inmediata de cada proteína PV L1 en una orientación constante, y/o donde el antígeno fusionado a
 55 una estreptavidina monovalente comprende además una etiqueta de polihistidina, y/o donde la estreptavidina monovalente comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 37, y/o donde la estreptavidina monovalente se fusiona al antígeno en una posición seleccionada de entre el grupo que comprende el extremo N, el extremo C y/o insertado en marco en la secuencia codificante del antígeno, y/o
 donde la estreptavidina monovalente fusionada al antígeno comprende
 60
 - i. una secuencia polipeptídica seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28.
- 65 8. Un vector que comprende al menos uno, como al menos dos, como al menos tres polinucleótidos que codifican

- i. una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y
 ii. una biotina ligasa capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y
 5 iii. un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
- donde el sitio aceptor de biotina comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 39,
 donde la proteína PV L1 que contiene el sitio aceptor de biotina tiene preferiblemente una secuencia de
 10 polinucleótidos que comprende
- i. una secuencia de nucleótidos seleccionada de entre el grupo que comprende SEQ ID 11, SEQ ID 12, SEQ ID 13, SEQ ID 14, SEQ ID 15, SEQ ID 16, SEQ ID 17.
9. Composición que comprende una vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
 15
10. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende una vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el procedimiento comprende las etapas de
- i. obtener un primer polipéptido; una proteína PV L1 que contiene un sitio aceptor de biotina, comprendiendo dicho polipéptido una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 3 [bucle DE, HPV genotipo 16] y SEQ ID NO: 2 [bucle HI, HPV genotipo 16], donde el sitio aceptor de biotina comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 36, y
 20 ii. obtener un segundo polipéptido; una biotina ligasa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, capaz de biotinilar el sitio aceptor de biotina, y
 25 iii. obtener un tercer polipéptido; un antígeno fusionado a una estreptavidina monovalente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y
 iv. someter el primer polipéptido a condiciones que permitan la formación de partículas similares a virus, y
 v. permitir la biotinilación enzimática del sitio aceptor de biotina de dichas partículas similares a virus usando dicho segundo polipéptido, y
 30 vi. obtener una vacuna mediante la unión del tercer polipéptido y dichas partículas similares a virus mediante la interacción entre la estreptavidina monovalente y la molécula de biotina conjugada enzimáticamente al sitio aceptor de biotina de dichas partículas similares a virus, y
 vii. generar una composición que comprende dicha vacuna,
- 35 obteniendo así una composición farmacéutica.
11. La vacuna según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una condición clínica en un sujeto que lo necesita.
- 40 12. La vacuna para el uso según la reivindicación 11, donde la vacuna se potencia mediante la administración en una forma o parte del cuerpo diferente de la administración anterior, y/o donde la vacuna se administra en el área con mayor probabilidad de ser el receptáculo de una enfermedad dada.
13. La vacuna para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, donde la vacuna se administra en
 45 combinación con otra vacuna.
14. Un kit de partes que comprende
- i. una composición que comprende una vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y
 50 ii. un instrumento médico u otro medio para administrar la vacuna, y
 iii. instrucciones sobre cómo utilizar el kit de partes, y
 iv. opcionalmente un segundo ingrediente activo.
15. Una composición que comprende al menos una vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su
 55 uso en un procedimiento para inducir una respuesta inmune en un sujeto, comprendiendo el procedimiento las etapas de
- i. obtener una composición que comprende al menos una vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y/o
 60 ii. administrar dicha composición a un sujeto al menos una vez,
- induciendo así una respuesta inmune en el sujeto.

