

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 317 894**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/245 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2001 E 01919295 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **27.03.2013 EP 1257290**

54 Título: **Procedimiento para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas**

30 Prioridad:

22.02.2000 DE 10009341

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
17.06.2013

73 Titular/es:

**KERN, FLORIAN (100.0%)
WOLLINER STRASSE 9
10435 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:

**KERN, FLORIAN;
VOLK, HANS-DIETER;
REINKE, PETRA;
FAULHABER, NICOLE;
SUREL, INGOLF-PASCAL y
KHATAMZAS, ELHAM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T CD8 y/o CD4 con bibliotecas de péptidos sintéticas que comprende los siguientes pasos:

- (a) subdividir la secuencia de aminoácidos completa de la proteína completa en fragmentos de proteína con secuencias de aminoácidos parciales,
 10 (b) sintetizar una biblioteca de péptidos que contenga estos fragmentos de proteína;
 (c) incubar una suspensión con los linfocitos T CD8 y/o CD4 a estimular con todos los fragmentos de proteína de la biblioteca de péptidos en una preparación de cultivo única.

- 15 El procedimiento puede utilizarse tanto para la inmuoestimulación de linfocitos T de mamíferos, en especial de seres humanos, como también para la detección de una respuesta inmunitaria de células T para comprobar si un mamífero, en especial un ser humano, ha respondido previamente contra al menos un fragmento de proteína de la proteína completa del paso (a) con su sistema inmunitario y qué intensidad tiene esta respuesta.

Antecedentes de la invención

- 20 La respuesta inmunitaria de los linfocitos T CD8 contra antígenos de proteína puede determinarse con métodos conocidos solo con grandes gastos. Esta depende de la presentación de los epítomos derivados de estos antígenos sobre moléculas de MHC de clase I en células y puede medirse midiendo una reacción citotóxica inducida por exposición. Esta disposición de ensayo es habitual y lleva de una a varias semanas, debiéndose estimular los
 25 linfocitos T CD8 con el antígeno en un cultivo celular adecuado y entonces se incuban en un ensayo de citotoxicidad con células diana adecuadas (target-cells) que se habían cargado con péptidos de este antígeno o que se habían transferido con este antígeno o partes del mismo. La inducción de una respuesta de los linfocitos T CD8 se mide por la extensión de la destrucción de las células diana, lo que exige controles adecuados e implica un gran coste experimental y de tiempo.

- 30 La determinación de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T CD4 contra antígenos de proteína es un poco menos complicada. La respuesta de los linfocitos T CD4 contra antígenos de proteína depende de la presentación de los epítomos derivados de estos antígenos sobre moléculas de MHC de clase II en células y puede medirse por la proliferación de estas células en presencia del antígeno o tras exposición con este antígeno p.ej. por la incorporación de timidina tritiada. Esta disposición de ensayo es habitual y lleva de varios días a una semana o más. La presencia
 35 de una respuesta de linfocitos T CD4 contra antígenos de proteína puede medirse además en un procedimiento conocido en el que se incuba una suspensión que contiene linfocitos T CD4 con la correspondiente proteína y a continuación se determina la inducción de linfocitos T CD4 por la presencia de citocinas intracelulares mediante citometría de flujo.

- 40 La presencia de una respuesta de linfocitos T CD8 o de linfocitos CD4 contra distintos epítomos puede medirse además por un procedimiento conocido en el que se incuba una suspensión que contiene linfocitos T CD8 y/o CD4 con péptidos de esta proteína y a continuación se determina la inducción de linfocitos T CD8 y/o CD4 por la presencia de citocinas intracelulares mediante citometría de flujo. A este respecto se aprovecha que pueden
 45 cargarse péptidos evitando el procesamiento intracelular directamente desde fuera sobre las moléculas de MHC de clase I o de MHC de clase II en células. Mediante una disposición adecuada de péptidos en grupos en este procedimiento puede conseguirse que puedan identificarse péptidos estimuladores y con ello puedan determinarse epítomos. La disposición utilizada de este modo distribuye todos los epítomos en cuestión en varias, mayoritariamente numerosas, preparaciones, de modo que se puede determinar si distintos péptidos de esta
 50 proteína pueden inducir una respuesta de linfocitos T y puede determinarse cuales de los péptidos presentes en los distintos grupos han conducido a esta estimulación (esto se describe en F. Kern y col., Journal of Virology, Octubre 1999, p. 8179-8184 y en el documento WO 99/36568).

- Esta disposición permite sin embargo o bien determinar sistemáticamente *en una única medición* con una
 55 correspondiente preparación de control si no hay respuesta alguna de linfocitos T contra la proteína, o bien enunciar la magnitud de la respuesta (la proporción de los reactivos en % de todos los linfocitos CD8 o CD4) contra esta proteína en total. Para ello fueron necesarias para la identificación de epítomos varias preparaciones de estimulación y medición en la disposición habitual en este procedimiento, dependiendo ello de cuantos péptidos se utilicen. La aplicación descrita en la literatura tiene por objeto la identificación precisa de epítomos y utiliza por consiguiente
 60 grupos de péptidos cuyo tamaño se elige de modo que en la determinación de una acción estimuladora de un grupo de péptidos deban ensayarse el menor número posible de péptidos individuales. Pero cuanto menor se seleccione el tamaño de los grupos tantos más grupos deben ensayarse. Como variante más adecuada se elige por consiguiente en este procedimiento un número de grupos que corresponda al doble de la raíz del cuadrado inmediatamente superior al del número de péptidos (en tanto que el número de péptidos no sea él mismo un cuadrado).

- 65 Como ejemplo es de mencionar la proteína pp65 del citomegalovirus humano. Se sintetizaron 138 péptidos que

cubrían la secuencia de aminoácidos de la proteína completa (561 aminoácidos) en toda su longitud, solapándose los péptidos contiguos en respectivamente 9 aminoácidos. 138 no es ningún cuadrado. El cuadrado inmediatamente superior a 138 es 144 (12x12). Se distribuyeron pues los péptidos en 2 x 12, es decir 24, grupos, de modo que cada péptido estaba presente en exactamente dos grupos distintos. Mediante la combinación de los grupos con resultados positivos (estimulación) puede ponerse en claro directamente el péptido estimulador (en solo dos grupos con resultados positivos) o un pequeño número de péptidos candidatos que pueden ensayarse después individualmente en el caso de que más de dos grupos de péptidos hayan conducido a resultados de estimulación positivos. El principio de esta disposición está detalladamente descrito en F. Kern y col., Journal of Virology, Octubre 1999, p. 8179-8184. Una posibilidad de poder afirmar *en una única preparación* con correspondiente control negativo si una proteína tiene efecto estimulador sobre linfocitos T CD8, si de este modo están presentes en la secuencia de aminoácidos de esta proteína de linfocitos T CD8 epítomos identificados, no se ha descrito hasta ahora.

Descripción de la invención

Es objetivo de la invención ofrecer una posibilidad de cómo pueden utilizarse antígenos de proteína con secuencia conocida para la inmuoestimulación de linfocitos T CD8 y CD4, no siendo necesario un procesamiento de antígenos celular y no debiéndose identificar determinantes antigénicos (epítomos) individuales. Se ha encontrado ahora que puede conseguirse una suficiente inmuoestimulación por incubación de una biblioteca de péptidos especial de fragmentos individuales del antígeno con un cierto solapamiento de los fragmentos con linfocitos T. La estimulación puede determinarse a este respecto por citometría de flujo. De este modo puede establecerse si un organismo (de tipo humano o animal) tras haber tenido lugar una exposición (también inmunización selectiva) ha organizado una respuesta de linfocitos T contra el antígeno inmunizador. Esta reactividad de linfocitos T puede analizarse en el transcurso del tiempo. Es además objetivo de la invención ofrecer un procedimiento con el que puedan identificarse antígenos de proteína cuyas secuencias de aminoácidos son conocidas en poco tiempo y con un coste comparativamente pequeño como antígenos de proteína estimuladores de linfocitos T. Con ello se da además una posibilidad, antes de la elección de una proteína para la identificación de epítomos, de analizar si en suma están presentes en esta proteína determinantes antigénicos estimuladores de linfocitos T.

La presente invención se refiere por consiguiente a

(1) un procedimiento para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T CD8 y/o CD4 con bibliotecas de péptidos sintéticas *in vitro* que es adecuado para comprobar una respuesta inmunitaria de células T o para la preparación de una composición de linfocitos T CD8 y/o CD4 para el tratamiento *in-vivo* de seres humanos y animales y que comprende los siguientes pasos:

- (a) subdividir la secuencia de aminoácidos de la proteína completa en fragmentos de proteína con secuencias de aminoácidos parciales, presentando los fragmentos de proteína una longitud mínima de 9 restos de aminoácidos (AA) y una longitud máxima de 25 AA y solapándose los fragmentos de proteína colindantes o contiguos con su secuencia de aminoácidos parcial,
- (b) sintetizar una biblioteca de péptidos que contenga los fragmentos de proteína definidos en (a),
- (c) incubar una suspensión con los linfocitos T CD8 y/o CD4 a estimular con todos los fragmentos de proteína de la biblioteca de péptidos en una preparación de cultivo única;

(2) en una forma de realización del procedimiento (1) esta está configurada de modo que es adecuada para la inmuoestimulación *in vitro* de linfocitos T de mamíferos, en especial de seres humanos;

(3) composición de linfocitos T CD8 y CD4 estimulados obtenible conforme al procedimiento definido anteriormente en (2);

(4) un procedimiento para la identificación de mezclas estimuladoras o no estimuladoras de todos los fragmentos de proteína en una única preparación de cultivo, comprendiendo el procedimiento tras los pasos (a) a (c) como anteriormente se han definido en (1) además los siguientes pasos:

- (d) identificación, preferiblemente identificación por citometría de flujo, de
 - (i) al menos una citocina de células T inducida mediante el o los fragmentos de proteína y sintetizada en los linfocitos T y que está presente intracelularmente o unida a la membrana celular
- y/o
- (ii) de al menos un marcador de activación inducido por el o los fragmentos de proteína y sintetizado en los linfocitos T y que está presente intracelularmente o unido a la membrana celular;

(5) el uso de las mezclas estimuladoras identificadas como anteriormente en (4) para la preparación de un medicamento para la estimulación de linfocitos T CD8 y CD4 dirigidos contra la proteína completa anteriormente indicada para la inmunoterapia específica de antígeno en infecciones víricas y alergias;

(6) uso de las composiciones de linfocitos T CD8 y CD4 obtenibles por el procedimiento definido anteriormente en (1) y (2) para la preparación de un medicamento para la inmunoterapia específica de antígeno en infecciones víricas y alergias, incluida la inmunoterapia adoptiva; y

- 5 (7) composición para la inmunoestimulación *in vitro* de linfocitos T de mamíferos que comprende las mezclas estimuladoras identificadas anteriormente en (4).

