

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 932**

51 Int. Cl.:

G01N 33/569 (2006.01)

A61K 39/085 (2006.01)

C07K 16/12 (2006.01)

C07K 14/31 (2006.01)

C12Q 1/68 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014** **PCT/EP2014/076398**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014** **E 14806278 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 3077820**

54 Título: **Proteínas y ácidos nucleicos útiles en vacunas dirigidas a Staphylococcus aureus**

30 Prioridad:

03.12.2013 EP 13195472

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2025

73 Titular/es:

EVAXION BIOTECH A/S (100.00%)
Dr. Neergaards Vej 5f
2970 Hørsholm, DK

72 Inventor/es:

MØLLER, NIELS IVERSEN y
MATTSSON, ANDREAS HOLM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 012 932 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proteínas y ácidos nucleicos útiles en vacunas dirigidas a *Staphylococcus aureus*

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la profilaxis y la terapia antimicrobiana. En particular, la presente invención se refiere a proteínas y polinucleótidos derivados de *Staphylococcus aureus* para su uso en dicha profilaxis y terapia. La invención se refiere además a vectores que comprenden los polinucleótidos, a organismos hospedadores transformados que expresan los polinucleótidos, así como a usos y métodos diagnósticos, profilácticos y terapéuticos.

Antecedentes de la invención

Las infecciones bacterianas en la mayoría de los casos se tratan con éxito mediante la administración de antibióticos a los pacientes que los necesitan. Sin embargo, debido al uso descuidado o irreflexivo de antibióticos potentes, muchos gérmenes patológicos se vuelven resistentes a los antibióticos con el tiempo. Un ejemplo amenazante es *Staphylococcus aureus*. Esta bacteria tiene especial relevancia en los hospitales. Las llamadas cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) ponen en peligro la supervivencia de los pacientes en los hospitales, en particular después de la cirugía.

La vacunación se considera un método muy eficaz para prevenir enfermedades infecciosas en la salud humana y veterinaria. La vacunación es la administración de cantidades inmunológicamente eficaces de material antigénico (la vacuna) para producir inmunidad a una enfermedad/un agente patógeno causante de enfermedad. Las vacunas han contribuido a la erradicación de la viruela, la casi erradicación de la polio y el control de una diversidad de enfermedades, incluyendo rubéola, sarampión, paperas, varicela, fiebre tifoidea.

Antes de "la era genómica", las vacunas se basaban en virus muertos o vivos atenuados, microorganismos o partes purificadas de ellos. Las vacunas de subunidades se consideran una mejora moderna de estos tipos de vacunas, ya que las vacunas de subunidades contienen uno o más antígenos protectores, que son más o menos el punto débil del patógeno. Por consiguiente, con el fin de desarrollar vacunas de subunidades, es fundamental identificar las proteínas, que son importantes para inducir protección y eliminar otros.

Se dice que un antígeno es protector si es capaz de inducir protección contra un ataque posterior por parte de un agente infeccioso causante de enfermedad en un modelo animal apropiado después de la inmunización.

El enfoque empírico para el desarrollo de vacunas de subunidades, que incluye varias etapas, comienza con el cultivo de patógenos, seguido de la purificación en componentes y después la prueba de antígenos para su protección. Además de consumir tiempo y trabajo, este enfoque tiene varias limitaciones que pueden conducir al fracaso. No es posible desarrollar vacunas usando este enfoque para microorganismos, que no pueden cultivarse fácilmente y solo permite la identificación de los antígenos, que puede obtenerse en cantidades suficientes. El enfoque empírico tiende a centrarse en las proteínas más abundantes, que, en algunos casos, no son inmunoprotectoras. En otros casos, el antígeno expresado durante la infección *in vivo* no se expresa durante el cultivo *in vitro*. Adicionalmente, el descubrimiento de antígenos mediante el uso del enfoque empírico exige una cantidad extrema de proteínas para descubrir los antígenos protectores, que es como encontrar una aguja en un pajar. Esto hace que sea un enfoque muy costoso y limita el desarrollo de vacunas contra las enfermedades, que están provocadas por patógenos con un genoma grande o áreas de enfermedad, que tienen un mal rendimiento desde una perspectiva rentable.

Objeto de la invención

Es un objeto de las realizaciones de la invención proporcionar polipéptidos antigénicos derivados de *S. aureus* que puedan servir como componentes en vacunas contra infecciones por *S. aureus*. Es también un objeto proporcionar ácidos nucleicos, vectores, células transformadas y composiciones de vacunas para terapia y diagnóstico con relevancia para *S. aureus*.

55 **Sumario de la invención**

Se ha descubierto por los presentes inventores que *S. aureus*, en particular *S. aureus* resistente a fármacos, expresa una serie de proteínas supuestamente expuestas en la superficie que son candidatas como dianas de vacunas, así como candidatas como agentes inmunizadores para la preparación de anticuerpos dirigidos a *S. aureus*.

De esta manera, en un primer aspecto la presente invención se refiere a un polipéptido para su uso como un medicamento que comprende

- a) una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14, o
- b) una secuencia de aminoácidos que consiste en al menos o exactamente o como máximo 35 restos de aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 14, o
- c) una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia de al menos el 90 % con la secuencia de

aminoácidos de a), o

d) una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia de al menos el 90 % con la secuencia de aminoácidos de b), siendo dicho polipéptido antigénico en un mamífero.

5 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un fragmento de ácido nucleico aislado para su uso como un medicamento, en donde el fragmento de ácido nucleico codifica un polipéptido definido con respecto al primer aspecto de la invención.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un vector para su uso como un medicamento, que comprende el ácido nucleico definido con respecto al segundo aspecto de la invención, tal como un vector de clonación o un vector de expresión.

15 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una célula para su uso como un medicamento, en donde la célula se transforma para llevar el vector definido con respecto al tercer aspecto de la invención.

20 En un quinto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un polipéptido definido con respecto al primer aspecto de la invención, un fragmento de ácido nucleico definido con respecto al segundo aspecto de la invención, un vector definido con respecto al tercer aspecto de la invención o una célula transformada definida con respecto al cuarto aspecto de la invención, y que comprende además un adyuvante inmunológico y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Leyendas de las figuras

25 Fig. 1: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea continua: control negativo. Línea discontinua: polipéptido de la invención.

Fig. 2: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea continua: control negativo. Línea discontinua: polipéptido de la invención.

30 Fig. 3: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea continua: control negativo. Línea discontinua: polipéptido de la invención.

35 Fig. 4: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea continua: control negativo. Línea discontinua: polipéptido de la invención.

Fig. 5: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea discontinua: control negativo. Línea continua: polipéptido de la invención.

40 Fig. 6: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea discontinua: control negativo. Línea continua: polipéptido de la invención.

Fig. 7: Gráficas de supervivencia para ratones vacunados con un polipéptido de la invención y un control negativo, respectivamente. Línea discontinua: control negativo. Línea continua: polipéptido de la invención.

45 Divulgación detallada de la invención

Definiciones

50 El término "polipéptido" en el presente contexto pretende significar tanto péptidos cortos de 2 a 10 restos de aminoácidos, oligopéptidos de 11 a 100 restos de aminoácidos como polipéptidos de más de 100 restos de aminoácidos. Adicionalmente, el término también pretende incluir proteínas, es decir, biomoléculas funcionales que comprenden al menos un polipéptido; cuando comprende al menos dos polipéptidos, estos pueden formar complejos, estar unidos covalentemente o pueden estar unidos no covalentemente. El polipéptido o polipéptidos de una proteína pueden estar glucosilados y/o lipidados y/o comprender grupos prostéticos.

55 El término "subsecuencia" significa cualquier tramo consecutivo de al menos 3 aminoácidos o, cuando sea relevante, de al menos 3 nucleótidos, derivado directamente de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácido nucleico de origen natural, respectivamente

60 La expresión "secuencia de aminoácidos" es el orden en que los restos de aminoácidos, conectados mediante enlaces peptídicos, se encuentran en la cadena de péptidos y proteínas.

65 El término "adyuvante" tiene su significado habitual en la técnica de la tecnología de vacunas, es decir, una sustancia o una composición de materia que 1) no es en sí misma capaz de generar una respuesta inmunitaria específica contra el inmunógeno de la vacuna, pero que 2) sin embargo es capaz de mejorar la respuesta inmunitaria contra el inmunógeno. O, en otras palabras, la vacunación con el adyuvante solo no proporciona una respuesta inmunitaria

contra el inmunógeno, la vacunación con el inmunógeno puede o no dar lugar a una respuesta inmunitaria contra el inmunógeno, pero la vacunación combinada con inmunógeno y adyuvante induce una respuesta inmunitaria contra el inmunógeno que es más fuerte que la inducida por el inmunógeno solo.

- 5 "Identidad de secuencia" en el contexto de la presente invención se determina comparando 2 secuencias alineadas óptimamente de igual longitud (por ejemplo, ADN, ARN o aminoácido) de acuerdo con la siguiente fórmula: $(N_{\text{ref}} - N_{\text{dif}}) \cdot 100 / N_{\text{ref}}$, donde N_{ref} es el número de restos en una de las 2 secuencias y N_{dif} es el número de restos que no son idénticos en las dos secuencias cuando están alineadas en todas sus longitudes y en la misma dirección. Por lo tanto, dos secuencias 5'-ATTCGGAACC-3' y 5'-ATACGGGACC-3' proporcionarán una identidad de secuencia del 80 %
10 ($N_{\text{ref}}=10$ y $N_{\text{dif}}=2$).

Un "conjunto de aminoácidos" significa dos o más aminoácidos unidos entre sí por medios físicos o químicos.

- 15 La "conformación 3D" es la estructura tridimensional de una biomolécula tal como una proteína. En polipéptidos/proteínas monoméricos, la conformación 3D también se denomina "estructura terciaria" y denota las ubicaciones relativas en el espacio tridimensional de los restos de aminoácidos que forman el polipéptido.

- 20 "Un portador inmunogénico" es una molécula o fracción a la que puede acoplarse un inmunógeno o un hapteno para mejorar o permitir la provocación de una respuesta inmunitaria contra el inmunógeno/hapteno. Los portadores inmunogénicos son en los casos clásicos moléculas relativamente grandes (tales como toxoide tetánico, KLH, toxoide diftérico, etc.) que pueden fusionarse o conjugarse con un inmunógeno/hapteno, que no es suficientemente inmunogénico por sí mismo: normalmente, el portador inmunogénico es capaz de provocar una fuerte respuesta de los linfocitos T colaboradores contra la sustancia combinada constituida por el inmunógeno y el portador inmunogénico, y esto a su vez proporciona mejores respuestas contra el inmunógeno por parte de los linfocitos B y los linfocitos citotóxicos. Más recientemente, las grandes moléculas portadoras se han sustituido en cierta medida por los denominados epítomos T colaboradores promiscuos, es decir, péptidos más cortos que son reconocidos por una gran fracción de haplotipos HLA en una población y que provocan respuestas de linfocitos T colaboradores.