Fig. 1a

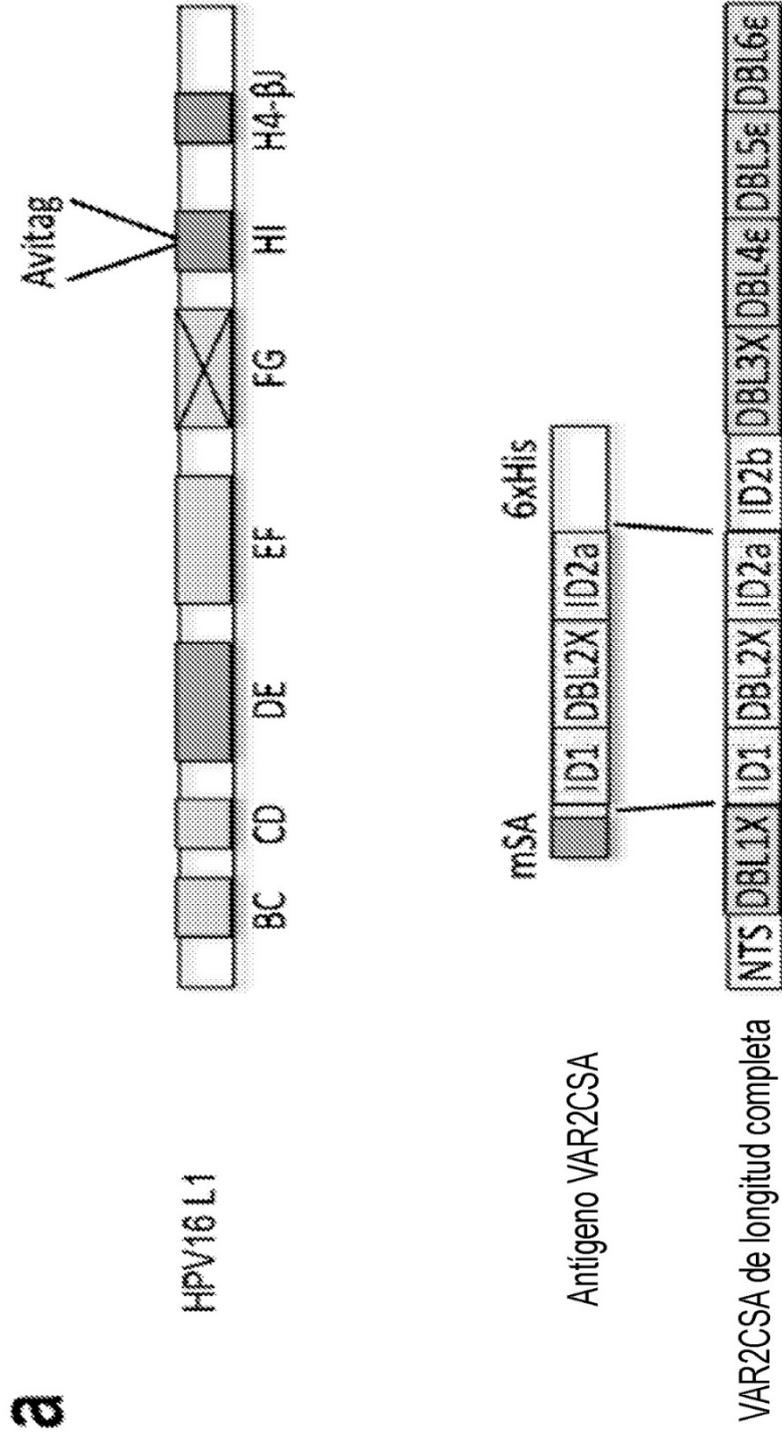


Fig. 1b

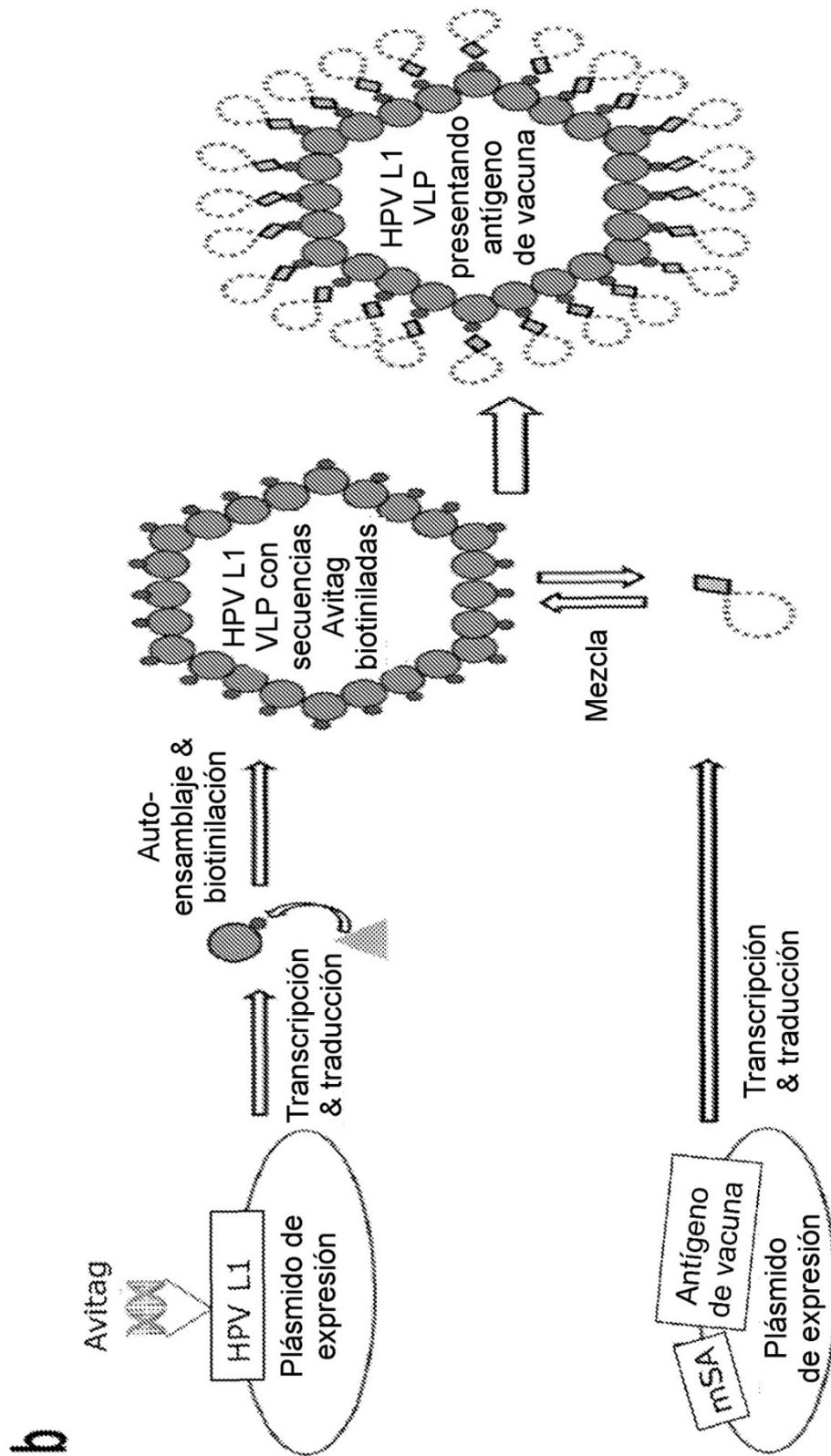


Fig. 2

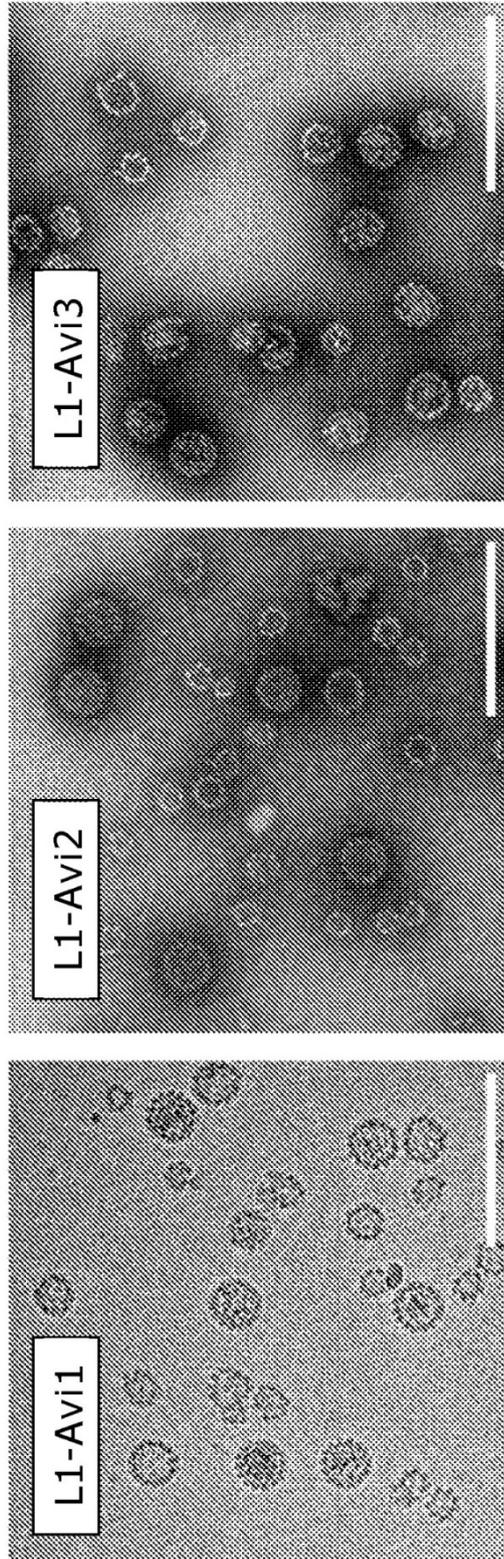


Fig. 3

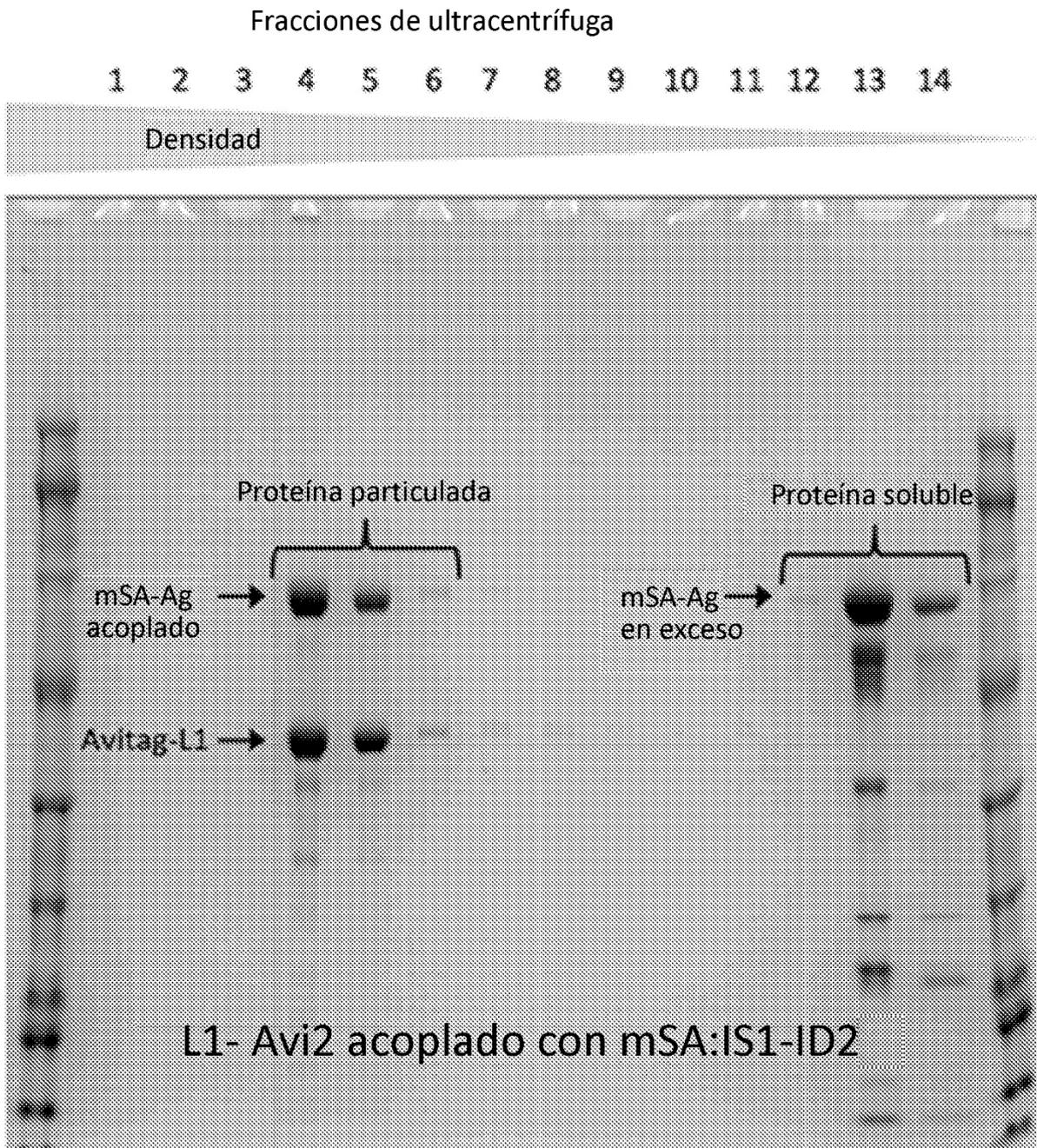


Fig. 3 (Cont.)

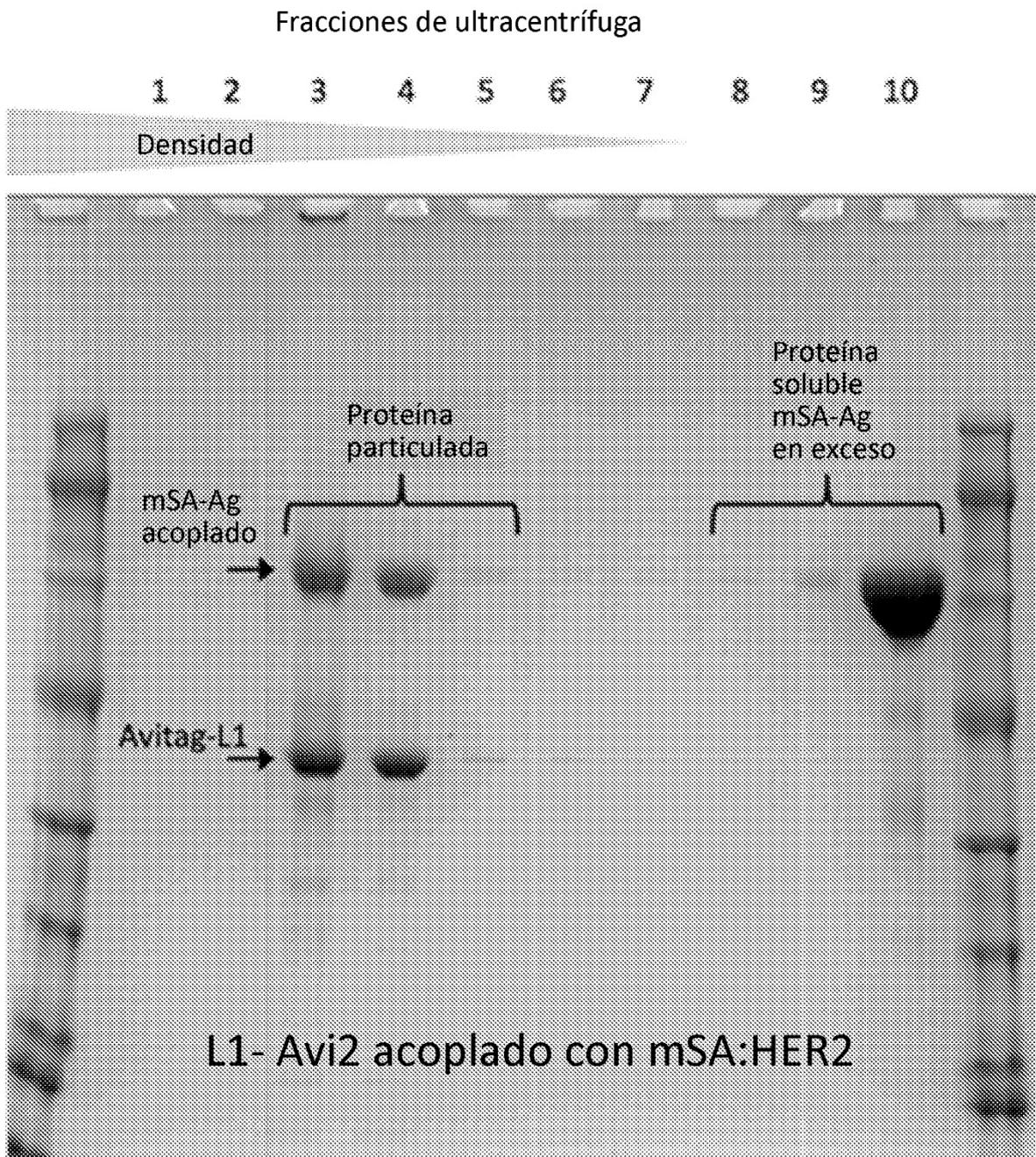


Fig. 3 (Cont.)