Descripción de las figuras

10 Figura 1: Péptidos para la mezcla completa de IE-1 de CMVH (cepa de laboratorio AD 169). La secuencia de la proteína de partida VIE1_CMVHA 55 KDA IMMEDIATE-EARLY PROTEIN 1 (IE1) de citomegalovirus humano (cepa AD 169) es conocida por Swiss-Prot P13202 y está representada en la SEC ID N°:1.

15 Figura 2: Péptidos para la mezcla completa de pp65 de CMVH (cepa de laboratorio AD 169). La secuencia de la proteína de partida PP65_CMVHA 55 KDA LOWER MATRIX PHOSPHOPROTEIN (PP65) de citomegalovirus humano (cepa AD 169) es conocida por Swiss-Prot P06725 y está representada en la SEC ID N°:2.

20 Figura 3: Detección de interferón- γ intracelular presente en linfocitos T CD8⁺ tras estimulación con las bibliotecas de péptidos descritas. El marcador CD69 se utilizó además de interferón- γ como marcador de activación. La representación está limitada a los eventos CD3⁺/CD8⁺, estando indicada la intensidad de fluorescencia media.

Descripción detallada de la invención

25 “Antígenos” en el procedimiento conforme a la invención son aquellos antígenos que presentan una estructura básica peptídica (es decir proteínas o polipéptidos). En el caso del antígeno del paso (a) del procedimiento definido anteriormente se trata de un antígeno (es decir proteína o polipéptido) contra el que se desea una estimulación de linfocitos T o en el que deben ensayarse si ya se realizó una estimulación semejante.

30 “Proteínas o péptidos” en la presente invención tienen como característica esencial la secuencia de al menos nueve AA.

Una “biblioteca de péptidos” en el sentido de la solicitud es una mezcla compleja de péptidos que cubren en su totalidad la secuencia completa de un antígeno proteína, y en concreto de modo que a lo largo de esta secuencia se solapan péptidos sucesivos.

35 En el procedimiento conforme a la forma de realización (1) de la invención puede por consiguiente ser necesario - en especial si la secuencia de aminoácidos del antígeno no es conocida - determinar antes del paso (a) anteriormente indicado la secuencia de aminoácidos completa del antígeno.

40 A este respecto es igual como se haya determinado la secuencia del antígeno. Así, en el caso de una proteína nueva puede analizarse la secuencia por primera vez o en el caso de proteínas conocidas extraerse de un banco de datos. Solo es importante que la secuencia de aminoácidos de la proteína o de la proteína parcial esté determinada.

45 En una forma de realización preferida del procedimiento conforme a la invención (1) los fragmentos de proteína presentan una longitud mínima de 15 AA. Es preferido además que entre los fragmentos de proteína contiguos exista un solapamiento de 8 AA, preferiblemente de 11 AA. Además de esto los fragmentos de proteína sintéticos pueden estar prolongados en el extremo N terminal y/o en el C terminal con un máximo de 7 AA naturales o artificiales y/o un grupo protector. En el caso de estas prolongaciones de AA naturales o artificiales se trata de una secuencia no solapante.

50 Son grupos protectores adecuados a este respecto en el extremo N terminal de los fragmentos de proteína grupos alquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo acilo de 1 a 7 átomos de carbono, etc. Son grupos protectores preferidos para el extremo N terminal los grupos naftoilo, naftilacetilo, naftilpropionilo y benzoilo. Son grupos protectores adecuados para el extremo C terminal de los fragmentos de proteína grupos alcoxi y ariloxi de 1 a 10 átomos de carbono o de un grupo amino. Otros grupos protectores están descritos en Houben-Weyl (1974) editorial Georg Thieme, 4ª edición. La descripción de los grupos protectores en la nota bibliográfica citada es parte de la exposición.

60 Además es preferido que la concentración de los distintos fragmentos de proteína de la biblioteca de péptidos en la preparación de cultivo (concentración final) ascienda al menos a 1 ng/ml, preferiblemente a de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μ g/ml. Es especialmente preferida una concentración de aproximadamente 1 μ g/ml de preparación de cultivo.

65 Además de esto es preferido que la solución de incubación (es decir la preparación de cultivo) contenga adicionalmente uno o más compuestos con propiedades coestimuladoras como anticuerpos coestimuladores (por ejemplo anti-C28 o anti-CD49d) u otras moléculas con propiedades coestimuladoras (p.ej. CTLA4-Ig estimuladora).

Estos compuestos están contenidos en la preparación de cultivo preferiblemente en concentraciones finales de 0,1 a 10 µg/ml.

Una forma de realización especialmente preferida del procedimiento conforme a la invención (1) para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas comprende los siguientes pasos:

(a₁) determinar la secuencia de aminoácidos completa del antígeno, que es una proteína,

(a₂) subdividir la secuencia de aminoácidos completa en fragmentos de proteína con secuencias de aminoácidos parciales, presentando los fragmentos de proteína una longitud mínima de 9 (preferiblemente 15) AA, dado el caso una longitud máxima de 25 AA y solapándose los fragmentos de proteína colindantes o contiguos con su secuencia de aminoácidos parcial, y siendo preferido un solapamiento de 8 AA, en especial un solapamiento de 11 AA,

(b) sintetizar una biblioteca de péptidos que contenga los fragmentos de proteína definidos en (a₂), que dado el caso están prolongados en el extremo N terminal y/o en el C terminal con un máximo de 7 aminoácidos naturales o artificiales y/o con un grupo protector,

(c) incubar una suspensión que contiene linfocitos T CD8 y/o CD4 con todos los fragmentos de proteína de la biblioteca de péptidos en una preparación de cultivo única.

Es preferido un uso del procedimiento conforme a la invención para la identificación de mezclas estimuladoras o no estimuladoras de todos los fragmentos de proteína en una única preparación de cultivo, llegando a los siguientes pasos:

d) identificación (preferiblemente identificación por citometría de flujo) de

(i) al menos una citocina de célula T, inducida por el o los fragmentos de proteína y sintetizada en los linfocitos T, estando presentes aquí la o las citocinas intracelularmente o unidas a la membrana celular

y/o

(ii) de al menos un marcador de activación, inducido por el o los fragmentos de proteína y sintetizado en los linfocitos T, estando presentes aquí el o los marcadores de activación intracelularmente o en la membrana celular.

El procedimiento conforme a la invención (1) es adecuado también para determinar si en un antígeno están presentes determinantes antigénicos estimuladores de linfocitos T.

El procedimiento conforme a la invención es adecuado además para el diagnóstico, en especial para determinar si un mamífero, en especial un ser humano, ha respondido anteriormente con su sistema inmunitario contra una proteína específica y como de intensa ha sido esa respuesta.

Conforme a la forma de realización preferida (2) la invención es el procedimiento para la inmunoestimulación de linfocitos T de mamíferos, en especial de seres humanos, adecuado tanto para aplicaciones *in-vitro* como también *in-vivo*. Este procedimiento puede comprender además la expansión de los linfocitos T estimulados.

Las formas de realización anteriormente indicadas del procedimiento conforme a la invención pueden también estar configuradas de modo que varias bibliotecas de péptidos sintéticas distintas (de distintos antígenos) se utilicen juntas en una preparación de cultivo o en preparaciones de cultivo independientes.

Las suspensiones que contienen linfocitos T en el sentido de esta solicitud se caracterizan porque contienen células que pueden presentar péptidos unidos al MHC. Así, las células que presentan también pueden ser, además de las células que presentan antígeno, por ejemplo linfocitos T.

Es ventajoso en el procedimiento conforme a la invención que la identificación de al menos una citocina de célula T o marcador de activación se realice en el plano de células aisladas. De este modo es posible determinar exactamente el fenotipo de las células reaccionantes. Las citocinas y marcadores de superficie están descritos detalladamente en Abul K. ABBAS y col. (1997) Cellular and Molecular Immunology, Filadelfia, 3ª edición, ISBN 0-7216-4024-9.

Es conocido que en moléculas de MHC de clase I (MHC, Major Histocompatibility Complex, complejo principal de histocompatibilidad) los fragmentos de proteína que se unen presentan por regla general una longitud de 9 aminoácidos, mientras que los fragmentos de proteína que se unen a moléculas de MHC de clase II son algo más largos y fuertemente variables en su longitud.

Es ventajoso en los procedimientos conforme a la invención (1) y (2) que los fragmentos de proteína, a pesar del

corto tiempo de incubación de las moléculas de MHC que se encuentran en la superficie de las células, se absorben suficientemente para hacer posible una identificación inequívoca de una estimulación de células T tras por ejemplo seis horas.

5 En el procedimiento conforme a la invención la suspensión que contiene los linfocitos T procede de sangre completa, leucocitos periféricos (PWBC, Peripheric White Blood Cells), células esplénicas, células tímicas, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, de células de ganglios linfáticos, etc.

10 En el procedimiento conforme a la invención es especialmente ventajoso que no sea preciso un procesamiento de los linfocitos T. Así, los linfocitos no tienen que enriquecerse, además no es necesaria una eliminación o destrucción de otras células. Por ello el procedimiento conforme a la invención puede manipularse rutinariamente de modo sencillo.

15 Es preferido un procedimiento conforme a la invención para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas en el que la suspensión que contiene linfocitos T procede de pacientes que deben someterse a tratamiento, de otros donantes o de animales. Si la suspensión que contiene linfocitos T procede de un paciente, entonces con la identificación puede comprobarse por ejemplo contra que proteína de un virus se induce una respuesta de linfocitos T CD8 o CD4. La biblioteca de péptidos utilizada para la investigación de esta reactividad puede utilizarse entonces selectivamente para la estimulación de otros linfocitos T de este u otros
20 pacientes. Las células así inducidas y estimuladas para la proliferación pueden expandirse *in vivo* o *ex vivo* y a continuación retrasfundirse al paciente.

25 El procedimiento conforme a la invención puede utilizarse también en veterinaria. A este respecto son concebibles los más distintos tipos de animales y también constelaciones de pacientes animales y donantes como fuente de la suspensión que contiene linfocitos T.

30 Es ventajoso un procedimiento conforme a la invención para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas en el que los antígenos, que son proteínas, proceden de microorganismos, de macroorganismos, de células, cultivos celulares y/o tejidos de donantes o pacientes. Son microorganismos por ejemplo virus, bacterias, hongos, protistas, parásitos. En macroorganismos entran por ejemplo todos los eucariotas pluricelulares. Justamente esta fuente es importante para influir en alergias. Entre estos se encuentran animales y plantas. Pueden utilizarse células, cultivos celulares o también tejidos completos compuestos de una o varias capas o tipos de células.

35 Es preferido un procedimiento conforme a la invención para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas en el que la estimulación se determina mediante un citómetro de flujo. Es esencial a este respecto el principio de que los marcadores que se encuentran en la célula o sobre su superficie, como por ejemplo citocinas o marcadores de superficie, entren en contacto con un detector específico, por ejemplo un anticuerpo, estando el detector cargado con un colorante de fluorescencia. Tras la excitación de este colorante de
40 fluorescencia sobre las células enfocadas en una corriente de líquido por luz láser, el citómetro de flujo registra la luz dispersa y las señales de fluorescencia emitidas, lo que posibilita el análisis simultáneo o posterior de las células. Tales técnicas están detalladamente descritas en Howard M. SHAPIRO (1995) Practical Flow Citometry, Nueva York, 3ª edición, ISBN 0-471-30376-3. La detección de las citocinas intracelulares está descrita en L. J. PICKER y col. (1995) Blood, vol. 86, pág. 1408.