- 30 Una "respuesta de linfocitos T colaboradores" es una respuesta inmunitaria provocada sobre la base de un péptido, que es capaz de unirse a una molécula MHC de clase II (por ejemplo, una molécula HLA de clase II) en una célula presentadora de antígenos y que estimula a los linfocitos T colaboradores en una especie animal como consecuencia del reconocimiento por parte del receptor de células T del complejo entre el péptido y la molécula MHC de clase II.

- 35 Un "inmunógeno" es una sustancia material que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria adaptativa en un hospedador, cuyo sistema inmunológico se enfrenta al inmunógeno. Como tal, los inmunógenos son un subconjunto del género más amplio "antígenos", que son sustancias que pueden reconocerse específicamente por el sistema inmunológico (por ejemplo, cuando están unidas por anticuerpos o, como alternativa, cuando fragmentos de los antígenos unidos a moléculas MHC son reconocidos por los receptores de células T) pero que no son necesariamente capaces de inducir inmunidad: un antígeno es, sin embargo, siempre capaz de *provocar* inmunidad, lo que significa
40 que un hospedador que tiene una inmunidad de memoria establecida contra el antígeno generará una respuesta inmunitaria específica contra el antígeno.

- 45 Un "hapteno" es una molécula pequeña, que no puede inducir ni provocar una respuesta inmunitaria, pero si se conjuga con un portador inmunogénico, los anticuerpos o los TCR que reconocen el hapteno pueden inducirse tras la confrontación del sistema inmunológico con el conjugado portador del hapteno.

- 50 Una "respuesta inmunitaria adaptativa" es una respuesta inmunitaria en respuesta a la confrontación con un antígeno o inmunógeno, donde la respuesta inmunitaria es específica para determinantes antigénicos del antígeno/inmunógeno: son ejemplos de respuestas inmunitarias adaptativas la inducción de la producción de anticuerpos específicos del antígeno o la inducción/activación específica del antígeno de linfocitos T colaboradores o linfocitos citotóxicos.

- 55 Una "respuesta inmunitaria protectora adaptativa" es una respuesta inmunitaria específica de antígeno inducida en un sujeto como una reacción a la inmunización (artificial o natural) con un antígeno, donde la respuesta inmunitaria es capaz de proteger al sujeto contra desafíos posteriores con el antígeno o un agente relacionado con la patología que incluye el antígeno. Normalmente, la vacunación profiláctica tiene como objetivo establecer una respuesta inmunitaria protectora adaptativa contra uno o varios patógenos.

- 60 "Estimulación del sistema inmunológico" significa que una sustancia o composición de materia exhibe un efecto inmunoestimulante general, no específico. Varios adyuvantes y supuestos adyuvantes (tal como ciertas citocinas) comparten la capacidad de estimular el sistema inmunológico. El resultado de usar un agente inmunoestimulante es un "estado de alerta" aumentado del sistema inmunológico, lo que significa que la inmunización simultánea o posterior con un inmunógeno induce una respuesta inmunitaria significativamente más eficaz en comparación con el uso aislado del inmunógeno.

- 65 La hibridación en "condiciones estrictas" se define en el presente documento como la hibridación realizada en condiciones en que una sonda se hibridará con su secuencia diana, en un grado detectablemente mayor que a otras

secuencias. Las condiciones estrictas son dependientes de la secuencia diana y diferirán dependiendo de la estructura del polinucleótido. Mediante el control de la rigurosidad de las condiciones de hibridación y/o lavado, pueden identificarse secuencias diana que son un 100 % complementarias a una sonda (sondado homólogo). Como alternativa, las condiciones de rigurosidad pueden ajustarse para permitir cierto grado de emparejamiento incorrecto en secuencias de tal manera que se detecten grados de similitud menores (sondado heterólogo). La especificidad es normalmente la función de los lavados después de la hibridación, siendo factores críticos la fuerza iónica y la temperatura de la solución de lavado final. Generalmente, las condiciones de temperatura de lavado estrictas se seleccionan para que estén de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 2 °C más bajas que el punto de fusión (T_m) para la secuencia específica a una fuerza iónica y un pH definidos. El punto de fusión, o desnaturalización, del ADN se produce en un intervalo estrecho de temperaturas y representa la ruptura de la doble hélice en sus cadenas sencillas complementarias. El proceso se describe por la temperatura del punto medio de transición, T_m, que también se llama la temperatura de fusión. Existen fórmulas disponibles en la técnica para la determinación de las temperaturas de fusión.

El término "animal" en el presente contexto en general pretende designar una especie animal (preferentemente mamífera), tales como *Homo sapiens*, *Canis domesticus*, etc. y no solo un solo animal. Sin embargo, el término también denota una población de tal especie animal, ya que es importante que los individuos inmunizados de acuerdo con el método de la invención sustancialmente todos generen una respuesta inmunitaria contra el inmunógeno de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" se refiere a un polipéptido o grupo de polipéptidos compuestos por al menos un sitio de combinación de anticuerpos. Un "sitio de combinación de anticuerpos" es el espacio de unión tridimensional con una forma de superficie interna y una distribución de carga complementaria a las características de un epítipo de un antígeno, que permite una unión del anticuerpo con el antígeno. "Anticuerpo" incluye, por ejemplo, anticuerpos de vertebrados, anticuerpos híbridos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos alterados, anticuerpos univalentes, proteínas Fab y anticuerpos de dominio único.

"Unión específica" denota una unión entre dos sustancias que va más allá de la unión de cualquiera de las sustancias a sustancias elegidas al azar y también va más allá de la simple asociación entre sustancias que tienden a agregarse porque comparten la misma hidrofobicidad o hidrofiliadad general. Como tal, la unión específica generalmente implica una combinación de interacciones electrostáticas y otras entre dos áreas conformacionalmente complementarias en las dos sustancias, lo que significa que las sustancias pueden "reconocerse" entre sí en una mezcla compleja.

El término "vector" se usa para referirse a una molécula de ácido nucleico portadora en que puede insertarse una secuencia de ácido nucleico heteróloga para su introducción en una célula donde puede replicarse y expresarse. El término denota además determinados vehículos biológicos útiles para el mismo fin, por ejemplo, vectores víricos y fagos: ambos de estos agentes infecciosos son capaces de introducir una secuencia de ácido nucleico heteróloga

La expresión "vector de expresión" se refiere a un vector que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos parte de un producto génico capaz de transcribirse. En algunos casos, cuando el producto de la transcripción es una molécula de ARNm, esta a su vez se traduce en una proteína, un polipéptido o un péptido.

Realizaciones específicas de la invención

Los polipéptidos para el uso de la invención

En algunas realizaciones los al menos 35 aminoácidos contiguos a los que se hace referencia en la opción b) en la definición del primer aspecto de la invención constituyen al menos o exactamente o como máximo 36, al menos o exactamente o como máximo 37, al menos o exactamente o como máximo 38, al menos o exactamente o como máximo 39, al menos o exactamente o como máximo 40, al menos o exactamente o como máximo 41, al menos o exactamente o como máximo 42, al menos o exactamente o como máximo 43, al menos o exactamente o como máximo 44, al menos o exactamente o como máximo 45, al menos o exactamente o como máximo 46, al menos o exactamente o como máximo 47, al menos o exactamente o como máximo 48, al menos o exactamente o como máximo 49, al menos o exactamente o como máximo 50, al menos o exactamente o como máximo 51, al menos o exactamente o como máximo 52, al menos o exactamente o como máximo 53, al menos o exactamente o como máximo 54, al menos o exactamente o como máximo 55, al menos o exactamente o como máximo 56, al menos o exactamente o como máximo 57, al menos o exactamente o como máximo 58, al menos o exactamente o como máximo 59, al menos o exactamente o como máximo 60, al menos o exactamente o como máximo 61, al menos o exactamente o como máximo 62, al menos o exactamente o como máximo 63, al menos o exactamente o como máximo 64, al menos o exactamente o como máximo 65, al menos o exactamente o como máximo 66, al menos o exactamente o como máximo 67, al menos o exactamente o como máximo 68, al menos o exactamente o como máximo 69, al menos o exactamente o como máximo 70, al menos o exactamente o como máximo 71, al menos o exactamente o como máximo 72, al menos o exactamente o como máximo 73, al menos o exactamente o como máximo 74, al menos o exactamente o como máximo 75, al menos o exactamente o como máximo 76, al menos o exactamente o como máximo 77, al menos o exactamente o como máximo 78, al menos o exactamente o como máximo 79, al menos o exactamente o como máximo 80, al menos o exactamente o como máximo 81, al menos o

[illegible]

El número de aminoácidos contiguos puede ser más alto. Otra forma de decirlo es que el número de restos de aminoácidos contiguos es al menos o exactamente o como máximo $N-n$, donde N es la longitud de SEQ ID NO: 14 y n es cualquier número entero entre $N-35$ y 0; es decir, los al menos 35 aminoácidos contiguos pueden ser al menos cualquier número entre 5 y la longitud de la secuencia de referencia menos uno, en incrementos de uno. En consecuencia:

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

En algunas realizaciones, el polipéptido de la invención también tiene una identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de a) definida anteriormente de al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % y al menos el 99 %. De manera similar, el polipéptido de la invención en algunas realizaciones también tiene una identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de b) definida anteriormente de al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % y al menos el 99 %.

En las realizaciones definidas por la opción b) anterior, el polipéptido para el uso de la invención es también uno que tiene al menos o exactamente o como máximo 35 restos de aminoácidos contiguos definidos para la opción b) anterior y también tiene su resto de aminoácido N-terminal correspondiente a uno cualquiera de los restos de aminoácidos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121.

122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646 y 647 en SEQ ID NO: 14, si la longitud de los al menos o exactamente o como máximo 35 restos de aminoácidos lo permite, si la longitud de los al menos o exactamente o como máximo 35 aminoácidos es mayor que 35, el primer resto N-terminal no tendrá un número mayor que N-L+1, donde N es el número de restos de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y L es el número de aminoácidos definidos para la opción b.

El polipéptido para el uso de la invención en determinadas realizaciones también está fusionado o conjugado a una molécula portadora inmunogénica; o, dicho de otra manera, el polipéptido para el uso de la invención también incluye dicha molécula portadora inmunogénica además del material derivado de SEQ ID NO. 14. La molécula portadora inmunogénica es normalmente un polipéptido que induce respuestas de linfocitos T colaboradores en la mayoría de los seres humanos, tales como proteínas portadoras inmunogénicas seleccionadas del grupo que consiste en hemocianina de lapa californiana o un fragmento de la misma, toxoide tetánico o un fragmento del mismo, toxoide diftérico o un fragmento del mismo. Más adelante se analizan otras moléculas portadoras adecuadas. Un compañero de fusión adicional, que preferentemente se incorpora es una "etiqueta His", es decir, un tramo de aminoácidos, que es rico o solo consiste en restos de histidinilo de tal manera que se facilite la purificación de proteínas.