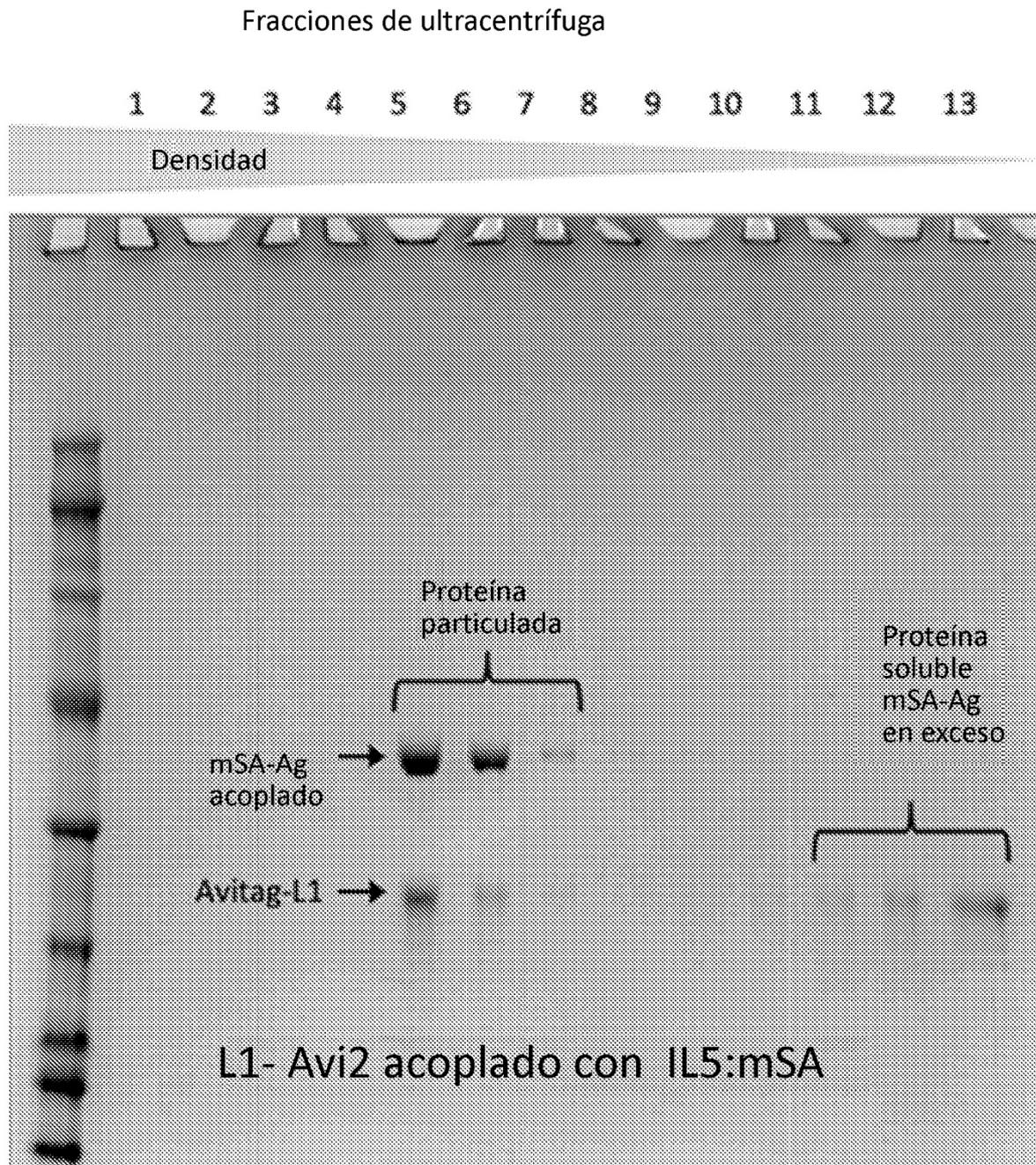


Fig. 3 (Cont.)