45 La ventaja de este procedimiento conforme a la invención para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas radica en que, en un tiempo muy breve y en comparación con el método habitual con muy poco coste, puede proporcionarse un reactivo para la inmunoestimulación de linfocitos T. A este respecto es además ventajoso que no tienen que identificarse epítomos estimuladores individuales.

50 En una preparación única (un tubo o 1 pocillo o 1 matraz, etc.) pueden estimularse los linfocitos T de un donante/paciente (CD8 y CD4) a la vez con todos los posibles determinantes antigénicos posibles de la proteína (o de las proteínas cuando se usan varias bibliotecas de péptidos) sin que estos deban ser conocidos en particular. P.ej. podrían incubarse los linfocitos T de un paciente tras un trasplante de médula ósea con células dendríticas con
55 HLA idéntico, incubadas previamente con una mezcla de péptidos semejante, y de este modo estos linfocitos T podrían estimularse con todos los epítomos adecuados para el tipo de HLA dado (es decir, los de unión) sin que estos epítomos deban ser conocidos o conocerse mediante el procedimiento. Solo es decisivo que estimulen linfocitos T y que pertenezcan a la o las proteínas seleccionadas. Estas células podrían reintegrarse a los pacientes en el marco de una inmunoterapia adoptiva.

60 Son preferidos como fuente de los linfocitos T estimuladores aquellos donantes (seres humanos o animales) que previamente hayan organizado una respuesta inmunológica primaria contra el antígeno o en los que se haya inducido una respuesta inmunitaria semejante contra el antígeno por exposición. Esto puede haber tenido lugar por ejemplo en el marco de una infección o también en el marco de una inmunización. También se da esta situación en
65 una respuesta inmunitaria.

Otra ventaja radica en que el tipo de MHC del donante no tiene que ser conocido. Otra ventaja radica en que simultáneamente y en la misma preparación puede examinarse la estimulación de linfocitos T CD8 y CD4.

Los linfocitos T estimulados conforme a la forma de realización (3) de la invención se obtienen preferiblemente por estimulación *in-vitro*. Los linfocitos estimulados son también adecuados para ser transfundidos a un paciente.

El medicamento conforme a la forma de realización (5) de la invención puede contener además de los aditivos y coadyuvantes habituales también otros compuestos inmunorreactivos como por ejemplo los compuestos con propiedades coestimuladoras anteriormente definidos. El medicamento puede contener también varias de las bibliotecas de péptidos anteriormente definidas.

La composición conforme a la forma de realización (7) de la invención puede ser una composición farmacéutica, es decir para el tratamiento *in-vivo* de seres humanos o animales, o una composición diagnóstica o un llamado kit, es decir fundamentalmente para aplicación *in-vitro*, estando la biblioteca de péptidos adaptada al antígeno correspondiente a estimular. En lo que respecta a otros componentes de la composición rige lo expuesto anteriormente en relación a la forma de realización (5).

La presente invención se ilustra más detalladamente con ayuda del siguiente ejemplo no limitante.

Ejemplo

Se prepararon células mononucleares provenientes de sangre periférica de dos pacientes obtenida por punción venosa. Los pacientes poseían anticuerpos contra el citomegalovirus humano (CMVH). Las células preparadas por método convencional se incubaron durante seis horas en condiciones optimizadas con bibliotecas de péptidos para la proteína de CMVH fosfoproteína de matriz inferior de 65 KD (PP65) y proteína inmediatamente temprana ("immediate-early") 1 (IE-1) de 55 KD. Esto se realiza conforme al procedimiento descrito por Kern y col., Eur. J. Immunol. 30:1676-1682 (2000) que presenta los siguientes pasos:

1. Resuspensión de PBMC ($2,5 \times 10^6$ /ml en RPMI 1640 con adición de glutamina 2 mM) conforme a preparación de Ficoll (protocolo estándar).
2. 400 μ l de esta suspensión se mezclaron en un recipiente de incubación (tubito estéril Falcon n° 2054, 5 ml) con 100 μ l de solución de péptido (que contiene 10 μ g de cada péptido individual en RPMI 1640 con adición de glutamina 2 mM).
3. Incubación a 37°C y atmósfera saturada de H₂O con 5% de CO₂ (incubador estándar)
4. Después de 2 horas se realizó la adición de 500 μ l de RPMI 1640 con adición de suero fetal bovino al 20% (v/v) y adicionalmente glutamina (2 mM) así como 10 μ g de brefeldina A (BFA, concentración final en la preparación 10 μ g/ml). La concentración final de suero fetal bovino en la preparación asciende al 10% (v/v). La concentración final de cada péptido individual asciende a 1 μ g/ml. La BFA sirve para retener las citocinas sintetizadas en las células, lo que es ventajoso para la detección de las citocinas intracelulares. El volumen final de la preparación asciende a 1 ml.
5. Tras otra incubación durante 4 h en las mismas condiciones (así pues una duración de incubación total de 6 h) se realizó una parada de la incubación por adición de solución tampón de PBS enfriada con hielo.
6. Siguió una centrifugación (8 min, 400 g), una decantación y el posterior procesamiento de las muestras conforme a un protocolo de trabajo estándar, incluyendo el desprendimiento de la pared del tubito mediante solución 2 mM de EDTA/PBS, fijación, permeabilización y coloración con anticuerpos monoclonales.
7. Análisis en citómetro de flujo (p.ej. un citómetro de flujo de fluorescencia de 4 colores del tipo FACS Calibur (Becton Dickinson)).

Las secuencias de IE-1 y pp65 están depositadas en el banco de datos SWISS-PROT, European Bioinformatics Institute, bajo los números P13202 (v. también SEC ID. n°:1) y P06725 (v. también SEC ID. n°:2). Las secuencias de ambas proteínas están descritas además en M.S. Chee, A.T. Bankier, S. Becks y col., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 154:125 – 169 (1990).

A este respecto la biblioteca de péptidos que representa la proteína inmediatamente temprana 1 de 55 KD estaba constituida por péptidos de 15 aminoácidos de longitud con respectivamente 9 solapamientos entre péptidos sucesivos (véase la Fig. 1), la biblioteca de péptidos que representa la fosfoproteína de matriz inferior de 65 KD por péptidos de 15 aminoácidos de longitud con respectivamente 11 solapamientos entre péptidos sucesivos (véase la Fig. 2).

La incubación con las bibliotecas de péptidos condujo a dos individuos distintos (columnas "I" y "II" en Fig. 3) para

la producción de IFN- γ en células T que se determinó por medición en citómetro de flujo sobre plano de célula individual (J. L. Picker y col., (1995) Blood, vol 86 pp 1408-1419) o no llevó a estimulación detectable alguna. El individuo I tenía una respuesta de linfocitos T CD8 contra IE-1 pero no contra pp65, mientras que el individuo II tenía una respuesta de linfocitos T CD8 contra ambas proteínas. La incubación con un péptido irrelevante no tenía este efecto (control).

PROTOCOLO DE SECUENCIAS

<110> Kern, Florian

<120> Procedimiento para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T con bibliotecas de péptidos sintéticas

<130> 010266wo/JH/ml

<140>

<141>

<160> 260

<170> PatetIn ver. 2.1

<210> 1

<211> 491

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: IE-1 de CMVH

<400> 1

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

Tyr Arg Asn Ile Glu Phe Phe Thr Lys Asn Ser Ala Phe Pro Lys Thr
 210 215 220
 Thr Asn Gly Cys Ser Gln Ala Met Ala Ala Leu Gln Asn Leu Pro Gln
 225 230 235 240
 Cys Ser Pro Asp Glu Ile Met Ala Tyr Ala Gln Lys Ile Phe Lys Ile
 245 250 255
 Leu Asp Glu Glu Arg Asp Lys Val Leu Thr His Ile Asp His Ile Phe
 260 265 270
 Met Asp Ile Leu Thr Thr Cys Val Glu Thr Met Cys Asn Glu Tyr Lys
 275 280 285
 Val Thr Ser Asp Ala Cys Met Met Thr Met Tyr Gly Gly Ile Ser Leu
 290 295 300
 Leu Ser Glu Phe Cys Arg Val Leu Cys Cys Tyr Val Leu Glu Glu Thr
 305 310 315 320
 Ser Val Met Leu Ala Lys Arg Pro Leu Ile Thr Lys Pro Glu Val Ile
 325 330 335
 Ser Val Met Lys Arg Arg Ile Glu Glu Ile Cys Met Lys Val Phe Ala
 340 345 350
 Gln Tyr Ile Leu Gly Ala Asp Pro Leu Arg Val Cys Ser Pro Ser Val
 355 360 365
 Asp Asp Leu Arg Ala Ile Ala Glu Glu Ser Asp Glu Glu Glu Ala Ile
 370 375 380
 Val Ala Tyr Thr Leu Ala Thr Ala Gly Val Ser Ser Ser Asp Ser Leu
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ala Thr Ile Pro Leu Ser Ser
 405 410 415
 Val Ile Val Ala Glu Asn Ser Asp Gln Glu Glu Ser Glu Gln Ser Asp
 420 425 430
 Glu Glu Glu Glu Glu Gly Ala Gln Glu Glu Arg Glu Asp Thr Val Ser
 435 440 445
 Val Lys Ser Glu Pro Val Ser Glu Ile Glu Glu Val Ala Pro Glu Glu
 450 455 460
 Glu Glu Asp Gly Ala Glu Glu Pro Thr Ala Ser Gly Gly Lys Ser Thr
 465 470 475 480
 His Pro Met Val Thr Arg Ser Lys Ala Asp Gln
 485 490

<210> 2
 <211> 561
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: pp65 de CMVH

<400> 2

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

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

Gly

<210> 3

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 3

Met Glu Ser Ser Ala Lys Arg Lys Met Asp Pro Asp Asn Pro Asp
 1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 4

Gln Thr Met Leu Arg Lys Glu Val Asn Ser Gln Leu Ser Leu Gly
5 1 5 10 15

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

15 <400> 5

Ser Asp Ser Leu Val Ser Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ala Thr
20 1 5 10 15

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

30 <400> 6

Val Ser Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ala Thr Ile Pro Leu Ser
35 1 5 10 15

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

45 <400> 7

Glu Ser Pro Val Pro Ala Thr Ile Pro Leu Ser Ser Val Ile Val
50 1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

60 <400> 8

Pro Ala Thr Ile Pro Leu Ser Ser Val Ile Val Ala Glu Asn Ser
65 1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