En realizaciones preferidas, el polipéptido para el uso de la invención detallado anteriormente es capaz de inducir una respuesta inmunitaria adaptativa contra el polipéptido en un mamífero, en particular, en un ser humano. Preferentemente, la respuesta inmunitaria adaptativa es una respuesta inmunitaria adaptativa protectora contra la infección por *S. aureus*, en particular, *S. aureus* multirresistente. El polipéptido puede en estos casos inducir una respuesta inmunitaria humoral y/o celular.

Epítomos

SEQ ID NO: 1-16 incluyen determinantes antigénicos (epítomos) que son reconocidos como tales por anticuerpos y/o cuando se unen a moléculas MHC por los receptores de células T. Para los fines de la presente invención, los epítomos de células B (es decir, epítomos que se unen a los anticuerpos) son de particular relevancia.

Es relativamente sencillo identificar epítomos lineales de células B: un enfoque muy simple implica que los anticuerpos criados contra *S. aureus* o proteínas derivadas de *S. aureus* desveladas en el presente documento se prueban para la unión a péptidos oligoméricos solapados derivados de una cualquiera de SEQ ID NO: 1-16. De este modo, pueden identificarse las regiones del polipéptido de *S. aureus* que son responsables de o contribuyen a la unión a los anticuerpos.

Como alternativa o adicionalmente, pueden producirse versiones mutadas de los polipéptidos para el uso de la invención, por ejemplo, versiones en que cada resto individual que no es alanina en SEQ ID NO.: 14 están mutados puntualmente a alanina: este método también ayuda a identificar epítomos de células B ensamblados complejos; este es el caso cuando la unión del mismo anticuerpo se modifica intercambiando aminoácidos en diferentes áreas del polipéptido de longitud completa.

También, pueden emplearse métodos informáticos para la predicción de epítomos de células B: los sistemas del estado de la técnica útiles para la predicción de giro β se proporcionan en Petersen B *et al.* (noviembre de 2010), Plos One 5(11): e15079; prediction of linear B-cell epitopes, cf. Larsen J E P *et al.* (abril de 2006), Immunome Research, 2:2; prediction of solvent exposed amino acids: Petersen B *et al.* (julio de 2009), BMC Structural Biology, 9:51.

Los fragmentos de ácido nucleico de la invención

El fragmento de ácido nucleico para el uso de la invención a la que se hace referencia anteriormente es preferentemente un fragmento de ADN (tal como SEQ ID NO: 30) o un fragmento de ARN (tal como SEQ ID NO: 46).

Se entenderá que los fragmentos de ácido nucleico de la invención pueden usarse tanto para fines de producción, de portador como de vacuna: este último requerirá que las secuencias se incluyan en vectores de expresión que puedan conducir a la producción de proteínas inmunogénicas en el animal hospedador que recibe el vector.

Los vectores para el uso de la invención

Los vectores para el uso de la invención se dividen en varias categorías que se analizan más adelante. Un vector preferido para el uso de la invención comprende en enlace operable y en la dirección 5'-3', una región de control de expresión que comprende un potenciador/promotor para impulsar la expresión del fragmento de ácido nucleico definido para la opción i) anterior, opcionalmente una secuencia codificante de péptido señal, una secuencia de nucleótidos definida para la opción i) y, opcionalmente, un terminador. Por consiguiente, un vector tal constituye un vector de expresión útil para efectuar la producción en células del polipéptido de la invención. Dado que los polipéptidos para el uso de la invención son de origen bacteriano, la producción recombinante se efectúa convenientemente en células hospedadoras bacterianas, de tal manera que en el presente documento se prefiere que la región de control de expresión impulse la expresión en una célula procariota tal como una bacteria, por ejemplo, en *E. coli*. Sin embargo, si el vector va a impulsar la expresión en células de mamíferos (como sería el caso de un vector de vacuna de ADN), la región de control de expresión debe adaptarse a este uso particular.

De todas formas, determinados vectores para el uso de la invención son capaces de replicación autónoma.

También, el vector para el uso de la invención puede ser uno que sea capaz de integrarse en el genoma de una célula hospedadora: esto es particularmente útil si el vector se usa en la producción de células transformadas de manera estable, donde la progenie también incluirá la información genética introducida a través del vector. Como alternativa, los vectores incapaces de integrarse en el genoma de una célula hospedadora de mamífero son útiles, por ejemplo, en la vacunación con ADN.

Normalmente, el vector para el uso de la invención se selecciona del grupo que consiste en un virus, tal como un virus atenuado (que en sí mismo puede ser útil como agente de vacuna), un bacteriófago, un plásmido, un minicromosoma y un cósmido.

Los vectores particularmente interesantes son los vectores víricos (en particular aquellos útiles como agentes de vacuna). Estos pueden seleccionarse del grupo que consiste en un vector retrovírico, tal como un vector lentivírico, un vector adenovírico, un vector de virus adenoasociado y un vector del virus de la viruela. Se prefieren determinados vectores del virus de la viruela, en particular, vectores del virus variolovacunal. Un vector del virus variolovacunal particularmente preferido es el vector variolovacunal Ankara modificado (MVA).

A continuación se proporciona un análisis más detallado de los vectores para el uso de la invención: Los polipéptidos para el uso de la invención pueden estar codificados por una molécula de ácido nucleico comprendida en un vector. Una secuencia de ácido nucleico puede ser "heteróloga", lo que significa que está en un contexto ajeno a la célula en la que se está introduciendo el vector, que incluye una secuencia homóloga a una secuencia en la célula pero en una posición dentro de la célula hospedadora donde normalmente no se encuentra. Los vectores incluyen ADN desnudos, ARN, plásmidos, cósmidos, virus (bacteriófago, virus animales y virus vegetales) y cromosomas artificiales (por ejemplo, YAC). Un experto en la materia estaría bien equipado para construir un vector a través de técnicas recombinantes convencionales (por ejemplo, Sambrook et al, 2001; Ausubel et al, 1996).

Además de codificar los polipéptidos de esta invención, un vector de la presente invención puede codificar secuencias polipeptídicas tales como una etiqueta o un péptido que mejora la inmunogenicidad (por ejemplo, un portador inmunogénico o un compañero de fusión que estimula el sistema inmunológico, tal como una citocina o un fragmento activo de la misma). Los vectores útiles que codifican dichas proteínas de fusión incluyen vectores pIN (Inouye et al, 1985), vectores que codifican un tramo de histidinas y vectores pGEX, para su uso en la generación de proteínas de fusión solubles de glutatión S transferasa (GST) para posterior purificación y separación o escisión. Los vectores para el uso de la invención pueden usarse en una célula hospedadora para producir un polipéptido de la invención que posteriormente puede purificarse para su administración a un sujeto o el vector puede purificarse para su administración directa a un sujeto para la expresión de la proteína en el sujeto (como es el caso cuando se administra una vacuna de ácido nucleico).

Los vectores de expresión pueden contener una diversidad de "secuencias de control", que se refieren a secuencias de ácido nucleico necesarias para la transcripción y posiblemente la traducción de una secuencia codificante unida operativamente en un organismo hospedador particular. Además de las secuencias de control que rigen la transcripción y la traducción, los vectores y los vectores de expresión pueden contener secuencias de ácido nucleico que también cumplan otras funciones igualmente y se describen más adelante.

1. Promotores y potenciadores

Un "promotor" es una secuencia de control. El promotor es normalmente una región de una secuencia de ácido nucleico en la que se controlan el inicio y la velocidad de la transcripción. Puede contener elementos genéticos a los que pueden unirse proteínas y moléculas reguladoras tales como la ARN polimerasa y otros factores de transcripción. Las expresiones "colocado operativamente", "unido operativamente", "bajo control", y "bajo control transcripcional" significa que un promotor está en una ubicación y/u orientación funcionales correctas con respecto a una secuencia de ácido nucleico para controlar el inicio y la expresión transcripcional de esa secuencia. Un promotor puede usarse o no junto con un "potenciador", que se refiere a una secuencia reguladora de acción en *cis* que participa en la activación transcripcional de una secuencia de ácido nucleico.

Un promotor puede ser uno asociado de forma natural con un gen o una secuencia, que puede obtenerse aislando las secuencias 5' no codificantes ubicadas en dirección 5' del segmento codificante o exón. Dicho promotor puede denominarse "endógeno". De manera similar, un potenciador puede ser uno asociado de forma natural con una secuencia de ácido nucleico, ubicado en dirección 3' o 5' de esa secuencia. Como alternativa, se obtendrán determinadas ventajas colocando el segmento de ácido nucleico codificante bajo el control de un promotor recombinante o heterólogo, que se refiere a un promotor que normalmente no está asociado con una secuencia de ácido nucleico en su entorno natural. Un potenciador recombinante o heterólogo también se refiere a un potenciador no asociado normalmente con una secuencia de ácido nucleico en su estado natural. Dichos promotores o potenciadores pueden incluir promotores o potenciadores de otros genes, y promotores o potenciadores aislados de cualquier otra célula procariota, vírica o eucariota, y los promotores o potenciadores "de origen no natural", es decir, que contienen diferentes elementos de diferentes regiones reguladoras de la transcripción y/o mutaciones que alteran la expresión. Además de producir secuencias de ácido nucleico de promotores y potenciadores de forma sintética, pueden producirse secuencias usando clonación recombinante y/o tecnología de amplificación de ácido nucleico, incluyendo PCR™, junto con las composiciones desveladas en el presente documento (véase la patente de EE.UU. 4.683.202, Patente de EE.UU. 5.928.906).

Naturalmente, puede ser importante emplear un promotor y/o potenciador que dirija o dirijan eficazmente la expresión del segmento de ADN en el tipo de célula u organismo elegido para la expresión. Los expertos en la materia de la biología molecular conocen generalmente el uso de promotores, potenciadores y combinaciones de tipos de células para la expresión de proteínas (véase Sambrook et al, 2001). El promotor empleado puede ser constitutivo, específico del tejido o inducible y en determinadas realizaciones puede dirigir la expresión de alto nivel del segmento de ADN introducido en condiciones específicas, tal como la producción a gran escala de proteínas o péptidos recombinantes.