Fracciones de ultracentrífuga

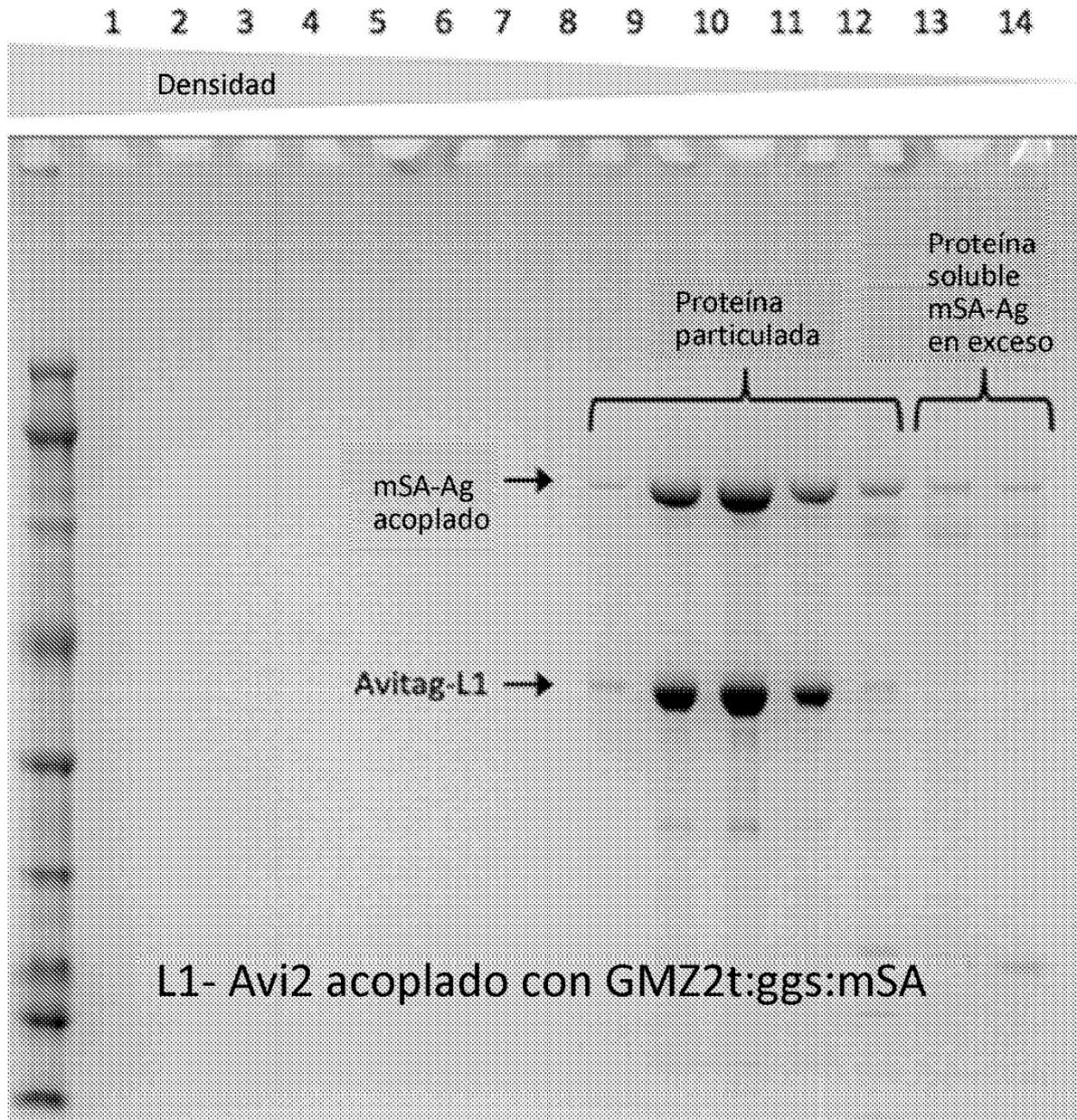


Fig. 4

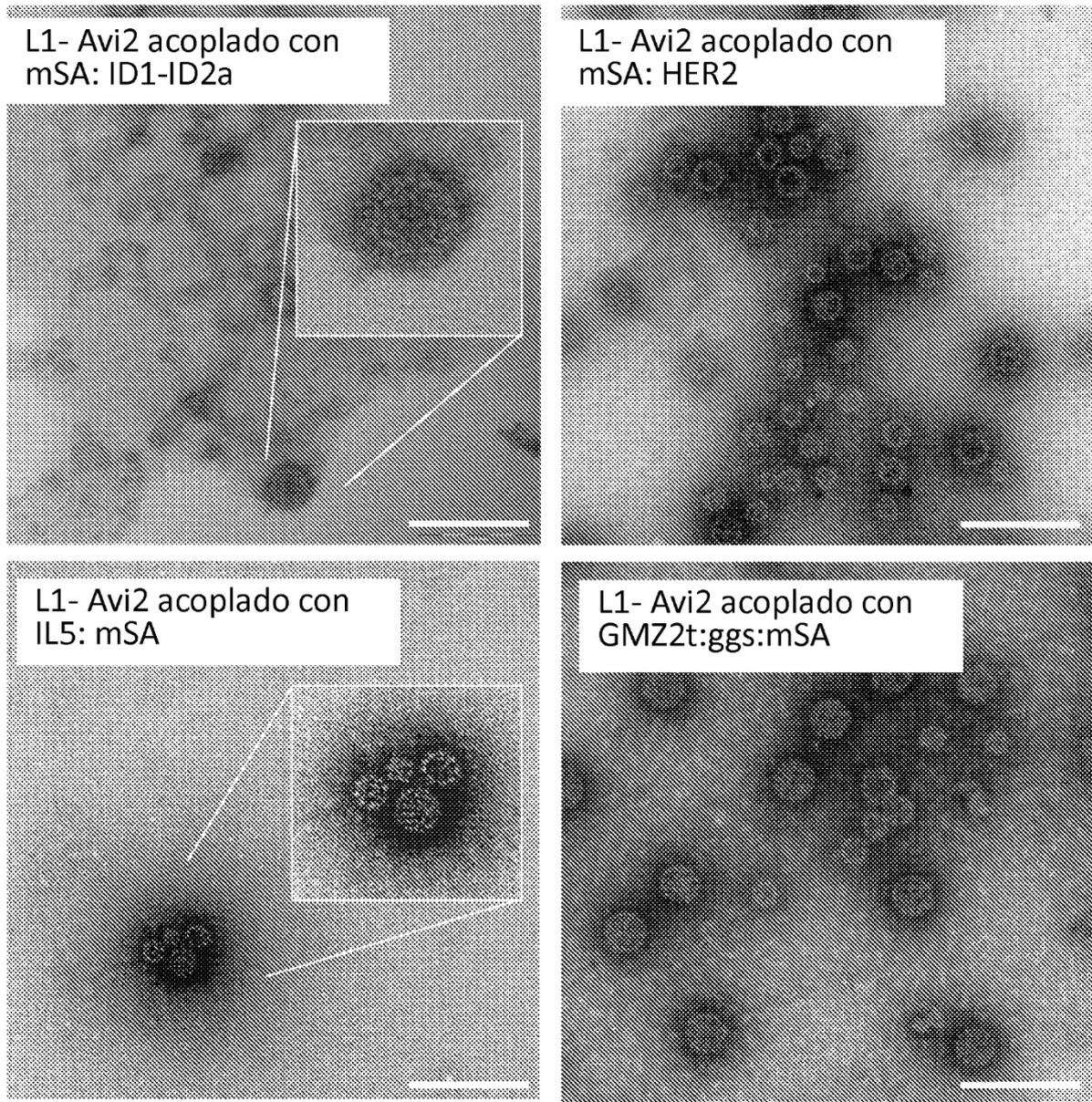


Fig. 5

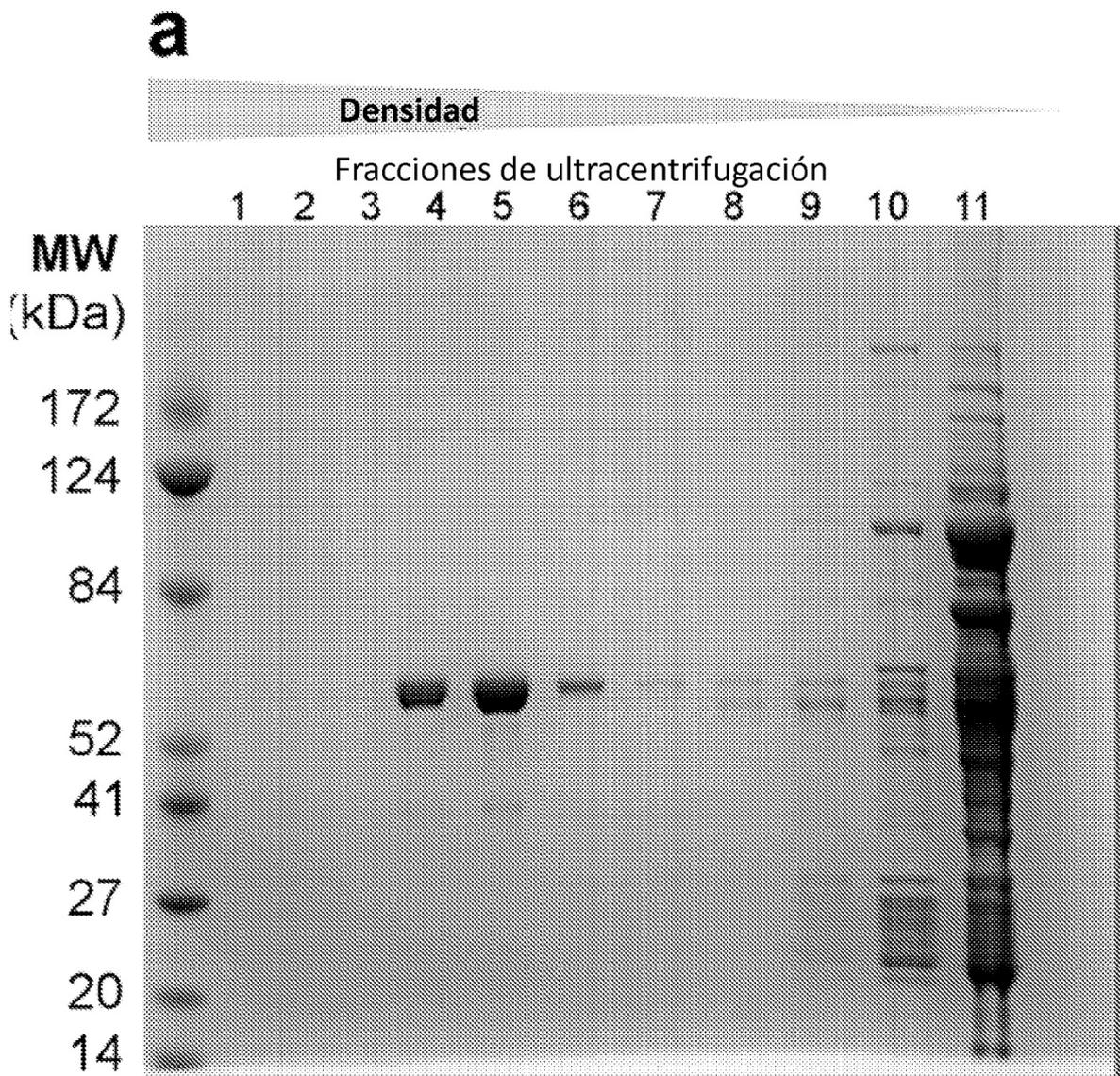
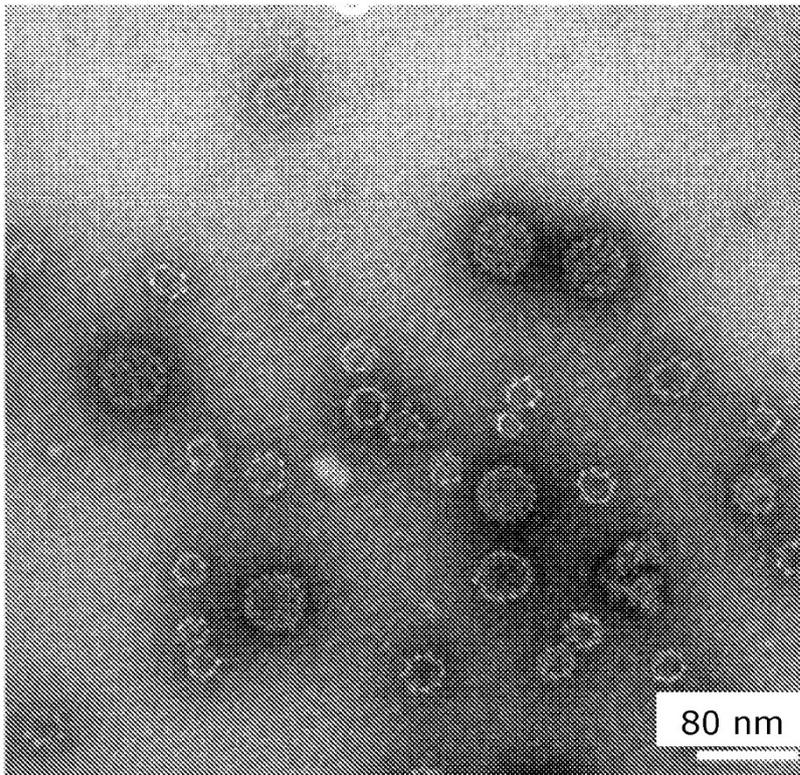


Fig. 5 (cont.)