5 <400> 9

Pro Leu Ser Ser Val Ile Val Ala Glu Asn Ser Asp Gln Glu Glu
1 5 10 15

10 <210> 10
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

20 <400> 10

Val Ile Val Ala Glu Asn Ser Asp Gln Glu Glu Ser Glu Gln Ser
1 5 10 15

25 <210> 11
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

35 <400> 11

Glu Asn Ser Asp Gln Glu Glu Ser Glu Gln Ser Asp Glu Glu Glu
1 5 10 15

40 <210> 12
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

50 <400> 12

Gln Glu Glu Ser Glu Gln Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu Gly Ala
1 5 10 15

55 <210> 13
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

65 <400> 13

Glu Gln Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu Gly Ala Gln Glu Glu Arg
1 5 10 15

<210> 14
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 14
 10
Glu Glu Glu Glu Glu Gly Ala Gln Glu Glu Arg Glu Asp Thr Val
1 5 10 15
 15
 <210> 15
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 15
 25
Arg Lys Glu Val Asn Ser Gln Leu Sér Leu Gly Asp Pro Leu Phe
1 5 10 15
 30
 <210> 16
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 16
 40
Glu Gly Ala Gln Glu Glu Arg Glu Asp Thr Val Ser Val Lys Ser
1 5 10 15
 45
 <210> 17
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 17
 55
Asn Ser Gln Leu Ser Leu Gly Asp Pro Leu Phe Pro Glu Leu Ala
1 5 10 15
 60
 <210> 18
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 18

	Ser	Leu	Gly	Asp	Pro	Leu	Phe	Pro	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	Ser	Leu
	1				5					10					15

5 <210> 19
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 19

15

	Pro	Leu	Phe	Pro	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	Ser	Leu	Lys	Thr	Phe	Glu
	1				5					10					15

20 <210> 20
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 20

30

	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	Ser	Leu	Lys	Thr	Phe	Glu	Gln	Val	Thr	Glu
	1				5					10					15

35 <210> 21
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 21

45

	Glu	Ser	Leu	Lys	Thr	Phe	Glu	Gln	Val	Thr	Glu	Asp	Cys	Asn	Glu
	1				5					10					15

50 <210> 22
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 22

60

	Thr	Phe	Glu	Gln	Val	Thr	Glu	Asp	Cys	Asn	Glu	Asn	Pro	Glu	Lys
	1				5					10					15

65 <210> 23
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

5 <400> 23

Val Thr Glu Asp Cys Asn Glu Asn Pro Glu Lys Asp Val Leu Ala
 1 5 10 15

10 <210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

20 <400> 24

Cys Asn Glu Asn Pro Glu Lys Asp Val Leu Ala Glu Leu Val Lys
 1 5 10 15

25 <210> 25
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

35 <400> 25

Ala Lys Arg Lys Met Asp Pro Asp Asn Pro Asp Glu Gly Pro Ser
 1 5 10 15

40 <210> 26
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

50 <400> 26

Pro Glu Lys Asp Val Leu Ala Glu Leu Val Lys Gln Ile Lys Val
 1 5 10 15

55 <210> 27
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

65 <400> 27

Val Leu Ala Glu Leu Val Lys Gln Ile Lys Val Arg Val Asp Met
 1 5 10 15

	<210>	28	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH	
	<400>	28	
10			
	Leu	Val	Lys
	1		Gln
		Ile	Lys
		5	Val
			Arg
			Val
			Asp
			10
			Met
			Val
			Arg
			His
			Arg
			15
15	<210>	29	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH	
	<400>	29	
25			
	Ile	Lys	Val
	1		Arg
		Val	Asp
		5	Met
			Val
			Arg
			His
			10
			Arg
			Ile
			Lys
			Glu
			His
			15
30	<210>	30	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH	
	<400>	30	
40			
	Val	Asp	Met
	1		Val
		Arg	His
		5	Arg
			Ile
			Lys
			Glu
			10
			His
			Met
			Leu
			Lys
			Lys
			15
45	<210>	31	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
50	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH	
	<400>	31	
55			
	Arg	His	Arg
	1		Ile
		Lys	Glu
		5	His
			Met
			Leu
			10
			Lys
			Lys
			Tyr
			Thr
			Gln
			Thr
			15
60	<210>	32	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH	
65	<400>	32	

		Lys	Glu	His	Met	Leu	Lys	Lys	Tyr	Thr	Gln	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe
		1				5					10					15
5	<210>	33														
	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
10	<220>															
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
	<400>	33														
15		Leu	Lys	Lys	Tyr	Thr	Gln	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Thr	Gly	Ala	Phe
		1				5					10					15
	<210>	34														
20	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
25	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
	<400>	34														
30		Thr	Gln	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Thr	Gly	Ala	Phe	Asn	Met	Met	Gly
		1				5					10					15
	<210>	35														
	<211>	15														
35	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
40	<400>	35														
45		Glu	Lys	Phe	Thr	Gly	Ala	Phe	Asn	Met	Met	Gly	Gly	Cys	Leu	Gln
		1				5					10					15
	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
50	<220>															
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
	<400>	36														
55		Met	Asp	Pro	Asp	Asn	Pro	Asp	Glu	Gly	Pro	Ser	Ser	Lys	Val	Pro
		1				5					10					15
	<210>	37														
60	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
65	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														

<400> 37

Gly Ala Phe Asn Met Met Gly Gly Cys Leu Gln Asn Ala Leu Asp
 5 1 5 10 15

<210> 38
 <211> 15
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

15 <400> 38

Met Met Gly Gly Cys Leu Gln Asn Ala Leu Asp Ile Leu Asp Lys
 20 1 5 10 15

<210> 39
 <211> 15
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

30 <400> 39

Cys Leu Gln Asn Ala Leu Asp Ile Leu Asp Lys Val His Glu Pro
 35 1 5 10 15

<210> 40
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 40

45 **Ala Leu Asp Ile Leu Asp Lys Val His Glu Pro Phe Glu Glu Met**
 1 5 10 15

<210> 41
 50 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 41

60 **Leu Asp Lys Val His Glu Pro Phe Glu Glu Met Lys Cys Ile Gly**
 1 5 10 15

<210> 42
 <211> 15
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

5 <400> 42

His Glu Pro Phe Glu Glu Met Lys Cys Ile Gly Leu Thr Met Gln
 1 5 10 15

10 <210> 43
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

20 <400> 43

Glu Glu Met Lys Cys Ile Gly Leu Thr Met Gln Ser Met Tyr Glu
 1 5 10 15

25 <210> 44
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

35 <400> 44

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

40 <210> 45
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

50 <400> 45

Thr Met Gln Ser Met Tyr Glu Asn Tyr Ile Val Pro Glu Asp Lys
 1 5 10 15

55 <210> 46
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

65 <400> 46

Met Tyr Glu Asn Tyr Ile Val Pro Glu Asp Lys Arg Glu Met Trp
 1 5 10 15

<210> 47
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 47
 10
Asn Pro Asp Glu Gly Pro Ser Ser Lys Val Pro Arg Pro Glu Thr
1 5 10 15
 15
 <210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 48
 25
Tyr Ile Val Pro Glu Asp Lys Arg Glu Met Trp Met Ala Cys Ile
1 5 10 15
 30
 <210> 49
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 49
 40
Glu Asp Lys Arg Glu Met Trp Met Ala Cys Ile Lys Glu Leu His
1 5 10 15
 45
 <210> 50
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 50
 55
Glu Met Trp Met Ala Cys Ile Lys Glu Leu His Asp Val Ser Lys
1 5 10 15
 60
 <210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 51

Ala Cys Ile Lys Glu Leu His Asp Val Ser Lys Gly Ala Ala Asn
1 5 10 15

5

<210> 52
<211> 15
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

15 <400> 52

Glu Leu His Asp Val Ser Lys Gly Ala Ala Asn Lys Leu Gly Gly
1 5 10 15

20

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

30 <400> 53

Val Ser Lys Gly Ala Ala Asn Lys Leu Gly Gly Ala Leu Gln Ala
1 5 10 15

35

<210> 54
<211> 15
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 54

45 Ala Ala Asn Lys Leu Gly Gly Ala Leu Gln Ala Lys Ala Arg Ala
1 5 10 15

50

<210> 55
<211> 15
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 55

60 Leu Gly Gly Ala Leu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Lys Lys Asp Glu
1 5 10 15

65

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

5 <400> 56

Leu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Lys Lys Asp Glu Leu Arg Arg Lys
 1 5 10 15

10 <210> 57
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

20 <400> 57

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

25 <210> 58
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

35 <400> 58

Gly Pro Ser Ser Lys Val Pro Arg Pro Glu Thr Pro Val Thr Lys
 1 5 10 15

40 <210> 59
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

50 <400> 59

Lys Asp Glu Leu Arg Arg Lys Met Met Tyr Met Cys Tyr Arg Asn
 1 5 10 15

55 <210> 60
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

65 <400> 60

Arg Arg Lys Met Met Tyr Met Cys Tyr Arg Asn Ile Glu Phe Phe
 1 5 10 15

ES 2 317 894 T5

5 <210> 61
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 61

10 **Met Tyr Met Cys Tyr Arg Asn Ile Glu Phe Phe Thr Lys Asn Ser**
 1 5 10 15

15 <210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 62

25 **Tyr Arg Asn Ile Glu Phe Phe Thr Lys Asn Ser Ala Phe Pro Lys**
 1 5 10 15

30 <210> 63
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 63

40 **Glu Phe Phe Thr Lys Asn Ser Ala Phe Pro Lys Thr Thr Asn Gly**
 1 5 10 15

45 <210> 64
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 64

50 **Lys Asn Ser Ala Phe Pro Lys Thr Thr Asn Gly Cys Ser Gln Ala**
 1 5 10 15

55 <210> 65
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 65

Phe Pro Lys Thr Thr Asn Gly Cys Ser Gln Ala Met Ala Ala Leu
1 5 10 15

5 <210> 66
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 66

Thr Asn Gly Cys Ser Gln Ala Met Ala Ala Leu Gln Asn Leu Pro
1 5 10 15

20 <210> 67
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 67

Ser Gln Ala Met Ala Ala Leu Gln Asn Leu Pro Gln Cys Ser Pro
1 5 10 15

35 <210> 68
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 68

Ala Ala Leu Gln Asn Leu Pro Gln Cys Ser Pro Asp Glu Ile Met
1 5 10 15

50 <210> 69
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 69

Lys Val Pro Arg Pro Glu Thr Pro Val Thr Lys Ala Thr Thr Phe
1 5 10 15

60 <210> 70
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400>	70
-------	----

5 Asn Leu Pro Gln Cys Ser Pro Asp Glu Ile Met Ala Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

<210> 71

10 $\langle 211 \rangle$ 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
----	-------	---