Los ejemplos de elementos inducibles, que son regiones de una secuencia de ácido nucleico que pueden activarse en respuesta a un estímulo específico, incluyen pero no se limitan a la Cadena pesada de inmunoglobulina (Banerji et al, 1983; Gilles et al, 1983; Grosschedl et al, 1985; Atchinson et al, 1986, 1987; toiler et al, 1987; Weinberger et al, 1984; Kiledjian et al, 1988; Porton et al, 1990), Cadena ligera de inmunoglobulina (Queen et al, 1983; Picard et al, 1984), Receptor de células T (Luria et al, 1987; Winoto et al, 1989; Redondo et al, 1990), HLA DQ α y/o DQ β (Sullivan et al, 1987), Interferón β (Goodbourn et al, 1986; Fujita et al, 1987; Goodbourn et al, 1988), Interleucina-2 (Greene et al, 1989), Receptor de interleucina-2 (Greene et al, 1989; Lin et al, 1990), MHC Clase II 5 (Koch et al, 1989), MHC Clase II HLA-DR α (Sherman et al, 1989), β -Actina (Kawamoto et al, 1988; Ng et al, 1989), Creatina quinasa muscular (MCK) (Jaynes et al, 1988; Horlick et al, 1989; Johnson et al, 1989), Prealbúmina (Transtiretina) (Costa et al, 1988), Elastasa I (Omitz et al, 1987), Metalotioneína (MTII) (Karin et al, 1987; Culotta et al, 1989), Colagenasa (Pinkert et al, 1987; Angel et al, 1987), Albúmina (Pinkert et al, 1987; Tranche et al, 1989, 1990), α -Fetoproteína (Godbout et al, 1988; Campere et al, 1989), γ -Globina (Bodine et al, 1987; Perez-Stable et al, 1990), β -Globina (Trudel et al, 1987), c-fos (Cohen et al, 1987), c-HA-ras (Triesman, 1986; Deschamps et al, 1985), Insulina (Edlund et al, 1985), Molécula de adhesión de células neuronales (NCAM) (Hirsh et al, 1990), α l-Antitripaína (Larimer et al, 1990), Histona H2B (TH2B) (Hwang et al, 1990), Colágeno de ratón y/o tipo I (Ripe et al, 1989), Proteínas reguladas por glucosa (GRP94 y GRP78) (Chang et al, 1989), Hormona de crecimiento de rata (Larsen et al, 1986), Amiloide A en suero humano (SAA) (Edbrooke et al, 1989), Troponina I (TN I) (Yutzey et al, 1989), Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Pech et al, 1989), Distrofia muscular de Duchenne (Klamut et al, 1990), SV40 (Banerji et al, 1981; Moreau et al, 1981; Sleight et al, 1985; Firak et al, 1986; Herr et al, 1986; Imbra et al, 1986; Kadesch et al, 1986; Wang et al, 1986; Ondek et al, 1987; Kuhl et al, 1987; Schaffner et al, 1988), Polioma (Swartzendruber et al, 1975; Vasseur et al, 1980; Katinka et al, 1980, 1981; Tyndell et al, 1981; Dandolo et al, 1983; de Villiers et al, 1984; Hen et al, 1986; Satake et al, 1988; Campbell et al, 1988), Retrovirus (Kriegler et al, 1982, 1983; Levinson et al, 1982; Kriegler et al, 1983, 1984a, b, 1988; Bosze et al, 1986; Miksicek et al, 1986; Celander et al, 1987; Thiesen et al, 1988; Celander et al, 1988; Choi et al, 1988; Reisman et al, 1989), Virus del papiloma (Campo et al, 1983; Lusky et al, 1983; Spandidos y Wilkie, 1983; Spalholz et al, 1985; Lusky et al, 1986; Cripe et al, 1987; Gloss et al, 1987; Hirochika et al, 1987; Stephens et al, 1987), Virus de la hepatitis B (Bulla et al, 1986; Jameel et al, 1986; Shaul et al, 1987; Spandau et al, 1988; Vannice et al, 1988), Virus de inmunodeficiencia humana (Muesing et al, 1987; Hauber et al, 1988; Jakobovits et al, 1988; Feng et al, 1988; Takebe et al, 1988; Rosen et al, 1988; Berkhout et al, 1989; Laspija et al, 1989; Sharp et al, 1989; Braddock et al, 1989), IE del citomegalovirus (CMV) (Weber et al, 1984; Boshart et al, 1985; Foecking et al, 1986), Virus de la leucemia del mono gibbon (Holbrook et al, 1987; Quinn et al, 1989).

Los elementos inducibles incluyen, pero no se limitan a MT II - Éster de forbol (TFA)/Metales pesados (Palmiter et al, 1982; Haslinger et al, 1985; Searle et al, 1985; Stuart et al, 1985; Imagawa et al, 1987; Karin et al, 1987; Angel et al, 1987b; McNeall et al, 1989); MMTV (virus del tumor mamario del ratón) - Glucocorticoides (Huang et al, 1981; Lee et al, 1981; Majors et al, 1983; Chandler et al, 1983; Lee et al, 1984; Ponta et al, 1985; Sakai et al, 1988); Interferón β -poli(rl)x/poli(rc) (Tavernier et al, 1983); Adenovirus 5 E2 - EIA (Imperiale et al, 1984); Colagenasa - Éster de forbol (TPA) (Angel et al, 1987a); Estromelisinina - Éster de forbol (TPA) (Angel et al, 1987b); SV40 - Éster de forbol (TPA) (Angel et al, 1987b); Gen MX murino - Interferón, Virus de la enfermedad de Newcastle (Hug et al, 1988); Gen GRP78 - A23187 (Resendez et al, 1988); α -2-Macroglobulina - IL-6 (Kunz et al, 1989); Vimentina - Suero (Rittling et al, 1989); Gen MHC clase I H-2kb - Interferón (Blonar et al, 1989); HSP70 - Antígeno T grande E1A/SV40 (Taylor et al, 1989, 1990a, 1990b); Proliferina - Éster de forbol/TPA (Mordacq et al, 1989); Factor de necrosis tumoral - PMA (Hensel et al, 1989); y el gen α de la hormona estimulante de la tiroides - Hormona tiroidea (Chatterjee et al, 1989).

También se contemplan como útiles en la presente invención los promotores dectina-1 y dectina-2. Adicionalmente cualquier combinación de promotor/potenciador (según la Base de Datos de Promotores Eucariotas EPDB) también podría usarse para impulsar la expresión de genes estructurales que codifican enzimas de procesamiento de oligosacáridos, proteínas accesorias del plegamiento de proteínas, proteínas de marcador seleccionable o una proteína heteróloga de interés.

No se cree que el promotor particular que se emplea para controlar la expresión del polinucleótido que codifica el péptido o la proteína para el uso de la invención sea crítico, siempre que sea capaz de expresar el polinucleótido en una célula marcada como diana, preferentemente una célula bacteriana. Cuando se marca como diana una célula humana, es preferible posicionar la región codificante del polinucleótido adyacente y bajo el control de un promotor que sea capaz de expresarse en una célula humana. En términos generales, un promotor tal podría incluir un promotor bacteriano, humano o vírico.

En diversas realizaciones, el promotor génico temprano inmediato de citomegalovirus humano (CMV), el promotor temprano de SV40 y la repetición terminal larga del virus del sarcoma de Rous pueden usarse para obtener una expresión de alto nivel de un polinucleótido relacionado con esta invención. El uso de otros promotores de fagos víricos, celulares o bacterianos de mamíferos, que son bien conocidos en la técnica, se contemplan igualmente para lograr la expresión de polinucleótidos.

En realizaciones en que se administra un vector a un sujeto para la expresión de la proteína, se contempla que un promotor deseable para su uso con el vector es uno que no esté regulado negativamente por las citocinas o uno que sea lo suficientemente fuerte como para que, incluso si se regula negativamente, produzca una cantidad eficaz de la proteína/polipéptido de la presente invención en un sujeto para provocar una respuesta inmunitaria. Los ejemplos no limitantes de estos son CMV IE y RSV LTR. En otras realizaciones, se emplea un promotor que se regula positivamente en presencia de citocinas. El promotor MHC I aumenta la expresión en presencia de IFN- γ .

Pueden usarse promotores específicos de tejido, particularmente si la expresión se produce en células en las que es deseable la expresión de un antígeno, tales como células dendríticas o macrófagos. Los promotores MHC I y MHC II de mamíferos son ejemplos de tales promotores específicos de tejido. 2. Señales de iniciación y sitios de unión internos de ribosomas (IRES)

También puede requerirse una señal de iniciación específica para la traducción eficaz de secuencias codificantes.

Estas señales incluyen el codón de iniciación ATG o las secuencias adyacentes. Las señales de control de traducción exógenas, incluyendo el codón de iniciación ATG, puede ser necesario proporcionarlas.

Un experto habitual en la materia sería fácilmente capaz de determinar esto y proporcionar las señales necesarias. Es bien sabido que el codón de iniciación debe estar "en marco" con el marco de lectura de la secuencia de codificación deseada para garantizar la traducción de todo el inserto. Las señales exógenas de control de la traducción y los codones de iniciación pueden ser naturales o sintéticos y pueden ser operables en bacterias o células de mamíferos. La eficiencia de la expresión puede mejorarse mediante la inclusión de elementos potenciadores de la transcripción adecuados.

En determinadas realizaciones de la invención, el uso de elementos de los sitios de entrada de ribosomas internos (IRES, por sus siglas en inglés) se emplea para crear mensajes multigénicos o policistrónicos. Los elementos IRES son capaces de evitar el modelo de escaneo de ribosomas de la traducción dependiente de Cap metilada en 5' y comenzar la traducción en sitios internos (Pelletier y Sonenberg, 1988). Se han descrito elementos IRES de dos miembros de la familia de los picornavirus (polio y encefalomiocarditis) (Pelletier y Sonenberg, 1988), así como un IRES de un mensaje de mamífero (Macejak y Sarnow, 1991). Los elementos IRES pueden enlazarse a los marcos de lectura abiertos heterólogos. Se pueden transcribir juntos varios marcos de lectura abiertos, cada uno separado por un IRES, creando mensaje policistrónicos. En virtud del elemento IRES, cada marco abierto de lectura es accesible a los ribosomas para una traducción eficiente. Pueden expresarse múltiples genes eficientemente usando un único promotor/potenciador para transcribir un solo mensaje (véanse las Patentes de EE.UU. 5.925.565 y 5.935.819).

2. Sitios de clonación múltiple

Los vectores pueden incluir un sitio de clonación múltiple (MCS, por sus siglas en inglés), que es una región de ácido nucleico que contiene múltiples sitios de enzimas de restricción, cualquiera de los cuales puede usarse junto con la tecnología recombinante convencional para digerir el vector. (Véanse Carbonelli et al, 1999, Levenson et al, 1998 y Cocea, 1997). Con frecuencia, un vector se linealiza o se fragmenta usando una enzima de restricción que corta dentro del MCS para permitir que las secuencias exógenas se ligen en el vector. Los expertos en la materia de la tecnología recombinante conocen bien las técnicas que implican enzimas de restricción y reacciones de ligamiento.