b



c

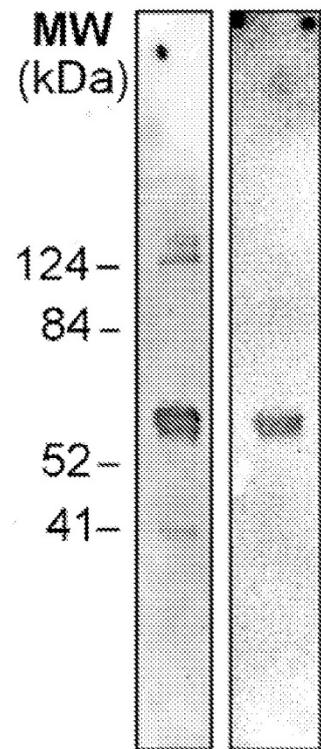


Fig. 6

a

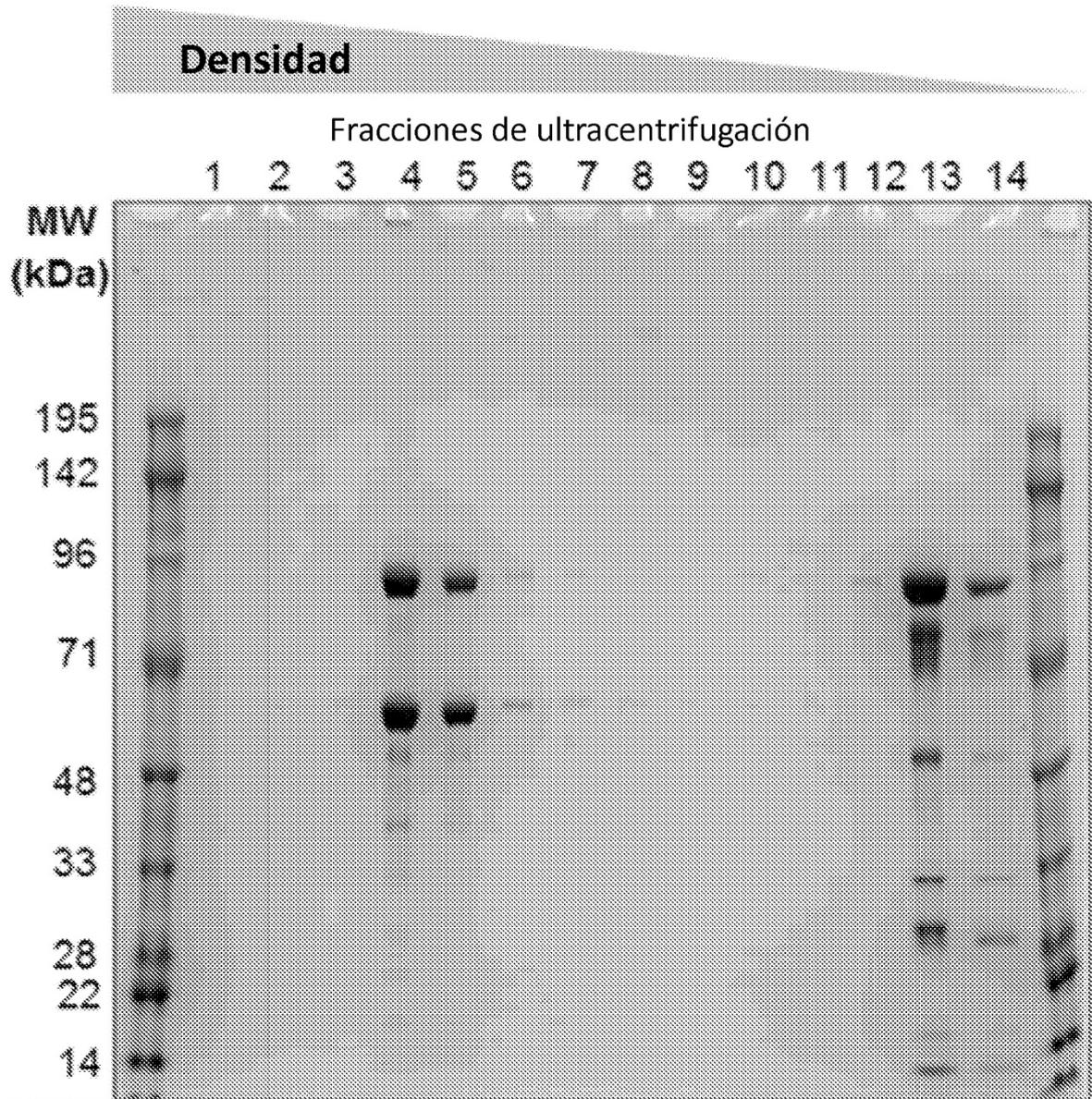
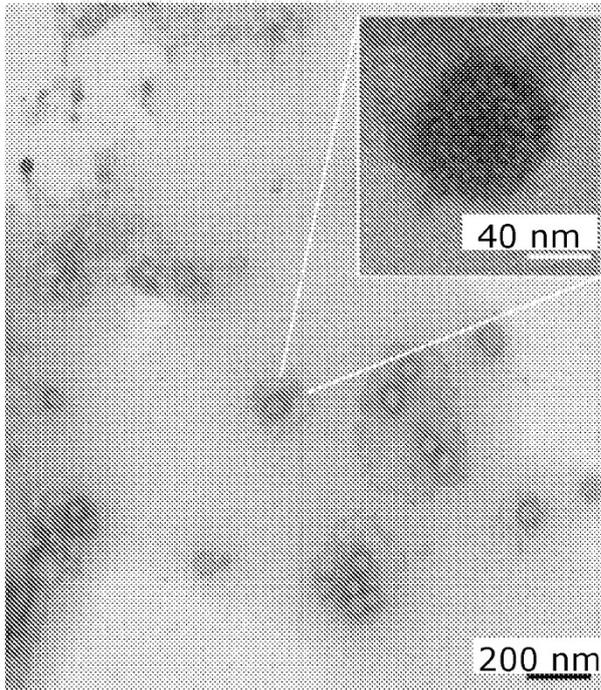


Fig. 6

b



c

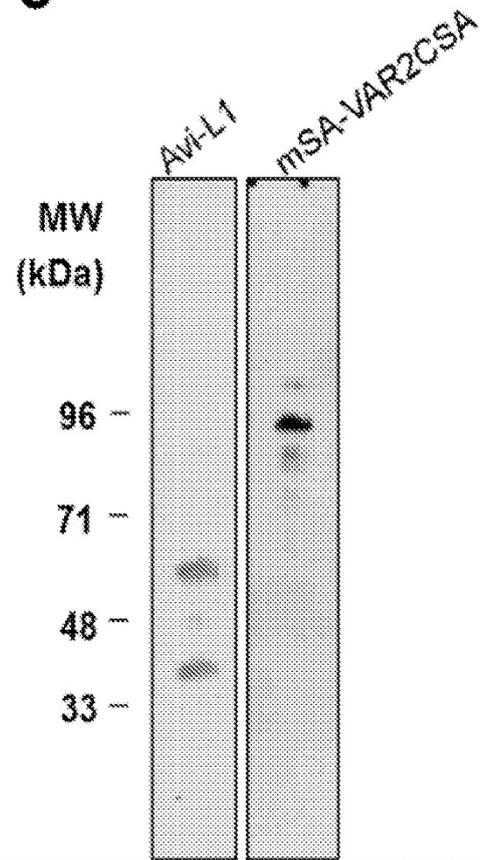
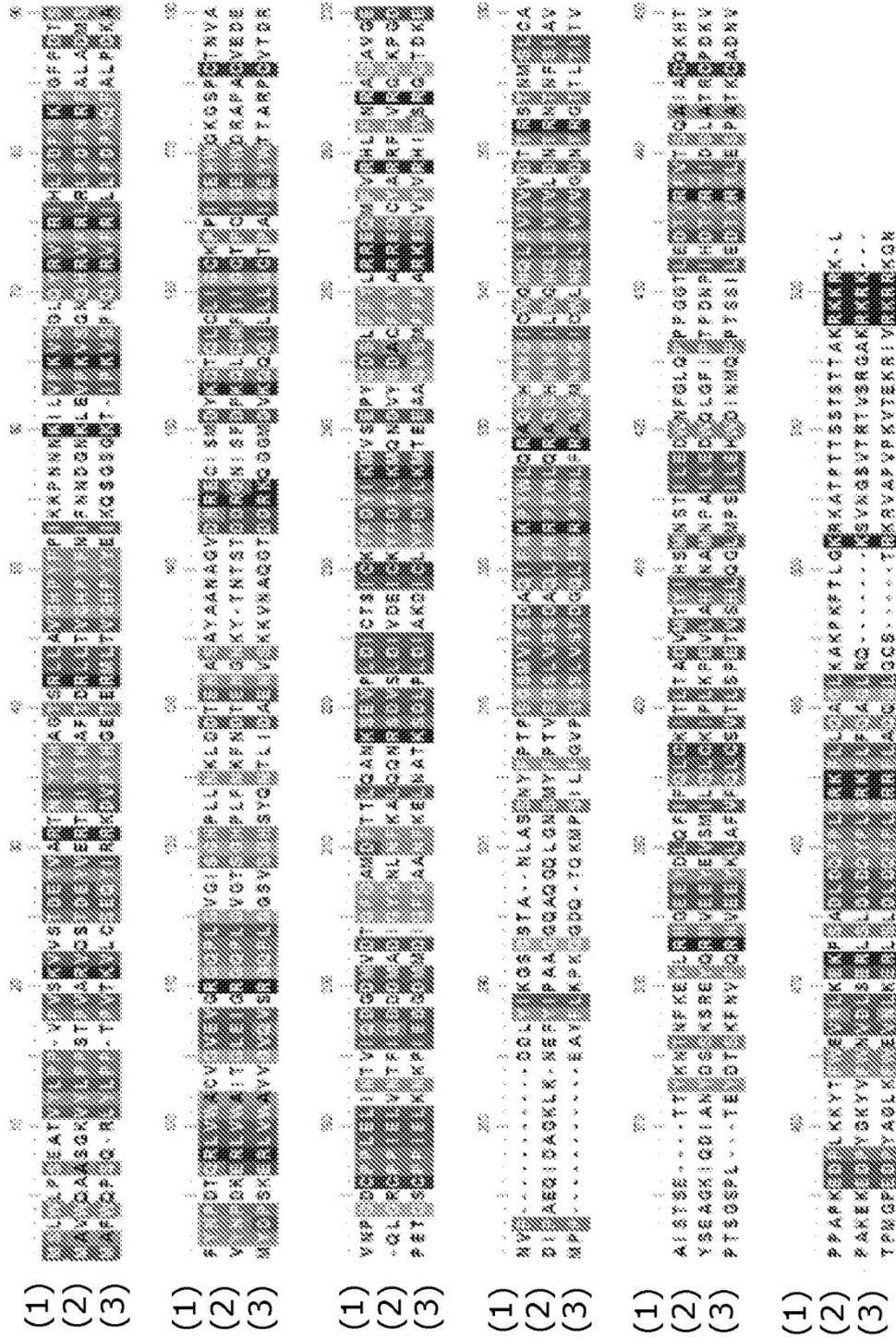