<400> 71

20 Cys Ser Pro Asp Glu Ile Met Ala Tyr Ala Gln Lys Ile Phe Lys
1 5 10 15

<210> 72

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 72

35 Glu Ile Met Ala Tyr Ala Gln Lys Ile Phe Lys Ile Leu Asp Glu
 1 5 10 15

<210> 73

<211> 15

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

45 <400> 73

Tyr Ala Gln Lys Ile Phe Lys Ile Leu Asp Glu Glu Arg Asp Lys
1 5 10 15

50

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

55

<220>

1150

<400> 74

60

Ile Phe Lys Ile Leu Asp Glu Glu Arg Asp Lys Val Leu Thr His
1 5 10 15

65 <210> 75

<211>	15
-------	----

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

 <400> 75

 10 **Leu Asp Glu Glu Arg Asp Lys Val Leu Thr His Ile Asp His Ile**
 1 5 10 15

 <210> 76
 <211> 15
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

 <400> 76

 25 **Arg Asp Lys Val Leu Thr His Ile Asp His Ile Phe Met Asp Ile**
 1 5 10 15

 <210> 77
 <211> 15
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

 <400> 77

 40 **Leu Thr His Ile Asp His Ile Phe Met Asp Ile Leu Thr Thr Cys**
 1 5 10 15

 <210> 78
 <211> 15
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

 <400> 78

 55 **Asp His Ile Phe Met Asp Ile Leu Thr Thr Cys Val Glu Thr Met**
 1 5 10 15

 <210> 79
 <211> 15
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

 <400> 79

 65 **Met Asp Ile Leu Thr Thr Cys Val Glu Thr Met Cys Asn Glu Tyr**
 1 5 10 15

	<210>	80
	<211>	15
5	<212>	PRT
	<213>	Secuencia artificial
	<220>	
10	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
	<400>	80
15	Pro Glu Thr Pro Val Thr Lys Ala Thr Thr Phe Leu Gln Thr Met	1 5 10 15
	<210>	81
	<211>	15
20	<212>	PRT
	<213>	Secuencia artificial
	<220>	
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
25	<400>	81
30	Thr Thr Cys Val Glu Thr Met Cys Asn Glu Tyr Lys Val Thr Ser	1 5 10 15
	<210>	82
	<211>	15
35	<212>	PRT
	<213>	Secuencia artificial
	<220>	
40	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
	<400>	82
45	Glu Thr Met Cys Asn Glu Tyr Lys Val Thr Ser Asp Ala Cys Met	1 5 10 15
	<210>	83
	<211>	15
50	<212>	PRT
	<213>	Secuencia artificial
	<220>	
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
55	<400>	83
60	Asn Glu Tyr Lys Val Thr Ser Asp Ala Cys Met Met Thr Met Tyr	1 5 10 15
	<210>	84
	<211>	15
	<212>	PRT
65	<213>	Secuencia artificial
	<220>	

ES 2 317 894 T5

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 84

5 Val Thr Ser Asp Ala Cys Met Met Thr Met Tyr Gly Gly Ile Ser
1 5 10 15

<210> 85

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 85

20 Ala Cys Met Met Thr Met Tyr Gly Gly Ile Ser Leu Leu Ser Glu
1 5 10 15

<210> 86

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 86

35 Thr Met Tyr Gly Gly Ile Ser Leu Leu Ser Glu Phe Cys Arg Val
1 5 10 15

<210> 87

<211> 15

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 87

50 Gly Ile Ser Leu Leu Ser Glu Phe Cys Arg Val Leu Cys Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 88

60 Leu Ser Glu Phe Cys Arg Val Leu Cys Cys Tyr Val Leu Glu Glu
1 5 10 15

65 <210> 89

<211> 15

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
<400> 89

10 **Cys Arg Val Leu Cys Cys Tyr Val Leu Glu Glu Thr Ser Val Met**
1 5 10 15

<210> 90
<211> 15
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
<400> 90

25 **Cys Cys Tyr Val Leu Glu Glu Thr Ser Val Met Leu Ala Lys Arg**
1 5 10 15

<210> 91
<211> 15
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
<400> 91

40 **Val Thr Lys Ala Thr Thr Phe Leu Gln Thr Met Leu Arg Lys Glu**
1 5 10 15

<210> 92
<211> 15
45 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
<400> 92

55 **Leu Glu Glu Thr Ser Val Met Leu Ala Lys Arg Pro Leu Ile Thr**
1 5 10 15

<210> 93
<211> 15
60 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
65 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
<400> 93

65 **Ser Val Met Leu Ala Lys Arg Pro Leu Ile Thr Lys Pro Glu Val**
1 5 10 15

5 <210> 94
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 94

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

 20 <210> 95
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 95

 30 **Leu Ile Thr Lys Pro Glu Val Ile Ser Val Met Lys Arg Arg Ile**
 1 5 10 15

 35 <210> 96
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 96

 45 **Pro Glu Val Ile Ser Val Met Lys Arg Arg Ile Glu Glu Ile Cys**
 1 5 10 15

 50 <210> 97
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 97

 60 **Ser Val Met Lys Arg Arg Ile Glu Glu Ile Cys Met Lys Val Phe**
 1 5 10 15

 65 <210> 98
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 98

Arg Arg Ile Glu Glu Ile Cys Met Lys Val Phe Ala Gln Tyr Ile
 1 5 10 15

<210> 99
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 99

Glu Ile Cys Met Lys Val Phe Ala Gln Tyr Ile Leu Gly Ala Asp
 1 5 10 15

<210> 100
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 100

Lys Val Phe Ala Gln Tyr Ile Leu Gly Ala Asp Pro Leu Arg Val
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 101

Gln Tyr Ile Leu Gly Ala Asp Pro Leu Arg Val Cys Ser Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 102
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 102

Thr Thr Phe Leu Gln Thr Met Leu Arg Lys Glu Val Asn Ser Gln
 1 5 10 15

<210> 103
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

5 <400> 103

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

10 <210> 104
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

20 <400> 104

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

25 <210> 105
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

35 <400> 105

Ser Pro Ser Val Asp Asp Leu Arg Ala Ile Ala Glu Glu Ser Asp
1 5 10 15

40 <210> 106
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

50 <400> 106

Asp Asp Leu Arg Ala Ile Ala Glu Glu Ser Asp Glu Glu Glu Ala
1 5 10 15

55 <210> 107
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

65 <400> 107

Ala Ile Ala Glu Glu Ser Asp Glu Glu Glu Ala Ile Val Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 108
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 108
 10
 Glu Ser Asp Glu Glu Glu Ala Ile Val Ala Tyr Thr Leu Ala Thr
 1 5 10 15
 15
 <210> 109
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 109
 25
 Glu Glu Ala Ile Val Ala Tyr Thr Leu Ala Thr Ala Gly Val Ser
 1 5 10 15
 30
 <210> 110
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 110
 40
 Val Ala Tyr Thr Leu Ala Thr Ala Gly Val Ser Ser Ser Asp Ser
 1 5 10 15
 45
 <210> 111
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 111
 55
 Leu Ala Thr Ala Gly Val Ser Ser Ser Asp Ser Leu Val Ser Pro
 1 5 10 15
 60
 <210> 112
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
 <400> 112

		Gly	Val	Ser	Ser	Ser	Asp	Ser	Leu	Val	Ser	Pro	Pro	Glu	Ser	Pro
		1				5					10					15
5	<210>	113														
	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
10	<220>															
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
	<400>	113														
15		Glu	Glu	Arg	Glu	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Glu	Pro	Val	Ser
		1				5					10					15
	<210>	114														
20	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
25	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
	<400>	114														
30		Asp	Thr	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Glu	Pro	Val	Ser	Glu	Ile	Glu	Glu
		1				5					10					15
	<210>	115														
	<211>	15														
35	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
40	<400>	115														
45		Val	Lys	Ser	Glu	Pro	Val	Ser	Glu	Ile	Glu	Glu	Val	Ala	Pro	Glu
		1				5					10					15
	<210>	116														
	<211>	15														
	<212>	PRT														
50	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH														
55	<400>	116														
60		Pro	Val	Ser	Glu	Ile	Glu	Glu	Val	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp
		1				5					10					15
	<210>	117														
	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
65	<220>															

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 117

5

Ile Glu Glu Val Ala Pro Glu Glu Glu Glu Asp Gly Ala Glu Glu
1 5 10 15

<210> 118
10 <211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 118

20

Ala Pro Glu Glu Glu Glu Asp Gly Ala Glu Glu Pro Thr Ala Ser
1 5 10 15

<210> 119
<211> 15
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 119

35

Glu Glu Asp Gly Ala Glu Glu Pro Thr Ala Ser Gly Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 120
<211> 15
40 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 120

50

Ala Glu Glu Pro Thr Ala Ser Gly Gly Lys Ser Thr His Pro Met
1 5 10 15

<210> 121
<211> 15
55 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
60 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH

<400> 121

65

Thr Ala Ser Gly Gly Lys Ser Thr His Pro Met Val Thr Arg Ser
1 5 10 15

<210> 122
<211> 15

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de IE-1 de CMVH
<400> 122

10 **Gly Lys Ser Thr His Pro Met Val Thr Arg Ser Lys Ala Asp Gln**
1 5 10 15

<210> 123
<211> 15
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 123

25 **Met Glu Ser Arg Gly Arg Arg Cys Pro Glu Met Ile Ser Val Leu**
1 5 10 15

<210> 124
<211> 16
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 124

40 **His Glu Thr Arg Leu Leu Gln Thr Gly Ile His Val Arg Val Ser**
1 5 10 15

<210> 125
<211> 17
45 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 125

55 **Asp Asp Val Trp Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu Val**
1 5 10 15

<210> 126
<211> 16
60 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
65 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 126

70 **Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu Val Thr Thr Glu Arg**
1 5 10 15

	<210>	127	
	<211>	16	
5	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
10	<400>	127	
15	Asp	Ser	Asp
	1		Glu
			Glu
			5
			Leu
			Val
			Thr
			Thr
			Glu
			10
			Arg
			Lys
			Thr
			Pro
			Arg
			15
	<210>	128	
	<211>	16	
	<212>	PRT	
20	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
25	<400>	128	
30	Glu	Leu	Val
	1		Thr
			Thr
			5
			Glu
			Arg
			Lys
			Thr
			10
			Pro
			Arg
			Val
			Thr
			Gly
			Gly
			15
	<210>	129	
	<211>	16	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
40	<400>	129	
45	Thr	Glu	Arg
	1		Lys
			Thr
			5
			Pro
			Arg
			Val
			Thr
			10
			Gly
			Gly
			Gly
			Ala
			Met
			Ala
			15
50	<210>	130	
	<211>	16	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
	<400>	130	
60	Thr	Pro	Arg
	1		Val
			Thr
			5
			Gly
			Gly
			Gly
			Ala
			10
			Met
			Ala
			Gly
			Ala
			Ser
			Thr
			15
	<210>	131	
	<211>	16	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
65	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	

<400> 131

5 Thr Gly Gly Gly Ala Met Ala Gly Ala Ser Thr Ser Ala Gly Arg
1 5 10 15

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

15 <400> 132

Ala Met Ala Gly Ala Ser Thr Ser Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser
1 5 10 15

20 <210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

30 <400> 133

Ala Ser Thr Ser Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala
1 5 10 15

35 <210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 134

45 Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala Cys Thr
1 5 10 15

50 <210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 135

60 Leu Leu Gln Thr Gly Ile His Val Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu
1 5 10 15

65 <210> 136
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

5 <400> 136

Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala Cys Thr Ser Gly Val Met
 1 5 10 15