3. Sitios de corte y empalme

La mayoría de las moléculas de ARN eucariotas transcritas se someterán a corte y empalme de ARN para eliminar intrones de los transcritos primarios. Si es relevante en el contexto de los vectores de la presente invención, los vectores que contienen secuencias eucariotas genómicas pueden requerir sitios de corte y empalme de donantes y/o aceptores para garantizar el procesamiento adecuado de la transcripción para la expresión de proteínas. (Véase Chandler et al, 1997).

4. Señales de terminación

Los vectores o las construcciones para el uso de la presente invención generalmente comprenderán al menos una señal de terminación. Una "señal de terminación" o "terminador" comprende las secuencias de ADN que participan en la terminación específica de una transcripción de ARN por una ARN polimerasa. Por lo tanto, en determinadas realizaciones se contempla una señal de terminación que finaliza la producción de un transcrito de ARN. Puede ser necesario un terminador *in vivo* para lograr niveles de mensaje deseables.

En los sistemas eucariotas, la región del terminador también puede comprender secuencias de ADN específicas que permitan la escisión específica del sitio de la nueva transcripción para exponer un sitio de poliadenilación.

Esto señala una polimerasa endógena especializada para añadir un tramo de aproximadamente 200 restos de A (poliA) al extremo 3' de la transcripción. Las moléculas de ARN modificadas con esta cola de poliA parecen ser más estables y se traducen más eficientemente. Por lo tanto, en otras realizaciones que implican eucariotas, se prefiere que ese terminador comprenda una señal para la escisión del ARN y se prefiere más que la señal del terminador promueva la poliadenilación del mensaje.

Los terminadores contemplados para su uso en la invención incluyen cualquier terminador de la transcripción conocido descrito en el presente documento o conocido por un experto habitual en la materia, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo, el terminador de la hormona de crecimiento bovino o secuencias de terminación víricas, tales como el terminador de SV40. En determinadas realizaciones, la señal de terminación puede ser una falta de secuencia transcribible o traducible, tal como debido a un truncamiento de secuencia.

5. Señales de poliadenilación

En la expresión, particularmente la expresión eucariota (como es relevante en la vacunación con ácidos nucleicos), normalmente se incluirá una señal de poliadenilación para efectuar la poliadenilación adecuada de la transcripción. No se cree que la naturaleza de la señal de poliadenilación sea crucial para la práctica exitosa de la invención, y/o puede emplearse cualquier secuencia de este tipo. Las realizaciones preferidas incluyen la señal de poliadenilación de SV40 y/o la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina, conveniente y/o conocida por funcionar bien en diversas células diana. La poliadenilación puede aumentar la estabilidad del transcrito o puede facilitar el transporte citoplasmático.

6. Orígenes de la replicación

Para propagar un vector en una célula hospedadora, puede contener uno o más orígenes de sitios de replicación (a menudo denominados "ori"), que es una secuencia específica de ácido nucleico en la que se inicia la replicación. Como alternativa puede emplearse una secuencia de replicación autónoma (ARS, por sus siglas en inglés) si la célula hospedadora es levadura.

7. Marcadores seleccionables y detectables

En determinadas realizaciones de la invención, las células que contienen una construcción de ácido nucleico de la presente divulgación pueden identificarse *in vitro* o *in vivo* codificando un marcador detectable o seleccionable en el vector de expresión. Cuando se transcribe y se traduce, un marcador confiere un cambio identificable a la célula permitiendo una fácil identificación de las células que contienen el vector de expresión. Generalmente, un marcador seleccionable es uno que confiere una propiedad que permite la selección. Un marcador seleccionable positivo es aquel en el que la presencia del marcador permite su selección, mientras que un marcador seleccionable negativo es aquel en el que su presencia impide su selección. Un ejemplo de un marcador seleccionable positivo es un marcador

de resistencia a fármacos.

Por lo general, la inclusión de un marcador de selección de fármacos ayuda en la clonación e identificación de transformantes, por ejemplo, los marcadores que confieren resistencia a neomicina, puromicina, higromicina, DHFR, GPT, zeocina o histidinol son marcadores seleccionables útiles. Además de los marcadores que confieren un fenotipo que permite la discriminación de transformantes en función de la implementación de condiciones, otros tipos de marcadores incluyendo marcadores detectables tales como GFP para análisis colorimétrico. Como alternativa, pueden usarse enzimas detectables tales como la timidina quinasa (tk) del virus del herpes simple o la cloranfenicol acetiltransferasa (CAT). Un experto en la materia también sabría cómo emplear marcadores inmunológicos que pueden usarse junto con el análisis FACS. No se cree que el marcador usado sea importante, siempre que sea capaz de expresarse simultáneamente con el ácido nucleico que codifica una proteína de la invención. Los ejemplos adicionales de marcadores seleccionables y detectables son bien conocidos por un experto en la materia.

Las células transformadas para el uso de la invención

Las células transformadas para el uso de la invención son útiles como organismos para producir el polipéptido de la invención, pero también como simples "recipientes" de ácidos nucleicos y vectores de la invención.

Determinadas células transformadas de la invención son capaces de replicar el fragmento de ácido nucleico definido con respecto al segundo aspecto de la invención. Las células transformadas preferidas de la invención son capaces de expresar el fragmento de ácido nucleico definido con respecto al segundo aspecto de la invención.

Para la producción recombinante es conveniente, pero no es un requisito previo que la célula transformada sea procariota, tal como una bacteria, pero generalmente pueden usarse tanto células procariotas como eucariotas.

Las células procariotas adecuadas son células bacterianas seleccionadas del grupo que consiste en *Escherichia* (tal como *E. coli*), *Bacillus* [por ejemplo, *Bacillus subtilis*], *Salmonella* y *Mycobacterium* [preferentemente no patógeno, por ejemplo, *M. bovis* BCG].

Las células eucariotas pueden presentarse en forma de levaduras (tales como *Saccharomyces cerevisiae*) y protozoos. Como alternativa, las células eucariotas transformadas derivan de un organismo multicelular tales como un hongo, una célula de insecto, una célula vegetal o una célula de mamífero.

Para fines de producción, es ventajoso que la célula transformada se transforme de forma estable al tener el ácido nucleico definido anteriormente integrado de forma estable en su genoma, y en determinadas realizaciones también se prefiere que la célula transformada secrete o lleve en su superficie el polipéptido de la invención, ya que esto facilita la recuperación de los polipéptidos producidos.

Una versión particular es una bacteria y la secreción del polipéptido de la invención es en el espacio periplásmico.

A continuación se presentan más detalles sobre las células y líneas celulares:

Las células adecuadas para la expresión de ácido nucleico recombinante de los fragmentos de ácido nucleico de la presente invención son procariotas y eucariotas. Los ejemplos de células procariotas incluyen *E. coli*; miembros del género *Staphylococcus*, tales como *S. epidermidis*; miembros del género *Lactobacillus*, tales como *L. plantarum*; miembros del género *Lactococcus*, tales como *L. lactis*; miembros del género *Bacillus*, tales como *B. subtilis*; miembros del género *Corynebacterium* tales como *C. glutamicum*; y miembros del género *Pseudomonas* tales como *Ps. fluorescens*. Los ejemplos de células eucariotas incluyen células de mamíferos; células de insecto; células de levadura tales como miembros del género *Saccharomyces* (por ejemplo, *S. cerevisiae*), miembros del género *Pichia* (por ejemplo, *P. pastoris*), miembros del género *Hansenula* (por ejemplo, *H. polymorpha*), miembros del género *Kluyveromyces* (por ejemplo, *K. lactis* o *K. fragilis*) y miembros del género *Schizosaccharomyces* (por ejemplo, *S. pombe*).

Las técnicas para la producción de genes recombinantes, la introducción en una célula y la expresión de genes recombinantes son bien conocidas en la técnica. Se proporcionan ejemplos de tales técnicas en referencias tales como Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987-2002 y Sambrook *et al.*, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Como se usa en el presente documento, los términos y expresiones "célula", "línea celular", y "cultivo celular" pueden usarse indistintamente.

Todas estas expresiones también incluyen su descendencia, que es cualquiera y todas las generaciones posteriores. Se entiende que toda la progenie puede no ser idéntica debido a mutaciones deliberadas o inadvertidas. En el contexto de la expresión de una secuencia de ácido nucleico heterólogo, "célula hospedadora" se refiere a una célula procariota o eucariota e incluye cualquier organismo transformable que sea capaz de replicar un vector o expresar un gen heterólogo codificado por un vector. Una célula hospedadora puede usarse, y se ha usado, como receptor de vectores

o virus. Una célula hospedadora puede ser "transfectada" o "transformada", que se refiere a un proceso por el cual el ácido nucleico exógeno, tal como una secuencia codificante de proteína recombinante, se transfiere o se introduce en la célula hospedadora. Una célula transformada incluye la célula en cuestión primaria y su descendencia.

- 5 Las células hospedadoras pueden derivar de procariotas o eucariotas, incluyendo bacterias, células de levadura, células de insectos y células de mamíferos para la replicación del vector o la expresión de parte o la totalidad de la secuencia o secuencias de ácido nucleico. Existen numerosas líneas celulares y cultivos disponibles para su uso como célula hospedadora y pueden obtenerse a través de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, por sus siglas en inglés), que es una organización que sirve como archivo de cultivos vivos y materiales genéticos (www.atcc.org) o de otras instituciones de depósito tales como Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ). Un experto en la materia puede determinar un hospedador apropiado basándose en la estructura del vector y el resultado deseado. Un plásmido o cósmido, por ejemplo, puede introducirse en una célula hospedadora procariota para la replicación de muchos vectores o la expresión de proteínas codificadas. Las células bacterianas usadas como células hospedadoras para la replicación y/o expresión del vector incluyen cepas de *Staphylococcus*, DH5α, JMI 09 y KC8, así como una serie de hospedadores bacterianos disponibles en el mercado tales como las Células Competentes SURE(R) y las Células Doradas SOLOP ACK(TM) (STRATAGENE®, La Jolla, CA). Como alternativa, las células bacterianas tales como *E. coli* LE392 podrían usarse como células hospedadoras para virus fagos. Las células de levadura apropiadas incluyen *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces pombe* y *Pichia pastoris*.
- 10 Los ejemplos de células hospedadoras eucariotas para la replicación y/o la expresión de un vector incluyen HeLa, NIH3T3, Jurkat, 293, Cos, CHO, Saos y PC12. Muchas células hospedadoras de diversos tipos celulares y organismos están disponibles y serían conocidas por un experto en la materia. De manera similar, un vector vírico puede usarse junto con una célula hospedadora eucariota o procariota, particularmente uno que sea permisivo para la replicación o la expresión del vector.
- 15 Algunos vectores pueden emplear secuencias de control que permiten que se repliquen y/o que se expresen tanto en células procariotas como eucariotas. Un experto en la materia comprendería además las condiciones en las que incubar todas las células hospedadoras procariotas o eucariotas descritas anteriormente para mantenerlas y permitir la replicación de un vector. También se comprenden y se conocen técnicas y condiciones que permitirían la producción a gran escala de vectores, así como la producción de los ácidos nucleicos codificados por vectores y sus polipéptidos, proteínas o péptidos análogos.