Fig. 7a



- (1): HPV16 L1, acceso P03101
- (2): HPV118 L1, acceso D6MM15
- (3): EEPV L1, acceso P11326

Fig. 7b

b

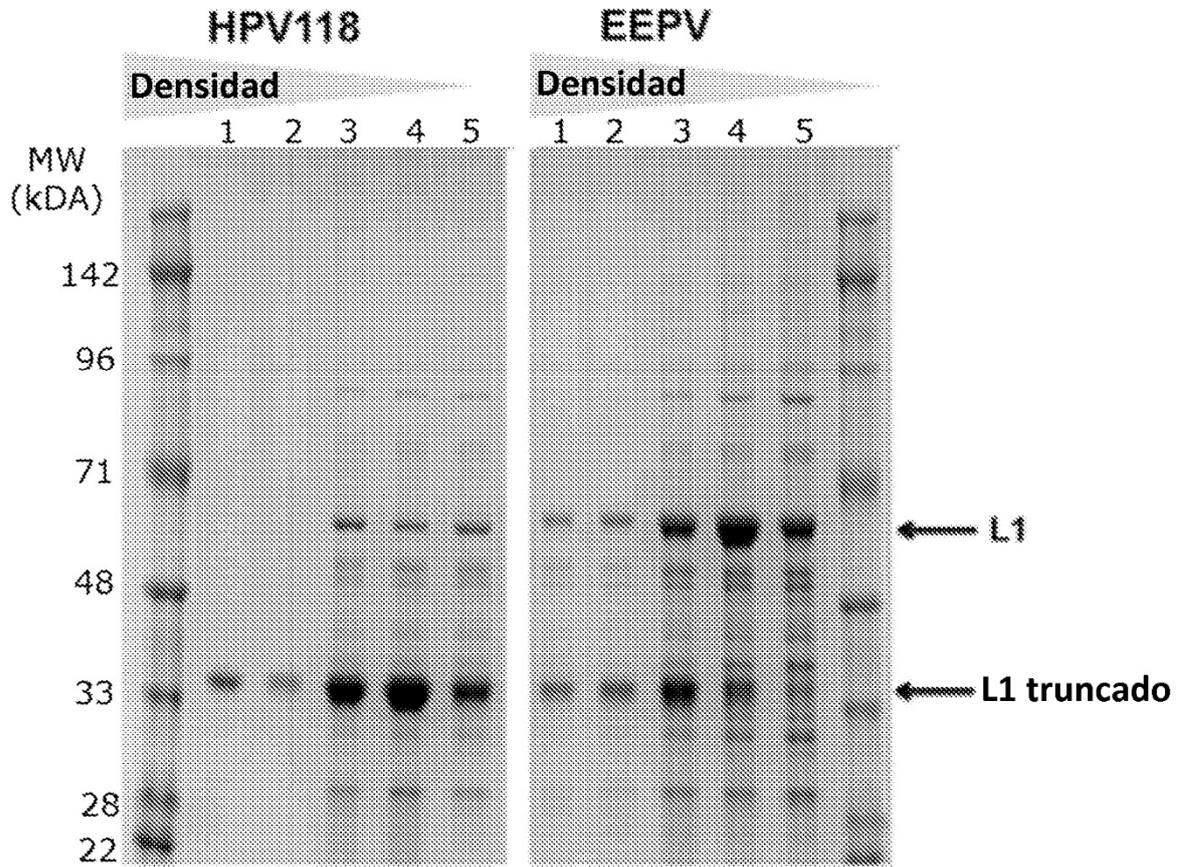


Fig. 8

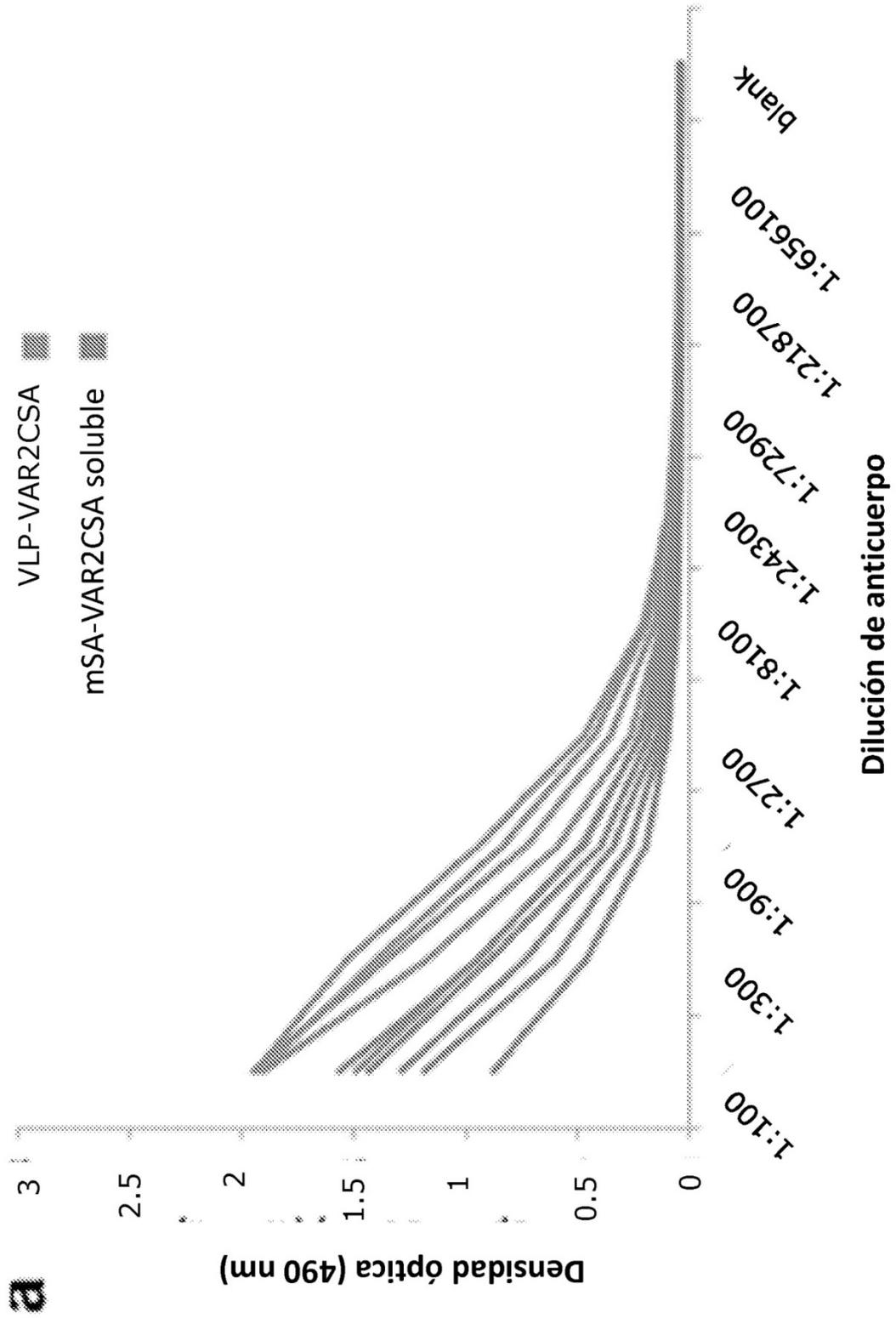


Fig. 8 (cont.)