10 <210> 137
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

20 <400> 137

Ser Ser Ala Thr Ala Cys Thr Ser Gly Val Met Thr Arg Gly Arg
 1 5 10 15

25 <210> 138
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

35 <400> 138

Gly Ile His Val Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val Ser
 1 5 10 15

40 <210> 139
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

50 <400> 139

Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val Ser Gln Tyr Thr Pro
 1 5 10 15

55 <210> 140
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

65 <400> 140

Pro Ser Leu Ile Leu Val Ser Gln Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Pro
 1 5 10 15

ES 2 317 894 T5

<210> 141
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 141
 10
Leu Val Ser Gln Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Pro Cys His Arg Gly
 1 5 10 15
 15
 <210> 142
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 142
 25
Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln Leu
 1 5 10 15
 30
 <210> 143
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 143
 40
Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln Leu Gln Val Gln His
 1 5 10 15
 45
 <210> 144
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 144
 55
His Arg Gly Asp Asn Gln Leu Gln Val Gln His Thr Tyr Phe Thr
 1 5 10 15
 60
 <210> 145
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

	<400>	145	
5	Asn 1	Gln 5	Val 15
		Gln 10	His 15
		Thr 10	Tyr 15
		Phe 10	Thr 15
		Gly 10	Ser 15
		Glu 10	Val 15
	<210>	146	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
15	<400>	146	
	Gly 1	Arg 5	Arg 15
		Cys 10	Pro 15
		Glu 10	Met 15
		Ile 10	Ser 15
		Val 10	Leu 15
		Gly 10	Pro 15
		Ile 10	Ser 15
20	<210>	147	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
	<400>	147	
30	Val 1	Gln 5	His 15
		Thr 10	Tyr 15
		Phe 10	Thr 15
		Gly 10	Ser 15
		Glu 10	Val 15
		Glu 10	Asn 15
		Val 10	Ser 15
35	<210>	148	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
	<400>	148	
45	Tyr 1	Phe 5	Thr 15
		Gly 10	Ser 15
		Glu 10	Val 15
		Glu 10	Asn 15
		Val 10	Ser 15
		Val 10	Asn 15
		Val 10	His 15
50	<210>	149	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
55	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH	
	<400>	149	
60	Ser 1	Glu 5	Val 15
		Glu 10	Asn 15
		Val 10	Ser 15
		Val 10	Asn 15
		Val 10	His 15
		Asn 10	Pro 15
		Thr 10	Gly 15
	<210>	150	
	<211>	15	
65	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

5 <400> 150

Asn Val Ser Val Asn Val His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys
 1 5 10 15

10 <210> 151
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

20 <400> 151

Asn Val His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln Glu
 1 5 10 15

25 <210> 152
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

35 <400> 152

Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln Glu Pro Met Ser Ile
 1 5 10 15

40 <210> 153
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

50 <400> 153

Ser Ile Cys Pro Ser Gln Glu Pro Met Ser Ile Tyr Val Tyr Ala
 1 5 10 15

55 <210> 154
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

65 <400> 154

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

<210> 155
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 155
 10
 Met Ser Ile Tyr Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile
 1 5 10 15
 15
 <210> 156
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 156
 25
 Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn
 1 5 10 15
 30
 <210> 157
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 157
 40
 Pro Glu Met Ile Ser Val Leu Gly Pro Ile Ser Gly His Val Leu
 1 5 10 15
 45
 <210> 158
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 158
 55
 Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr
 1 5 10 15
 60
 <210> 159
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 65
 <400> 159

Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr Pro Ser Ala Ala
1 5 10 15

5 <210> 160
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 160

Ser Ile Asn Val His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys His
1 5 10 15

20 <210> 161
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 161

His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys His Arg His Leu Pro
1 5 10 15

35 <210> 162
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 162

Ser Ala Ala Glu Arg Lys His Arg His Leu Pro Val Ala Asp Ala
1 5 10 15

45 <210> 163
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 163

Arg Lys His Arg His Leu Pro Val Ala Asp Ala Val Ile His Ala
1 5 10 15

60 <210> 164
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 164

His Leu Pro Val Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys Gln
 1 5 10 15

5

<210> 165
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

15

<400> 165

Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys Gln Met Trp Gln Ala
 1 5 10 15

20

<210> 166
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

30

<400> 166

Ile His Ala Ser Gly Lys Gln Met Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val
 1 5 10 15

35

<210> 167
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

45

<400> 167

Gly Lys Gln Met Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala
 1 5 10 15

50

<210> 168
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

60

<400> 168

Ser Val Leu Gly Pro Ile Ser Gly His Val Leu Lys Ala Val Phe
 1 5 10 15

65

<210> 169
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

5 <400> 169

Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg Gln
1 5 10 15

10 <210> 170
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

20 <400> 170

Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg Gln Gln Asn Gln Trp
1 5 10 15

25 <210> 171
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

35 <400> 171

Gly Leu Ala Trp Thr Arg Gln Gln Asn Gln Trp Lys Glu Pro Asp
1 5 10 15

40 <210> 172
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

50 <400> 172

Thr Arg Gln Gln Asn Gln Trp Lys Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

55 <210> 173
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

65 <400> 173

Asn Gln Trp Lys Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

5 <210> 174
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 174
 10 Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe Val Phe Pro Thr Lys
 1 5 10 15
 15 <210> 175
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 175
 25 Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe Val Phe Pro Thr Lys Asp Val Ala Leu
 1 5 10 15
 30 <210> 176
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 176
 40 Ala Phe Val Phe Pro Thr Lys Asp Val Ala Leu Arg His Val Val
 1 5 10 15
 45 <210> 177
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 177
 55 Pro Thr Lys Asp Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His Glu
 1 5 10 15
 60 <210> 178
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 65 <400> 178

	Val	Ala	Leu	Arg	His	Val	Val	Cys	Ala	His	Glu	Leu	Val	Cys	Ser
	1				5					10					15

5 <210> 179
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 179

15	Pro	Ile	Ser	Gly	His	Val	Leu	Lys	Ala	Val	Phe	Ser	Arg	Gly	Asp
	1				5					10					15

20 <210> 180
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 180

30	His	Val	Val	Cys	Ala	His	Glu	Leu	Val	Cys	Ser	Met	Glu	Asn	Thr
	1				5					10					15

35 <210> 181
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 181

45	Ala	His	Glu	Leu	Val	Cys	Ser	Met	Glu	Asn	Thr	Arg	Ala	Thr	Lys
	1				5					10					15

50 <210> 182
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 182

60	Val	Cys	Ser	Met	Glu	Asn	Thr	Arg	Ala	Thr	Lys	Met	Gln	Val	Ile
	1				5					10					15

65 <210> 183
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 183

5 Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val Ile Gly Asp Gln Tyr
 1 5 10 15

<210> 184

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

15	<223>	Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
----	-------	---

<400> 184

20 Ala Thr Lys Met Gln Val Ile Gly Asp Gln Tyr Val Lys Val Tyr
1 5 10 15

<210> 185

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400>	185
-------	-----

[illegible]

<210> 186

<211> 15

<212> PRT

40	<213>	Secuencia artificial
----	-------	----------------------

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

45 <400> 186

Asp Gln Tyr Val Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp Val
1 5 10 15

50

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

55

<220>

220 DCS

<400> 187

100 101

Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp Val Pro Ser Gly Lys
1 5 10 15

65 <210> 188

$\langle 211 \rangle$	15
-----------------------	----

ES 2 317 894 T5

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

 <400> 188

 10 **Glu Ser Phe Cys Glu Asp Val Pro Ser Gly Lys Leu Phe Met His**
 1 5 10 15

 <210> 189
 <211> 15
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

 <400> 189

 25 **Glu Asp Val Pro Ser Gly Lys Leu Phe Met His Val Thr Leu Gly**
 1 5 10 15

 <210> 190
 <211> 15
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

 <400> 190

 40 **His Val Leu Lys Ala Val Phe Ser Arg Gly Asp Thr Pro Val Leu**
 1 5 10 15

 <210> 191
 <211> 16
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

 <400> 191

 55 **Ser Gly Lys Leu Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val Glu**
 1 5 10 15

 <210> 192
 <211> 15
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 65 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

 <400> 192

 70 **Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val Glu Glu Asp Leu Thr**
 1 5 10 15

5 <210> 193
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 193

 15 Thr Leu Gly Ser Asp Val Glu Glu Asp Leu Thr Met Thr Arg Asn
 1 5 10 15

 20 <210> 194
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 25 <400> 194

 30 Asp Val Glu Glu Asp Leu Thr Met Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe
 1 5 10 15

 35 <210> 195
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 40 <400> 195

 45 Asp Leu Thr Met Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro His
 1 5 10 15

 50 <210> 196
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 55 <400> 196

 60 Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro His Glu Arg Asn Gly
 1 5 10 15

 65 <210> 197
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 197

Gln Pro Phe Met Arg Pro His Glu Arg Asn Gly Phe Thr Val Leu
1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

15 <400> 198

Arg Pro His Glu Arg Asn Gly Phe Thr Val Leu Cys Pro Lys Asn
1 5 10 15

20

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 199

30

Arg Asn Gly Phe Thr Val Leu Cys Pro Lys Asn Met Ile Ile Lys
1 5 10 15

35 <210> 200

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 200

45 Thr Val Leu Cys Pro Lys Asn Met Ile Ile Lys Pro Gly Lys Ile
1 5 10 15

<210> 201

50 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 201

60 Ala Val Phe Ser Arg Gly Asp Thr Pro Val Leu Pro His Glu Thr
1 5 10 15

<210> 202

$\langle 211 \rangle$	16
-----------------------	----

65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

5 <400> 202

Ile Ile Lys Pro Gly Lys Ile Ser His Ile Met Leu Asp Val Ala
 1 5 10 15

10

<210> 203
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

20 <400> 203

Ile Ile Lys Pro Gly Lys Ile Ser His Ile Met Leu Asp Val Ala
 1 5 10 15

25

<210> 204
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

35 <400> 204

Gly Lys Ile Ser His Ile Met Leu Asp Val Ala Phe Thr Ser His
 1 5 10 15

40

<210> 205
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

50 <400> 205

His Ile Met Leu Asp Val Ala Phe Thr Ser His Glu His Phe Gly
 1 5 10 15

55

<210> 206
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

65 <400> 206

Asp Val Ala Phe Thr Ser His Glu His Phe Gly Leu Leu Cys Pro
 1 5 10 15

5 <210> 207
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 207

10 **Thr Ser His Glu His Phe Gly Leu Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro**
 1 5 10 15

15 <210> 208
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 208

25 **His Phe Gly Leu Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro Gly Leu Ser Ile**
 1 5 10 15

30 <210> 209
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 209

40 **Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro Gly Leu Ser Ile Ser Gly Asn Leu**
 1 5 10 15

45 <210> 210
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 210

50 **Ser Ile Pro Gly Leu Ser Ile Ser Gly Asn Leu Leu Met Asn Gly**
 1 5 10 15

55 <210> 211
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 211

60 <210> 211
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 211

	Leu	Ser	Ile	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Met	Asn	Gly	Gln	Gln	Ile	Phe
	1				5					10					15