Sistemas de expresión

- 35 Existen numerosos sistemas de expresión que comprenden al menos una parte o la totalidad de las composiciones analizadas anteriormente. Pueden emplearse sistemas basados en procariotas y/o eucariotas para su uso con la presente invención para producir secuencias de ácido nucleico, o sus polipéptidos, proteínas y péptidos afines. Muchos de estos sistemas están disponibles en el mercado y ampliamente.
- 40 El sistema de células de insecto/baculovirus puede producir un alto nivel de expresión de proteínas de un segmento de ácido nucleico heterólogo, tal como se describe en las Patentes de EE.UU. 5.871.986, 4.879.236, y que pueden comprarse, por ejemplo, con el nombre MAXBAC® 2.0 de INVITROGEN® y el sistema de expresión en Baculovirus BACPACK™ de CLONTECH®.
- 45 Además de los sistemas de expresión desvelados de la invención, otros ejemplos de sistemas de expresión incluyen el Sistema de Expresión en Mamíferos Inducible COMPLETE CONTROL™ de STRATAGENE®, que incluye un receptor sintético inducible por ecidisona, o su sistema de expresión de pET, un sistema de expresión de *E. coli*. Otro ejemplo de un sistema de expresión inducible está disponible en INVITROGEN®, que lleva el sistema T-REX™ (expresión regulada por tetraciclina), un sistema de expresión de mamífero inducible que usa el promotor de CMV de longitud completa. INVITROGEN® también proporciona un sistema de expresión de levadura denominado Sistema de expresión de *Pichia methanolica*, que está diseñado para la producción a un alto nivel de proteínas recombinantes en la levadura metilotrófica *Pichia methanolica*. Un experto en la materia sabría cómo expresar un vector, tal como una construcción de expresión, para producir una secuencia de ácido nucleico o su polipéptido, proteína o péptido afines.

Amplificación de ácidos nucleicos

- Los ácidos nucleicos usados como una plantilla para la amplificación pueden aislarse de células, tejidos u otras muestras de acuerdo con metodologías convencionales (Sambrook et al, 2001). En determinadas realizaciones, el análisis se realiza en homogeneizados de células o tejidos completos o muestras de líquidos biológicos sin una purificación sustancial del ácido nucleico plantilla. El ácido nucleico puede ser ADN genómico o ARN fraccionado o de célula completa. Cuando se usa ARN, puede desearse convertir el ARN en un ADN complementario.

- El término "cebador", como se usa en el presente documento, pretende que abarque cualquier ácido nucleico que sea capaz de cebar la síntesis de un ácido nucleico naciente en un proceso dependiente de una plantilla. Normalmente, los cebadores son oligonucleótidos de diez a veinte y/o treinta pares de bases de longitud, pero pueden emplearse secuencias más largas. Los cebadores pueden proporcionarse en forma bicatenaria y/o monocatenaria, aunque se

prefiere la forma monocatenaria.

Los pares de cebadores diseñados para hibridarse selectivamente con ácidos nucleicos correspondientes a secuencias de genes identificados en el presente documento se ponen en contacto con el ácido nucleico plantilla en condiciones que permiten la hibridación selectiva. Dependiendo de la aplicación deseada, pueden seleccionarse condiciones de hibridación de alta rigurosidad que solo permitan la hibridación con secuencias que sean completamente complementarias a los cebadores. En otras realizaciones, la hibridación puede producirse en condiciones de rigurosidad reducida para permitir la amplificación de ácidos nucleicos que contienen uno o más emparejamientos incorrectos con la secuencia de los cebadores. Una vez hibridado, el complejo plantilla-cebador se pone en contacto con una o más enzimas que facilitan la síntesis de ácidos nucleicos dependiente de plantilla. Múltiples rondas de amplificación, también denominadas "ciclos", se llevan a cabo hasta que se produce una cantidad suficiente de producto de amplificación.

El producto de amplificación puede detectarse o cuantificarse. En determinadas aplicaciones, la detección puede realizarse por medios visuales. Como alternativa, la detección puede implicar la identificación indirecta del producto mediante quimioluminiscencia, gammagrafía radiactiva mediante radiomarcador incorporado o marcador fluorescente o incluso mediante un sistema que usa señales de impulso eléctrico y/o térmico (Bellus, 1994).

Hay varios procesos dependientes de plantilla disponibles para amplificar las secuencias de oligonucleótidos presentes en una muestra de plantilla determinada. Uno de los métodos de amplificación más conocidos es la reacción en cadena de la polimerasa (conocida como PCR(TM)) que se describe en detalle en las Patentes de EE.UU. 4.683.195, 4.683.202 y 4.800.159, y en Innis *et al.*, 1988.

Los métodos alternativos para la amplificación de secuencias de ácido nucleico diana que pueden usarse en la práctica de la presente invención se desvelan en las Patentes de EE.UU. 5.843.650, 5.846.709, 5.846.783, 5.849.546, 5.849.497, 5.849.547, 5.858.652, 5.866.366, 5.916.776, 5.922.574, 5.928.905, 5.928.906, 5.932.451, 5.935.825, 5.939.291 y 5.942.391, la Solicitud de GB N.º 2 202 328 y en la Solicitud PCT N.º PCT/US89/01025.

Métodos de transferencia de genes

Se cree que los métodos adecuados para el suministro de ácidos nucleicos para efectuar la expresión de composiciones de la presente invención incluyen prácticamente cualquier método mediante el cual un ácido nucleico (por ejemplo, ADN, incluyendo los vectores víricos y no víricos) puede introducirse en una célula, un tejido o un organismo, como se describe en el presente documento o como conocería un experto en la materia. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, el suministro directo de ADN tal como por inyección (Patentes de EE.UU. N.º 5.994.624, 5.981.274, 5.945.100, 5.780.448, 5.736.524, 5.702.932, 5.656.610, 5.589.466 y 5.580.859), incluyendo microinyección (Harland y Weintraub, 1985; Patente de EE.UU. 5.789.215); por electroporación (Patente de EE.UU. N.º 5.384.253); mediante precipitación con fosfato de calcio (Graham y Van Der Eb, 1973; Chen y Okayama, 1987; Rippe *et al.*, 1990); usando DEAE dextrano seguido de polietilenglicol (Gopal, 1985); por carga sónica directa (Fechheimer *et al.*, 1987); mediante transfección mediada por liposomas (Nicolau y Sene, 1982; Fraley *et al.*, 1979; Nicolau *et al.*, 1987; Wong *et al.*, 1980; Kaneda *et al.*, 1989; Kato *et al.*, 1991); mediante bombardeo con microproyectiles (Solicitudes PCT N.º WO 94/09699 y 95/06128; Patentes de EE.UU. 5.610.042; 5.322.783 5.563.055, 5.550.318, 5.538.877 y 5.538.880); por agitación con fibras de carburo de silicio (Kaeppler *et al.*, 1990; Patentes de EE.UU. 5.302.523 y 5.464.765) mediante transformación mediada por *Agrobacterium* (Patentes de EE.UU. 5.591.616 y 5.563.055); o mediante transformación de protoplastos mediada por PEG (Omirulleh *et al.*, 1993; Patentes de EE.UU. 4.684.611 y 4.952.500); mediante desecación/absorción de ADN mediada por inhibición (Potrykus *et al.*, 1985).

A través de la aplicación de técnicas tales como estas, el orgánulo o los orgánulos, la célula o las células, el tejido o los tejidos o el organismo o los organismos pueden transformarse de forma estable o transitoria.

Composiciones de la invención; vacunas

Las composiciones farmacéuticas, en particular, las vacunas, de acuerdo con la invención pueden ser profilácticas (es decir, para prevenir la infección) o terapéuticas (es decir, para tratar la enfermedad después de la infección).

Tales vacunas comprenden antígeno o antígenos inmunizantes, inmunógeno o inmunógenos, polipéptido o polipéptidos, proteína o proteínas o ácido o ácidos nucleicos, habitualmente junto con "portadores farmacéuticamente aceptables", que incluyen cualquier portador que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición.

En algunas realizaciones de la invención, las composiciones farmacéuticas tales como las vacunas incluyen únicamente un único antígeno, inmunógeno, polipéptido, proteína, ácido nucleico o vector de la invención, pero en otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden "cócteles" de los antígenos o de los inmunógenos o de los polipéptidos o de la proteína o de los ácidos nucleicos o de los vectores de la invención.

En realizaciones particularmente interesantes, la composición farmacéutica es un vector MVA mencionado en el

presente documento, que codifica y que puede efectuar la expresión de al menos 2 fragmentos de ácido nucleico de la invención.

Otra realización interesante de una composición farmacéutica comprende ARN como el principio activo, es decir, al menos un ARNm que codifica un polipéptido de la invención.

Una realización de una composición farmacéutica de la invención comprende Y o al menos Y o como máximo Y polipéptidos distintos desvelados en el presente documento, en donde uno deriva de SEQ ID NO: 14 y donde cada uno de dichos Y o al menos Y o como máximo Y polipéptidos distintos comprende una secuencia de aminoácidos inmunogénica presente en o derivada de una cualquiera de SEQ ID NO: 1-16 y en donde dichos Y o al menos Y o como máximo Y polipéptidos distintos juntos comprenden secuencias de aminoácidos inmunogénicas presentes en o derivadas de Y o al menos Y o como máximo Y de SEQ ID NO: 1-16, en donde Y es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

Otra realización de la composición farmacéutica de la invención comprende Z o al menos Z o como máximo Z moléculas de ácido nucleico distintas (tales como ADN y ARN) cada una de las cuales codifica un polipéptido de la invención, de las cuales una es como se definió anteriormente para el segundo aspecto de la invención, donde cada una de dichas Z o al menos Z o como máximo Z moléculas de ácido nucleico distintas codifica una secuencia de aminoácidos inmunogénica presente en o derivada de una cualquiera de SEQ ID NO: 1-16 y en donde dichas Z o al menos Z moléculas de ácido nucleico distintas codifican juntas secuencias de aminoácidos inmunogénicas presentes en o derivadas de Z o al menos Z o como máximo Z de SEQ ID NO: 1-16, en donde Z es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

Los portadores adecuados normalmente son macromoléculas grandes de metabolización lenta tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, agregados lipídicos (tales como gotitas de aceite o liposomas) y partículas víricas inactivas.