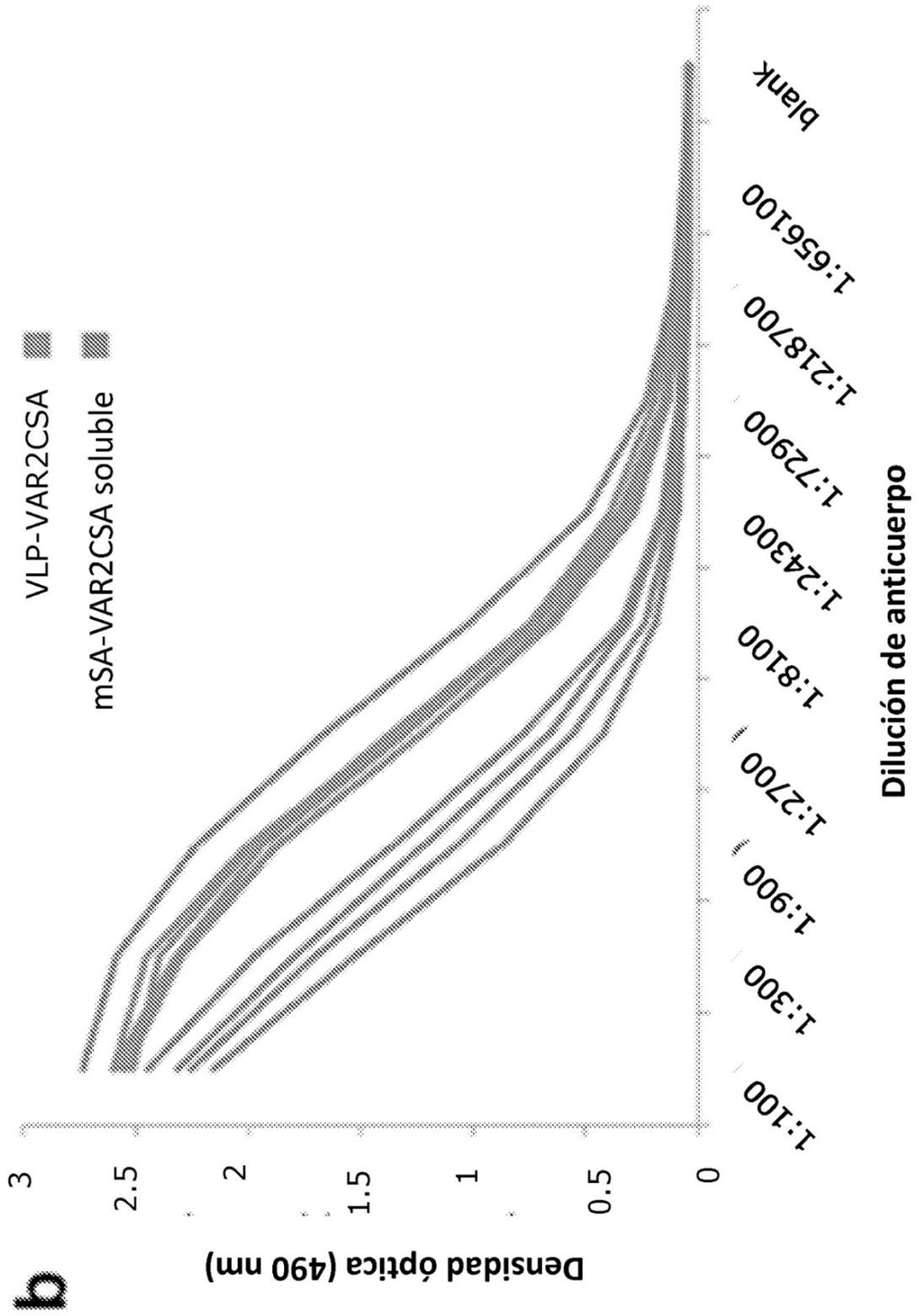


Fig. 8 (Cont.)

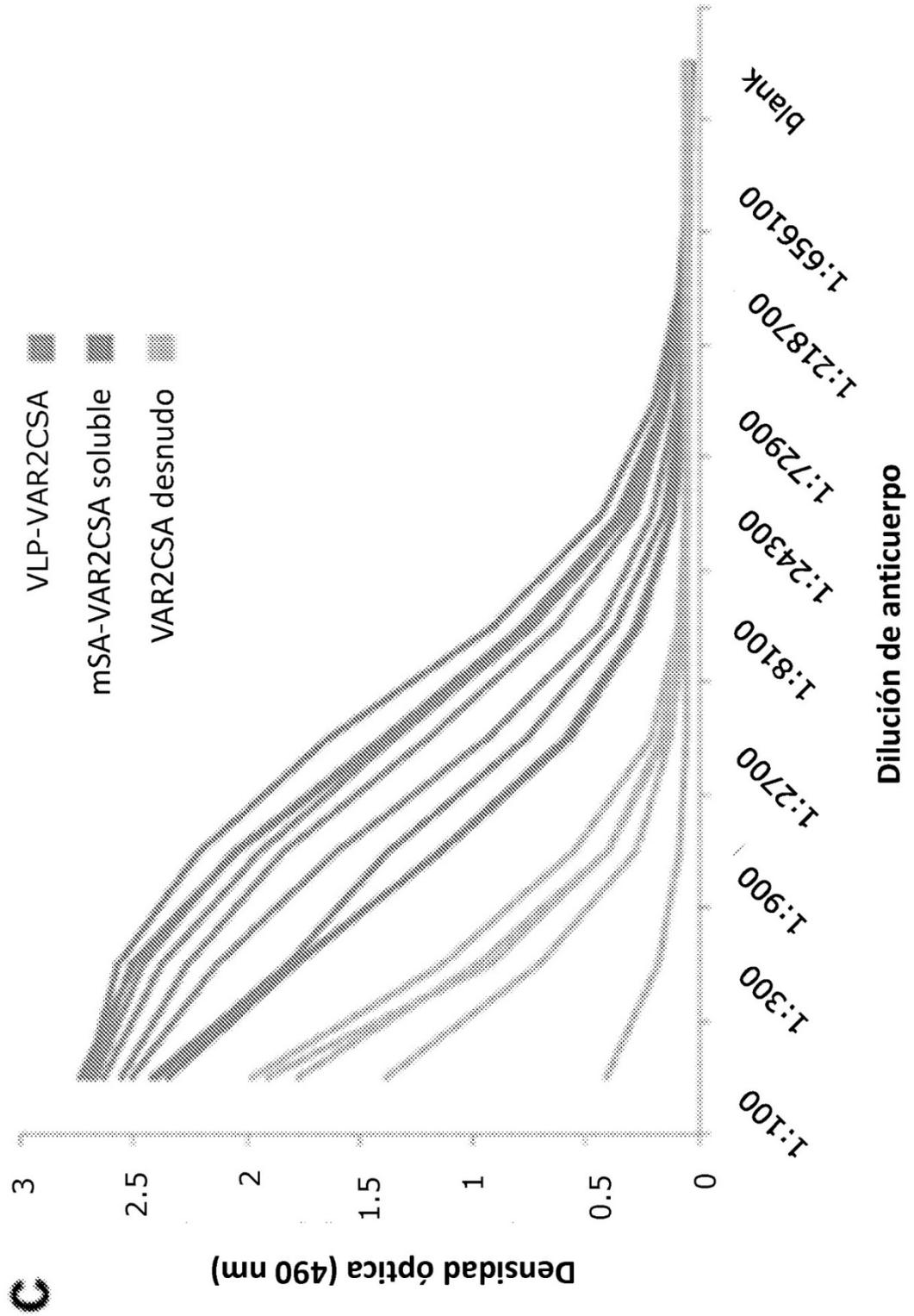


Fig. 9

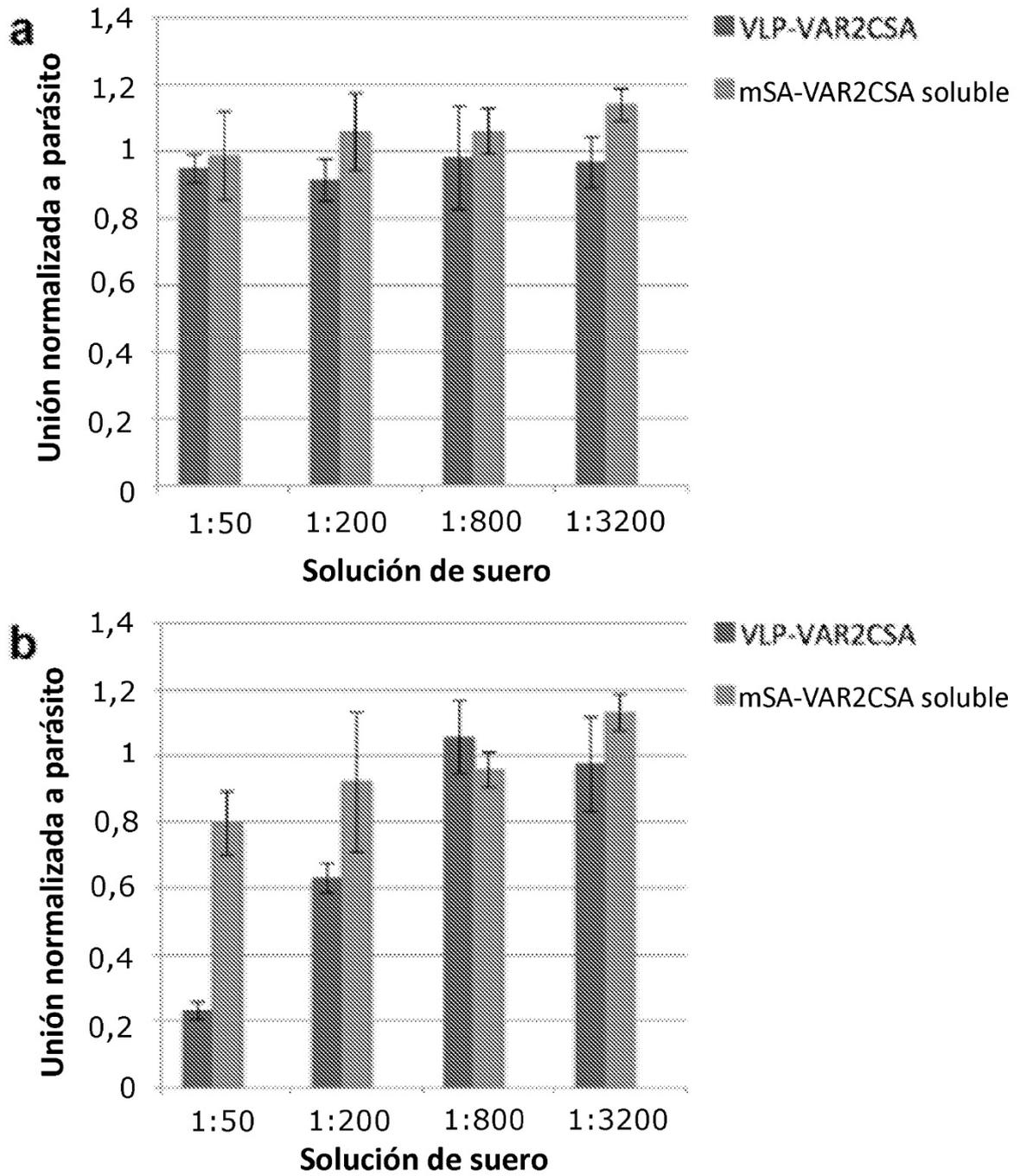


Fig. 9 (cont.)