5 <210> 212
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 212

	Arg	Gly	Asp	Thr	Pro	Val	Leu	Pro	His	Glu	Thr	Arg	Leu	Leu	Gln
	1				5					10					15

20 <210> 213
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 213

	Gly	Asn	Leu	Leu	Met	Asn	Gly	Gln	Gln	Ile	Phe	Leu	Glu	Val	Gln
	1				5					10					15

35 <210> 214
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 214

	Met	Asn	Gly	Gln	Gln	Ile	Phe	Leu	Glu	Val	Gln	Ala	Ile	Arg	Glu
	1				5					10					15

50 <210> 215
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 215

	Gln	Ile	Phe	Leu	Glu	Val	Gln	Ala	Ile	Arg	Glu	Thr	Val	Glu	Leu
	1				5					10					15

60 <210> 216
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 216

5

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

<210> 217

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 217

20

Ile Arg Glu Thr Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala
1 5 10 15

<210> 218

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 218

35

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

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

45 <400> 219

50

Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp Ile Asp Leu
1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 220

60

Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg
1 5 10 15

65 <210> 221

<211> 15

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 221

10 Phe Phe Phe Asp Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 222
<211> 15
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 222

25 Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr Ser Glu His Pro
1 5 10 15

<210> 223
<211> 15
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 223

40 Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu Gln Thr Gly Ile His
1 5 10 15

<210> 224
<211> 16
45 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 224

55 Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr Ser Glu His Pro Thr Phe Thr Ser
1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
60 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
65 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
<400> 225

Pro Gln Tyr Ser Glu His Pro Thr Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile
1 5 10 15

5 <210> 226
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 226

 15 Glu His Pro Thr Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu
 1 5 10 15

 20 <210> 227
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 227

 30 Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu Glu Tyr Arg His
 1 5 10 15

 35 <210> 228
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 228

 45 Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu Glu Tyr Arg His Thr Trp Asp Arg
 1 5 10 15

 50 <210> 229
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 229

 60 Gly Lys Leu Glu Tyr Arg His Thr Trp Asp Arg His Asp Glu Gly
 1 5 10 15

 65 <210> 230
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 230

5 Tyr Arg His Thr Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

15 <400> 231

Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly Asp Asp Asp Val
1 5 10 15

20 <210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

30 <400> 232

Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly Asp Asp Asp Val Trp Thr Ser Gly
1 5 10 15

35 <210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 233

45 Ala Gln Gly Asp Asp Asp Val Trp Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp
1 5 10 15

50 <210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 234

60 Ala Cys Thr Ser Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Ala Glu
1 5 10 15

65 <210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

5 <400> 235

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

10 <210> 236
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

20 <400> 236

Arg Gly Arg Leu Lys Ala Glu Ser Thr Val Ala Pro Glu Glu Asp
 1 5 10 15

25 <210> 237
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 237

35 Lys Ala Glu Ser Thr Val Ala Pro Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp
 1 5 10 15

40 <210> 238
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 238

50 Thr Val Ala Pro Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu
 1 5 10 15

55 <210> 239
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 239

Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Ile His Asn Pro
 1 5 10 15

65

<210> 240
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 240
 10
Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Ile His Asn Pro Ala Val Phe Thr
1 5 10 15
 15
 <210> 241
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 241
 25
Asp Asn Glu Ile His Asn Pro Ala Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp
1 5 10 15
 <210> 242
 30
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 242
 40
His Asn Pro Ala Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly Ile
1 5 10 15
 <210> 243
 <211> 15
 45
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 50
 <400> 243
 55
Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn
1 5 10 15
 <210> 244
 <211> 15
 <212> PRT
 60
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 65
 <400> 244

	Pro	Pro	Trp	Gln	Ala	Gly	Ile	Leu	Ala	Arg	Asn	Leu	Val	Pro	Met
	1				5					10					15

5 <210> 245
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 245

15	Ala	Gly	Ile	Leu	Ala	Arg	Asn	Leu	Val	Pro	Met	Val	Ala	Thr	Val
	1				5					10					15

20 <210> 246
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 246

30	Ala	Arg	Asn	Leu	Val	Pro	Met	Val	Ala	Thr	Val	Gln	Gly	Gln	Asn
	1				5					10					15

35 <210> 247
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 247

45	Val	Pro	Met	Val	Ala	Thr	Val	Gln	Gly	Gln	Asn	Leu	Lys	Tyr	Gln
	1				5					10					15

50 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 248

55	Ala	Thr	Val	Gln	Gly	Gln	Asn	Leu	Lys	Tyr	Gln	Glu	Phe	Phe	Trp
	1				5					10					15

60 <210> 249
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 249

5 Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Glu Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp
1 5 10 15

<210> 250
<211> 15
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

15 <400> 250

Lys Tyr Gln Glu Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile
1 5 10 15

20 <210> 251
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

30 <400> 251

Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile Phe Ala Glu Leu
1 5 10 15

35 <210> 252
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 252

45 Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile Phe Ala Glu Leu Glu Gly Val Trp
1 5 10 15

50 <210> 253
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

<400> 253

60 Tyr Arg Ile Phe Ala Glu Leu Glu Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala
1 5 10 15

<210> 254
<211> 15
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

5 <400> 254

Ala Glu Leu Glu Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg
 1 5 10 15

10 <210> 255
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

20 <400> 255

Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg Arg Arg His Arg
 1 5 10 15

25 <210> 256
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

35 <400> 256

Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg Arg Arg His Arg Gln Asp Ala Leu
 1 5 10 15

40 <210> 257
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

50 <400> 257

Pro Lys Arg Arg Arg His Arg Gln Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys
 1 5 10 15

55 <210> 258
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH

65 <400> 258

Arg His Arg Gln Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr
 1 5 10 15

<210> 259
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 259
 10
Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr Pro Lys Lys His
1 5 10 15
 15
 <210> 260
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: fragmento de pp65 de CMVH
 <400> 260
 25
Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr Pro Lys Lys His Arg Gly
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la estimulación específica de antígeno de linfocitos T CD8 y/o CD4 con bibliotecas de péptidos sintéticas *in vitro* que es adecuado para comprobar una respuesta inmunitaria de células T o para la preparación de una composición de linfocitos T CD8 y/o CD4 para el tratamiento *in-vivo* de seres humanos y animales y que comprende los siguientes pasos:
 - (a) subdividir la secuencia de aminoácidos de la proteína completa en fragmentos de proteína con secuencias de aminoácidos parciales, presentando los fragmentos de proteína una longitud mínima de 9 restos de aminoácidos (AA) y una longitud máxima de 25 AA y solapándose los fragmentos de proteína colindantes o contiguos con su secuencia de aminoácidos parcial,
 - (b) sintetizar una biblioteca de péptidos que contenga los fragmentos de proteína definidos en (a) y
 - (c) incubar una suspensión con los linfocitos T CD8 y/o CD4 a estimular con todos los fragmentos de proteína de la biblioteca de péptidos en una preparación de cultivo única.
2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que entre los fragmentos de proteína contiguos existe un solapamiento de 8 AA, preferiblemente de 11 AA.
3. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 y 2, en el que los fragmentos de proteína sintéticos están prolongados en el extremo N terminal y/o en el C terminal con un máximo de 7 AA naturales o artificiales y/o un grupo protector.
4. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración de los distintos fragmentos de proteína de la biblioteca de péptidos asciende en la preparación de cultivo al menos a 1 ng/ml, preferiblemente a 0,1 a 10 µg/ml.
5. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en el que a la solución de incubación se le añaden uno o más compuestos con propiedades coestimuladoras seleccionados entre los anticuerpos coestimuladores, como anti-C28 y anti-CD49d, y CTLA4-Ig.
6. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en el procedimiento antes del paso (a) se determina la secuencia de aminoácidos completa de la proteína completa.
7. Procedimiento para la identificación de mezclas estimuladoras o no estimuladoras de todos los fragmentos de proteína en una única preparación de cultivo, comprendiendo el procedimiento tras los pasos (a) a (c) de la reivindicación 1 además los siguientes pasos:
 - (d) identificación, preferiblemente identificación por citometría de flujo, de
 - (i) al menos una citocina de células T inducida mediante el o los fragmentos de proteína y sintetizada en los linfocitos T y que está presente intracelularmente o unida a la membrana celular
 - y/o
 - (ii) de al menos un marcador de activación inducido por el o los fragmentos de proteína y sintetizado en los linfocitos T y que está presente intracelularmente o unido a la membrana celular.
8. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, que es adecuado para determinar si hay determinantes antigénicos estimuladores de linfocitos T presentes en un antígeno.
9. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, que es adecuado para la inmunoestimulación *in-vitro* de linfocitos T de mamíferos, en especial de seres humanos.
10. Procedimiento conforme a la reivindicación 9 que además comprende la expansión de los linfocitos T estimulados.
11. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, que es adecuado para la detección de una respuesta inmunitaria de células T, concretamente para comprobar si un mamífero, en especial un ser humano, ha respondido previamente contra al menos un fragmento de proteína de la proteína completa del paso (a) de la reivindicación 1 con su sistema inmunitario y qué intensidad tiene esta respuesta.
12. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende los usos de varias bibliotecas de péptidos sintéticas distintas, realizándose la incubación de las bibliotecas de péptidos con la suspensión de los linfocitos T CD8 y/o CD4 conjuntamente en una preparación de cultivo o en preparaciones de

cultivo independientes.

13. Composición de linfocitos T CD8 y CD4 estimulados que se pueda obtener conforme a la reivindicación 9 o 10.

5 14. Composición de linfocitos T CD8 y CD4 estimulados conforme a la reivindicación 13 que es adecuada para trasfundirse a un paciente.

10 15. Uso de las mezclas estimuladoras identificadas en la reivindicación 7 que contienen los fragmentos de proteína con secuencias de AA parciales de la secuencia de AA completa de la proteína completa, presentando los fragmentos de proteína una longitud mínima de 9 restos de aminoácidos (AA) y una longitud máxima de 25 AA y solapándose los fragmentos de proteína colindantes o contiguos con sus secuencias de aminoácidos parciales, para la preparación de un medicamento para la estimulación de linfocitos T CD8 y CD4 dirigidos contra la proteína completa anteriormente indicada para la inmunoterapia específica de antígeno en infecciones víricas y alergias.

15 16. Uso de la composición de linfocitos T CD8 y CD4 que puede obtenerse conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9 para la preparación de un medicamento para la inmunoterapia específica de antígeno en infecciones víricas y alergias, incluida la inmunoterapia adoptiva.

20 17. Composición para la inmunoestimulación *in-vitro* de linfocitos T de mamíferos, que comprende las mezclas estimuladoras identificadas en la reivindicación 7 que contienen los fragmentos de proteína con secuencias de AA parciales de la secuencia de AA completa de la proteína completa, presentando los fragmentos de proteína una longitud mínima de 9 restos de aminoácidos (AA) y una longitud máxima de 25 AA y solapándose los fragmentos de proteína colindantes o contiguos con su secuencia de aminoácidos parcial.