Tales vehículos son bien conocidos por los expertos en la materia. Adicionalmente, estos portadores pueden funcionar como agentes inmunoestimulantes ("adyuvantes"). Adicionalmente, el antígeno o inmunógeno puede estar conjugado con un toxoide bacteriano, tal como un toxoide del patógeno de difteria, tétanos, cólera, *H. pylori*, etc., véase la descripción de los portadores inmunogénicos anteriormente citada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen por lo tanto normalmente un adyuvante inmunológico, que es comúnmente un adyuvante a base de aluminio o uno de los otros adyuvantes descritos a continuación:

Los adyuvantes preferidos para potenciar la eficacia de la composición incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de aluminio (alumbre), tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, etc.; (2) formulaciones de emulsión de aceite en agua (con o sin otros agentes inmunoestimulantes específicos tales como péptidos de muramilo (véase más adelante) o componentes de la pared celular bacteriana), tales como, por ejemplo, (a) MF59 (documento WO 90/14837; Capítulo 10 en *Vaccine design: the subunit and adjuvant approach*, eds. Powell & Newman, Plenum Press 1995), que contiene escualeno al 5 %, Tween 80 al 0,5 % y Span 85 al 0,5 % (que opcionalmente contiene varias cantidades de MTP-PE (véase más adelante), aunque no se requiere) formulado en partículas submicrométricas usando un microfluidizador tal como el microfluidizador Modelo 110Y (Microfluidics, Newton, MA), (b) SAF, que contiene escualeno al 10 %, Tween 80 al 0,4 %, polímero L121 bloqueado con Pluronic al 5 % y thr-MDP (véase a continuación) microfluidizado en una emulsión submicrométrica o bien mezclado en vórtex para generar una emulsión de tamaño de partícula más grande y (c) sistema adyuvante Ribi (RAS), (Ribi Immunochem, Hamilton, MT) que contiene escualeno al 2 %, Tween 80 al 0,2 % y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforil lípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM, por sus siglas en inglés) y esqueleto de la pared celular (CWS, por sus siglas en inglés), preferentemente MPL + CWS (Detox™); (3) pueden usarse adyuvantes de saponina tales como Stimulon™ (Cambridge Bioscience, Worcester, MA) o partículas generadas a partir de los mismos tales como ISCOM (complejos inmunoestimulantes, por sus siglas en inglés); (4)

Adyuvante completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés) y Adyuvante incompleto de Freund (IFA, por sus siglas en inglés); (5) citocinas, tales como interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, etc.), interferones (por ejemplo, interferón gamma), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), etc.; y (6) otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes para mejorar la eficacia de la composición. Se prefieren los adyuvantes Alumbre y MF59™.

Como se ha mencionado anteriormente, los péptidos de muramilo incluyen, pero no se limitan a, N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2"-2'dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina (MTP-PE), etc.

Las composiciones inmunogénicas (por ejemplo, el antígeno o el inmunógeno o el polipéptido o la proteína o el ácido nucleico inmunizantes, el portador farmacéuticamente aceptable y el adyuvante) normalmente contendrán diluyentes, tales como agua, solución salina, glicerol, etanol, etc. Adicionalmente, las sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponantes del pH y similares, pueden estar presentes en dichos

vehículos.

Normalmente, las composiciones inmunogénicas se preparan como inyectables, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección. La preparación también puede emulsionarse o encapsularse en liposomas para un efecto adyuvante potenciado, como se analizó anteriormente en portadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones inmunogénicas usadas como vacunas comprenden una cantidad inmunológicamente eficaz de los polipéptidos antigénicos o inmunogénicos, así como cualquier otro de los componentes mencionados anteriormente, según sea necesario. Por "cantidad inmunológicamente eficaz", se entiende que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea en una sola dosis o como parte de una serie, es eficaz para el tratamiento o la prevención. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y la condición física del individuo a tratar, el grupo taxonómico del individuo a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunológico del individuo para sintetizar anticuerpos o generalmente generar una respuesta inmunitaria, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la valoración de la situación médica por parte del médico tratante y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad caiga dentro de un intervalo relativamente amplio que puede determinarse a través de ensayos rutinarios. Sin embargo, para los fines de vacunación con proteínas, la cantidad administrada por inmunización está normalmente en el intervalo entre 0,5 µg y 500 mg (sin embargo, a menudo no superior a 5.000 µg) y muy a menudo en el intervalo entre 10 y 200 µg.

Las composiciones inmunogénicas se administran convencionalmente por vía parenteral, por ejemplo, mediante inyección, ya sea por vía subcutánea, por vía intramuscular o por vía transdérmica/transcutánea (por ejemplo, documento W098/20734). Las formulaciones adicionales adecuadas para otros modos de administración incluyen formulaciones orales y pulmonares, supositorios y aplicaciones transdérmicas. En el caso de la vacunación con ácido nucleico, también pueden ser aplicables las vías intravenosa o intraarterial.

El tratamiento de dosificación puede ser un control estricto de dosis única o un control estricto de dosis múltiple. La vacuna puede administrarse junto con otros agentes inmunorreguladores.

Como una alternativa a las vacunas basadas en proteínas, puede usarse la vacunación con ADN (también denominada vacunación con ácido nucleico o vacunación génica) [por ejemplo, Robinson y Torres (1997) *Seminars in Immunol* 9: 271-283; Donnelly *et al.* (1997) *Avnu Rev Innunol* 15: 617-648; más adelante en el presente documento].

Un aspecto adicional de la invención es como se mencionó anteriormente el reconocimiento de que pueden proporcionarse vacunas de combinación, en donde 2 o más antígenos desvelados en el presente documento se combinan para potenciar la respuesta inmunitaria del animal vacunado, incluyendo la optimización de la respuesta inmunitaria inicial y la duración de la inmunidad. Para los fines de este aspecto de la invención, también pueden usarse múltiples fragmentos antigénicos derivados de la misma proteína más larga, tal como el uso de una combinación de diferentes longitudes de fragmentos de secuencia polipeptídica de una proteína.

También, las realizaciones de la invención se refieren a una composición (o al uso como vacuna de la misma) que comprende 2 inmunógenos proteicos distintos (es decir, no idénticos) desvelados en el presente documento en donde el primero de dichos inmunógenos es SEQ ID NO: 14 o una variante o fragmento de la misma desvelado en el presente documento en combinación con un inmunógeno proteico seleccionado de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 o en combinación con una variante o fragmento desvelado en el presente documento de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

Métodos de tratamiento posibilitados por la invención

Los métodos de tratamiento habilitados generalmente se refieren a la inducción de inmunidad y, como tal, también implican métodos que se refieren al tratamiento, la profilaxis y la mejoría de la enfermedad.

Cuando los métodos de inmunización implican que se administra un polipéptido para el uso de la invención o una composición que comprende un polipéptido tal el animal (por ejemplo, el ser humano) normalmente recibe entre 0,5 y 5.000 µg del polipéptido de la invención por administración.

En realizaciones preferidas, el esquema de inmunización incluye que el animal (por ejemplo, el ser humano) reciba una administración de cebado y una o más administraciones de refuerzo.

Las realizaciones preferidas comprenden que la administración es para el fin de inducir inmunidad protectora contra *S. aureus*. En esta realización se prefiere particularmente que la inmunidad protectora sea eficaz para reducir el riesgo de atraer infección por *S. aureus*. o es eficaz para tratar o mejorar la infección por *S. aureus*.

Como se menciona en el presente documento, las vacunas preferidas de la invención inducen inmunidad humoral, por lo que se prefiere que la administración tenga como finalidad inducir anticuerpos específicos para *S.*

aureus y en donde dichos anticuerpos o linfocitos B que producen dichos anticuerpos se recuperan posteriormente del animal.

Los métodos de inmunización desvelados en el presente documento también pueden ser útiles en la producción de anticuerpos, por lo que, en otras realizaciones, la administración es para el fin de inducir anticuerpos específicos para *S. aureus*. y en donde los linfocitos B que producen dichos anticuerpos se recuperan posteriormente del animal y se usan para la preparación de anticuerpos monoclonales.

Las composiciones farmacéuticas pueden como se mencionó anteriormente comprender polipéptidos o ácidos nucleicos de la invención. Las composiciones farmacéuticas comprenderán una cantidad terapéuticamente eficaz de los mismos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad profilácticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección deseada o para presentar un efecto terapéutico o preventivo detectable. El efecto puede detectarse mediante, por ejemplo, marcadores químicos o niveles de antígenos. Los efectos terapéuticos también incluyen la reducción de los síntomas físicos, tales como temperatura corporal disminuida. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del tamaño y la salud del sujeto, la naturaleza y el grado de la afección a tratar y la terapia o la combinación de terapias seleccionadas para la administración. Por lo tanto, no es útil especificar una cantidad eficaz exacta por adelantado. Sin embargo, se hace referencia a los intervalos de dosis de cantidades inmunológicamente eficaces de polipéptidos, véase anteriormente.

Sin embargo, la cantidad eficaz para una situación dada puede determinarse mediante una experimentación rutinaria y se encuentra dentro del criterio del médico.

Para los fines de la presente invención, una dosis eficaz será de aproximadamente 0,01 mg/kg a 50 mg/kg o de 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de las construcciones de ADN en el individuo al que se administra.

Una composición farmacéutica también puede contener un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador para la administración de un agente terapéutico, tales como anticuerpos o un polipéptido, genes y otros agentes terapéuticos. El término se refiere a cualquier vehículo farmacéutico que no induce por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición y que puede administrarse sin toxicidad indebida. Los portadores adecuados pueden ser macromoléculas grandes de metabolización lenta tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y partículas víricas inactivas. Dichos portadores son bien conocidos por expertos en la materia.

Pueden usarse sales farmacéuticamente aceptables en los mismos, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos y similares; y las sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, malonatos, benzoatos y similares. Un análisis exhaustivo de los excipientes farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991).

Los portadores farmacéuticamente aceptables en las composiciones terapéuticas pueden contener líquidos tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Adicionalmente, las sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponantes del pH y similares, pueden estar presentes en dichos vehículos. Normalmente, las composiciones terapéuticas se preparan como inyectables, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección. Los liposomas están incluidos dentro de la definición de un portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo

Prueba de vacunas derivadas de S. aureus en ratones expuestos a MRSA

Expresión y purificación de genes de *S. aureus*

1. Los fragmentos de genes que codifican los polipéptidos de *S. aureus* de la invención se preparan sintéticamente y se introducen en el vector pQE-1 (Qiagen) de Genscript. Los fragmentos se insertan mediante ligamiento de extremos romos en el sitio PVU II en el extremo 5', inmediatamente después de la región codificante del vector para los restos de 6 histidinilo. En el extremo 3', todos los fragmentos de genes insertados incluyen un codón de parada.

2. Los vectores de 1 se transfectan en la cepa *E. coli* M15[pREP4], que contiene un plásmido de expresión así como uno represor que facilitan la expresión apropiada.