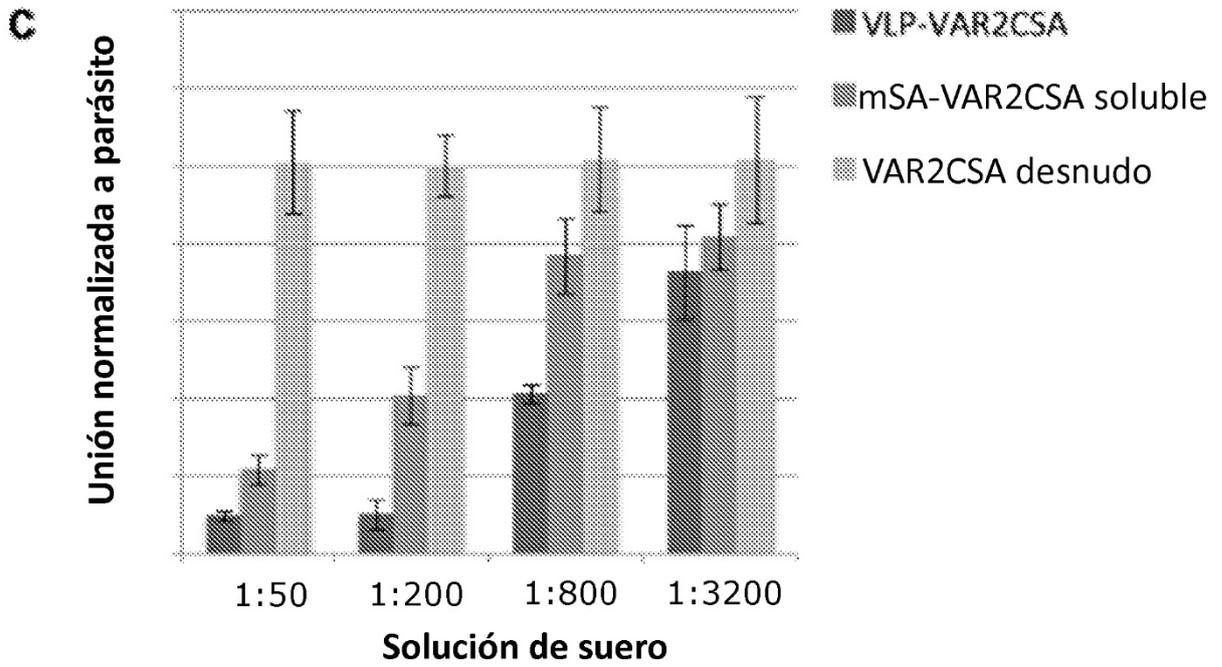


Fig. 10

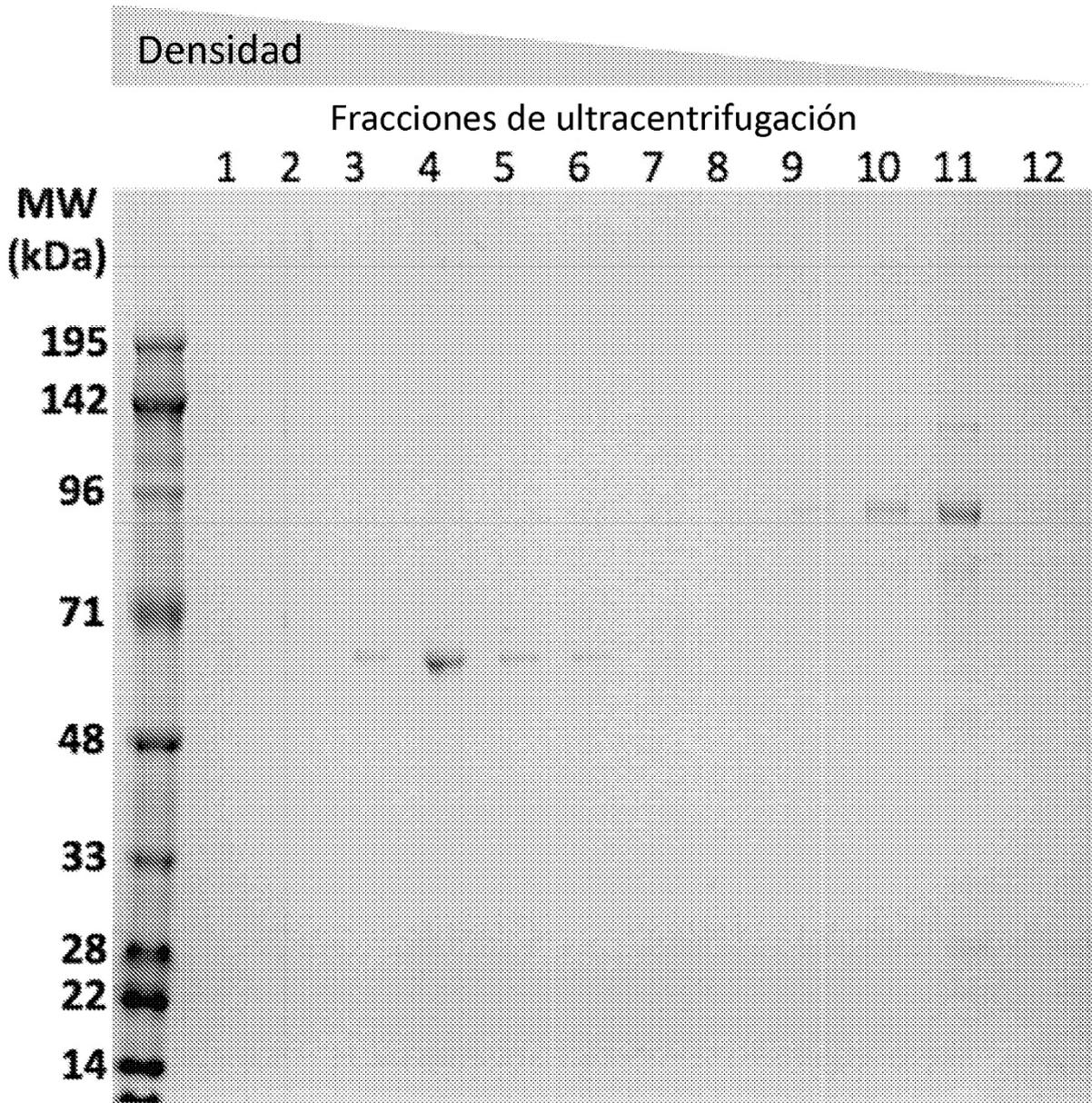


Fig. 11a

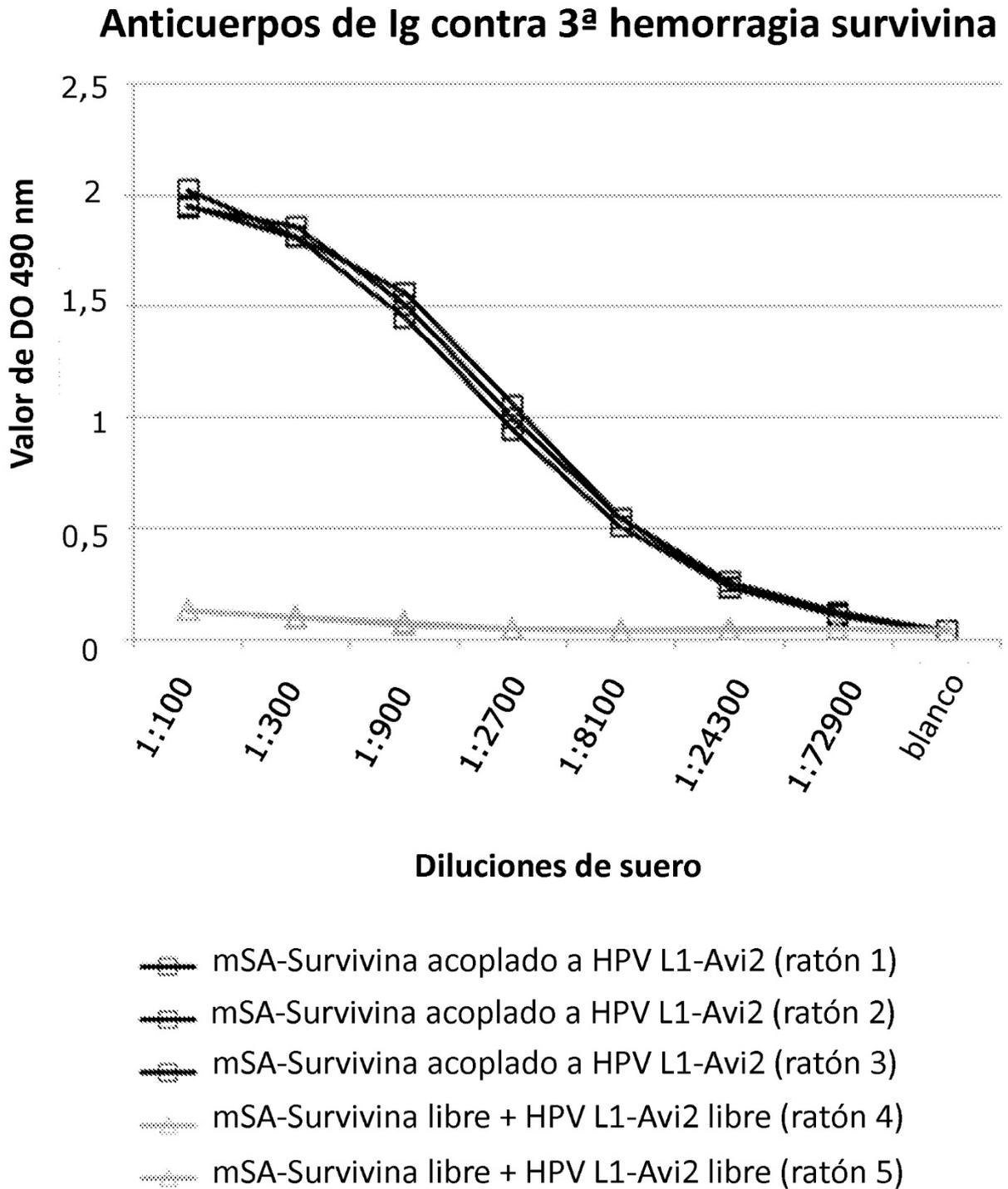


Fig. 11b

Anticuerpos de Ig contra 3ª hemorragia mSA-survivina