Fig. 1

1. MESSAKRKMDPDNPD	41. EDKREMMWMAKIKELH	81. SVMLAKRPLITKPEV
2. AKRKMDPDNPDEGPS	42. EMWMAKIKELHDVSK	82. AKRPLITKPEVISVM
3. MDPDNPDDEGPSSKVP	43. AKIKELHDVSKGAAN	83. LITKPEVISVMKRRI
4. NPDEGPSSKVPRPET	44. ELHDVSKGAANKLGG	84. PEVISVMKRRIEEIC
5. GPSSKVPRPETPVTK	45. VSKGAANKLGGALQA	85. SVMKRRIEEICMKVF
6. KVPRPETPVTKATTF	46. AANKLGGALQAKARA	86. RRIEEICMKVFAQYI
7. PETPVTKATTFLOTM	47. LGGALQAKARAKKDE	87. EICMKVFAQYILGAD
8. VTKATTFLOTMLRKE	48. LQAKARAKKDELRRK	88. KVFAQYILGADPLRV
9. TTFLQTMLRKEVNSQ	49. ARAKKDELRRKMMYM	89. QYILGADPLRVCS
10. QTMLRKEVNSQLSLG	50. KDELRRKMMYMCYRN	90. GADPLRVCSPSVDDL
11. RKEVNSQLSLGDPLF	51. RRMYYMCYRNIEFF	91. LRVCSPSVDDLRAIA
12. NSQLSLGDPLFPPELA	52. MYMCYRNIEFFTKNS	92. SPSVDDLRAIAEESD
13. SLGDPLFPPELAEESL	53. YRNIEFFTKNSAFPK	93. DDLRAIAEESDEEEA
14. PLFPPELAEESLKTFE	54. EFFTNSAFPKTTNG	94. AIAEESDEEEAIVAY
15. ELAEESLKTFEQVTE	55. KNSAFPKTTNGCSQA	95. ESDEEEAIVAYTLAT
16. ESLKTFEQVTEDCNE	56. FPKTTNGCSQAMAAL	96. EEAIVAYTLATAGVS
17. TFEQVTEDCNENPEK	57. TNGCSQAMAALQNL	97. VAYTLATAGVSSSDS
18. VTEDCNENPEKDVLA	58. SQAMAALQNLQPCSP	98. LATAGVSSSDSLVSP
19. CNENPEKDVLAELVK	59. AALQNLQPCSPDEIM	99. GVSSSDSLVSPPEP
20. PEKDVLAELVKQIKV	60. NLPQPCSPDEIMAYAQ	100. SDSLVSPPEPVPAT
21. VLAELVKQIKVRVDM	61. CSPDEIMAYAQKIFK	101. VSPPEPVPATIPLS
22. LVKQIKVRVDMVRHR	62. EIMAYAQKIFKILDE	102. ESPVPATIPLSVIV
23. IKVRVDMVRHRIKEH	63. YAQKIFKILDEERDK	103. PATIPLSVIVAENS
24. VDMVRHRIKEHMLKK	64. IFKILDEERDKVLTH	104. PLSSVIVAENSQEE
25. RHRIKEHMLKKYTQT	65. LDEERDKVLTHIDHI	105. VIVAENSQEESEQS
26. KEHMLKKYTQTEEF	66. RDKVLTHIDHIFMDI	106. ENSQEESEQSDEEE
27. LKKYTQTEEFKGAF	67. LTHIDHIFMDILTTC	107. QEESEQSDEEEEGA
28. QTTEEFKGAFNMMG	68. DHIFMDILTTCVETM	108. EQSDEEEEGAQEER
29. EKFTGAFNMMGGCLQ	69. MDILTTCVETMCNEY	109. EEEEGAQEEREDTV
30. GAFNMMGGCLQNALD	70. TTCVETMCNEYKVTS	110. EGAQEEREDTVSVKS
31. MMGGCLQNALDILDK	71. ETMCNEYKVTSDACM	111. EEREDTVSVKSEPV
32. CLQNALDILDKVHEP	72. NEYKVTSDACMMTY	112. DTVSVKSEPVSEIEE
33. ALDILDKVHEPFEE	73. VTSDACMMTYGGIS	113. VKSEPVSEIEEVAPE
34. LDKVHEPFEEEMKCIG	74. ACMMTYGGISLLSE	114. PVSEIEEVAPEEEED
35. HEPFEEEMKCIGLTMO	75. TMYGGISLLSEFCRV	115. IEEVAPEEEEDGAEE
36. EEMKCIGLTMQSMYE	76. GISLLSEFCRVLCY	116. APEEEEDGAEEPTAS
37. CIGLTMQSMYENYIV	77. LSEFCRVLCYVLEE	117. EEDGAEEPTASGGKS
38. TMQSMYENYIVPEDK	78. CRVLCYVLEETSVM	118. AEEPTASGGKSTHPM
39. MYENYIVPEDKREMW	79. CCYVLEETSVMIAKR	119. TASGGKSTHPMVTRS
40. YIVPEDKREMMWMAK	80. LEETSVMIAKRPLIT	120. GKSTHPMVTRSKADQ

Fig. 2

1. MESRGRRCPEMISVL	54. ATKMQVIGDQYVKVY	107. AMAGASTSAGRKRKS
2. GRRCPMISVLGPIS	55. QVIGDQYVKVYLESF	108. ASTSAGRKRKSASSA
3. PEMISVLGPISGHVL	56. DQYVKVYLESFCEDV	109. AGRKRKSASSATACT
4. SVLGPISGHVLKAVF	57. KVYLESFCEDVPSGK	110. RKSASSATACTSGVM
5. PISGHVLKAVFSRGD	58. ESFCEDVPSGKLFMH	111. SSATACTSGVMTRGR
6. HVLKAVFSRGDTPVL	59. EDVPSGKLFMHVTLG	112. ACTSGVMTRGRLKAE
7. AVFSRGDTPVLPKET	60. SGKLFMHVTLGSDVE	113. GVMTRGRLKAESTVA
8. RGDTPVLPKETRLQL	61. FMHVTLGSDVEEDLT	114. RGRLKAESTVAPEED
9. PVLPHETRLQLTGII	62. TLGSDVEEDLTMTNR	115. KAESTVAPEEDTDED
10. HETRLQLTGIIHVRVS	63. DVEEDLTMTNRNPQPF	116. TVAPEEDTDESDNE
11. LLQTGIIHVRVSQPSL	64. DLTMTNRNPQPFMRPH	117. EEDTDESDNEIHNPT
12. GIHVRVSQPSLILVS	65. TRNPQPFMRPHERNG	118. DEDSDNEIHNPAVFT
13. RVSQPSLILVSQYTP	66. QPFMRPHERNGFTVL	119. DNEIHNPAVFTWPPW
14. PSLILVSQYTPDSTP	67. RPHERNGFTVLCPKN	120. HNPVFTWPPWQAGI
15. LVSQYTPDSTPCHRG	68. RNGFTVLCPKNMIIK	121. VFTWPPWQAGILARN
16. YTPDSTPCHRGDNQL	69. TVLCPKNMIIKPGKI	122. PPWQAGILARNLVP
17. STPCHRGDNQLQVQH	70. PKNMIIKPGKISHIM	123. AGILARNLVPMTATV
18. HRGDNQLQVQHTYFT	71. IIKPGKISHIMLDVA	124. ARNLVPMVATVQGN
19. NQLQVQHTYFTGSEV	72. GKISHIMLDVAFTSH	125. VPMVATVQGNLKYQ
20. VQHTYFTGSEVENVS	73. HIMLDVAFTSHEHFG	126. ATVQGNLKYQEFFW
21. YFTGSEVENVSNNVH	74. DVAFTSHEHFGLLCP	127. GQNLKYQEFFWDAND
22. SEVENVSNNVHNPTG	75. TSHEHFGLLCPKSIP	128. KYQEFFWDANDIYRI
23. NVSVNNVHNPTGRSIC	76. HFGLLCPKSIPGLSI	129. FFWDDANDIYRIFAE
24. NVHNPTGRSICPSQE	77. LCPKSIPGLSISGNL	130. ANDIYRIFAELEGVW
25. PTGRSICPSQEPMSI	78. SIPGLSISGNLLMNG	131. YRIFAELEGVWQPA
26. SICPSQEPMSIYVYA	79. LSISGNLLMNGQQIF	132. AELEGVWQPAQPKR
27. SQEPMSIYVYALPLK	80. GNLLMNGQQIFLEVQ	133. GVWQPAQPKRRRHR
28. MSIYVYALPLKMLNI	81. MNGQQIFLEVQAI	134. PAAQPKRRRHRQDAL
29. VYALPLKMLNIPSIN	82. QIFLEVQAIRETVEL	135. PKRRRHRQDALPGPC
30. PLKMLNIPSINVHHY	83. EVQAIRETVELRQYD	136. RHRQDALPGPCIAST
31. LNIPSINVHHYPSAA	84. IRETVELRQYDPVAA	137. DALPGPCIASTPKKH
32. SINVHHYPSAAERKH	85. VELRQYDPVAAALFF	138. LPGPCIASTPKKHRR
33. HHYPSAAERKHRLP	86. QYDPVAAALFFDIDL	
34. SAAERKHRLPVADA	87. VAALFFFDIDLLLR	
35. RKHRRLPVADAVIHA	88. FFFDIDLLLRGPQY	
36. HLPVADAVIHASGKQ	89. IDLLLRGPQYSEHP	
37. ADAVIHASGKQMWQA	90. LQRGQPQYSEHPTFTS	
38. IHASGKQMWQARLTV	91. PQYSEHPTFTSQYRI	
39. GKQMWQARLTVSGLA	92. EHPTFTSQYRIQGKL	
40. WQARLTVSGLAWTRQ	93. FTSQYRIQGKLEYRH	
41. LTVSGLAWTRQONQW	94. YRIQGKLEYRHTWDR	
42. GLAWTRQONQWKEPD	95. GKLEYRHTWDRHDEG	
43. TRQONQWKEPDVYYT	96. YRHTWDRHDEGAAQG	
44. NQWKEPDVYYTSAFV	97. WDRHDEGAAQGGDDV	
45. EPDVYYTSAFVFPTK	98. DEGAAQGGDDVWTS	
46. YYTSAFVFPTKDVAL	99. AQGGDDVWTSGSDSD	
47. AFVFPTKDVALRHVV	100. DDVWTSGSDSDEELV	
48. PTKDVALRHVVCAHE	101. TSGSDSDEELVTTER	
49. VALRHVVCAHELVC	102. DSDEELVTTERKTTPR	
50. HVVCAHELVCSEMENT	103. ELVTTERKTTPRVTTG	
51. AHELVCSEMENTRATK	104. TERKTTPRVTTGGGAMA	
52. VCSMENTRATKMQVI	105. TPRVTGGGAMAGAST	
53. ENTRATKMQVIGDQY	106. TGGGAMAGASTSAGR	

Fig. 3