3. Los vectores de 1 se insertan además en *E. coli* XL1 Blue para almacenamiento a largo plazo.

4. Los clones transfectados y seleccionados se prueban para su expresión a pequeña escala de tal manera que obtienen las condiciones óptimas para la expresión en términos de cantidad de IPTG, se determina la densidad de células y el tiempo de inducción de la expresión.

5. A partir de la información obtenida en 4, se establecen cultivos a gran escala; posteriormente los productos de expresión se recogen y se purifican sobre una columna Ni-NTA.

6. Se investiga la pureza y el rendimiento de la expresión a gran escala mediante SDS-PAGE y espectrofotometría, mientras que posteriormente las proteínas se dividen en alícuotas para su uso en experimentos de inmunización y otros experimentos.

Inmunización e infección de provocación por *S. aureus* en ratones

1. Se usaron ratones NMRI de 2 meses de edad.

2. Se usaron grupos de al menos 8 ratones para la inmunización. Los ratones se inmunizaron 3 veces (el día 0, 14 y 28) antes de la infección de provocación. Se trató un grupo de control de acuerdo con un protocolo idéntico con la excepción de que se usó un antígeno proteico irrelevante o solución salina tamponada con fosfato para la inmunización.

1ª inmunización:

Se mezclaron 25 µg de proteína (por ratón) con 100 µl de hidróxido de aluminio (Alhydrogel 2,0 %, Brenntag) por cada 125 µg de proteína y se incubó con rotación de extremo a extremo durante 15 min. Se añadió adyuvante incompleto de Freund (Sigma) en un volumen 1:1 y la mezcla se mezcló en vórtex exhaustivamente durante 1 hora. Esta mezcla se inyectó por vía subcutánea.

2ª y 3ª inmunizaciones:

A los ratones se les inyectó refuerzo por vía intraperitoneal con un intervalo de 2 semanas, usando la misma cantidad de proteína mezclada con hidróxido de aluminio y solución salina fisiológica.

3. 14 días después de la última inmunización, un número de bacterias (2×10^9 células) correspondientes a una LD₉₀ predeterminada en el grupo de control de ratones se administró por vía intraperitoneal a todos los ratones.

Las células se manipularon en frío y se mantuvieron en hielo hasta su uso. La solución madre de células MRSA se descongeló en hielo y a continuación la cantidad adecuada de células se diluyó en solución salina fisiológica estéril (volumen total por ratón 500 µl).

La supervivencia se vigiló dos veces al día durante las primeras 48 horas después de la provocación y una vez al día durante los 7 días posteriores. Los ratones se sacrificaron si mostraban signos de sufrimiento. Los ratones se monitorizaron con respecto a la pérdida de peso y la temperatura corporal usando un chip implantado. Los órganos de los ratones se usaron para determinar los recuentos de UFC para SAR1402 (SEQ ID NO: 5), SAR 2723 (SEQ ID NO: 13) y SAR2753 (SEQ ID NO: 14).

Los resultados de 7 vacunaciones con polipéptidos se presentan en las Figuras.

La Fig. 1 muestra las curvas de supervivencia para 8 ratones inmunizados con SAR1402 de longitud completa (SEQ ID NO: 5) y 8 ratones inmunizados con control negativo. La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 7/8 ratones, mientras que sólo 1/8 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,001$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox).

La Fig. 2 muestra las curvas de supervivencia para 8 ratones inmunizados con los aminoácidos 20-515 de SAR2496 (SEQ ID NO: 11) y 8 ratones inmunizados con control negativo. La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 6/8 ratones, mientras que sólo 1/8 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,005$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox).

La Fig. 3 muestra las curvas de supervivencia para 8 ratones inmunizados con los aminoácidos 28-619 de SAR2723 (SEQ ID NO: 13) y 8 ratones inmunizados con control negativo. La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 4/8 ratones, mientras que sólo 1/8 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,0145$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox).

La Fig. 4 muestra las curvas de supervivencia para 8 ratones inmunizados con los aminoácidos 36-681 de SAR2753 (SEQ ID NO: 14) y 8 ratones inmunizados con control negativo. La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 4/8 ratones, mientras que sólo 1/8 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el

grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,0032$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox).

La Fig. 5 muestra las curvas de supervivencia para 20 ratones inmunizados con los aminoácidos 36-476 de SAR2753 (SEQ ID NO: 14)

y 20 ratones inmunizados con control negativo (solución salina tamponada con fosfato, PBS). La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 15/20 ratones, mientras que sólo 6/20 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,0053$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox).

La Fig. 6 muestra las curvas de supervivencia para 20 ratones inmunizados con un homólogo de SAR2716 (USA300HOU_2637_28_439 mostrado en SEQ ID NO: 49) y 20 ratones inmunizados con control negativo (PBS). La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 15/20 ratones, mientras que sólo 6/20 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,0063$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox). USA300HOU_2637_28_439 tiene una identidad de secuencia con SEQ ID NO: 10, restos 28-439, del 93 %.

La Fig. 7 muestra las curvas de supervivencia para 19 ratones inmunizados con los aminoácidos 25-564 de SAR1795 (SEQ ID NO: 12) y 20 ratones inmunizados con control negativo (PBS). La supervivencia en el grupo vacunado el día 7 fue de 15/19 ratones, mientras que sólo 6/20 ratones en el grupo de control sobrevivieron. La supervivencia aumentada en el grupo vacunado es estadística y altamente significativa ($P=0,0049$ de acuerdo con una prueba de intervalo Log de Mantel-Cox).

INFORMACIÓN DE SECUENCIAS

El listado de secuencias incluido expone las secuencias de polipéptidos y ácidos nucleicos de la presente invención. Para una fácil referencia, las secuencias se presentan a continuación:

Los polipéptidos de la presente divulgación tienen las siguientes secuencias de aminoácidos:

SEQ IN NO: 1

MAKGNLFKAILGIGGAVAAVLVTRKDSRDKLKAEYNKYKQDPQSYKDNAKDKATQLGTIANETIKEVKTN
PKEYANRLKNNPKAFFEEEEKSKFTEYDNKTDESIEKGKFDDEGGAAPNNNLRIVTEEDLKKNKNALS DKE

SEQ IN NO: 2

MKKLVSIVGATLLLAGCGSQNLAPLEEKTTDLREDNHQLKLDIQELNQQISDSKSKIKGLEKDKENSKKTA
SNNTKIKLMNVTSTYYDKVAKALKSYNDIEKDVSKNKGDKNVQSKLNQISNDIQSAHTSYKDAIDGLSLS
DDDKKTSKNIDKLNSDLNHAFDDIKNGYQNKDKKQLTKGQQALS KLN LNAKS

SEQ IN NO: 3

MKKLVTGLLALSFLAACGQDSDQKDSNKEKDDKAKTEQQDKKTNDSSKDKKDNKDDSKDVNKNK
DNSANDNQQQSNSNATNNDQNQTNNNQNSGQTTNNQKSSYVAPYYGQNAAPVARQIYPFNGNKSQ
ALQQLPNFQTALNAANNEANKFGNGHKVYNDYSIEEHNGNYKYVFSFKDPNVNGKYSIVTVDYTGQAMV
TDPNYQQ

SEQ IN NO: 4

MKKVMGILLASTLILGACGHHQDSAKKESTSHKKKENDNEELNEELKEFKSKKNMDIKIKGDTIVSDKFE
AKIKEPFIINEKDEKKKYIAFKMEITAKKDDKDLNPSSISHDYINITQDDKNTVNLKRDGYLLSDKNYKDW
TEHNQDQIKKGKTAQAMFIYELRGDGNINLVHVKYSEDKTVDSSKFSKFKLKTEDFSHRAETREEVEKKE
KEFEEYKKEQEREKEKEKQKDDDHSGLDEV

SEQ IN NO: 5

MKKWQFVGTTALGATLLLACGGGNGGSGNSDLKGEAKDGSSTVAPIVEKLNEKWAQDHSDAKISA
GQAGTGAGFQKFIAGDIDFADASRPIDEEKQKLQDKNIKYKEFKIAQDGVTVAVNKENDFVDELKQQL
KATYSGKAKTWKDVNSKWPDKKINAVSPNSSHGTYDFFENEVMNKEDIKAEKNADTNAIVSSVTKNKEG
IGYFGYNFYVQNKDKLKEVKIKDENGKATEPTKTKTIQDNSYALSRPLFIYVNEKALKDNKVMSEFIKFLVED
KGKAAEEGGYVAAPEKTYKSQDDDLKAFIDKNQKSDDKKSDDKKSEDKK

SEQ IN NO: 6

MKGKFLKVSSLFVATLTTATLVSSPAANALSSKAMDNHPQQTQTDKQQTPKIQKGGNLKPLEQRERANVI
LPNNDRHQITDTTNGHYAPVTYIQVEAPTGTFIASGVVVVGKDTLLTNKHIVDATHGDPHALKAFASAINQD
NYPNGGFTAQITKYSGEGLAIVKFSPNEQNKHIGEVVKPATMSNNAETQVNQNTITVTGYPGDKPVATM
WESKKGITYLKGEAMQYDLSTTGGNSGSPVFNEKNEVIGIHWGGVPNQFNGAVFINENVRNFLKQNIEDI
NFANDDHPNPNPDNPNPNPNPDNPNPNPDNPNPNPDNPNPNPDNPNPNPDQPNPNPNPDNGD
NNNSDNPDA

5

SEQ IN NO: 7

MKRTLVLITAIIFILAACGNHKKDDQAGKDNQKHNNSSNQVKEIATDKNVQGDNYRLLPFKESQARGLLQ
DNMANSYNGGDFEDGLLNLSKEVFPTDKYLYQDQGLDKKTINAYLNLKYTKREIDKMSEKDKKDKKAN
ENLGLNPSHEGETDPEKIAEKSPAYLSNILEQDFYGGGDTKGKNIKGMTIGLAMNSVYYYKKEKDGPTFSK
KLDDSEVKKQKQKQMAEILSRLRENDLKDIPHFAYKQSSSEDSTPGEFITQATAEKSQTKLNEWHNIN
EKSALLPSSTAADYDENLNNNFQKQFNDNLQSYFSNFTQAVGKVKFVDKPKQRLVVDLPIDYYGQAETIGIT
QYVTEQANKYFDKIDNYEIRIKDGNQPRALISKTKDDKEPQVHIYSN

10

SEQ IN NO: 8

MRENFKLRKMKVGLVSVAITMLYIMTNGQAEASEANEKPSTNQESKVVSQTEQNSKETKTVESNKNFVKL
DTIKPGAQKITGTTLPNHVLLTVDGKSADSVENGGLGFVEANDKGEFEYPLNNRKIVHNQEIEVSSSSPD
LGEDEEEDVEEASTDKAGVEEESTEAKVYTTTPRYEKAYEIPKEQLKEKDGHHQVFIEPITEGSGIIGHT
SVKKGVALSINNKFINFEEESVKGGSKEDTKASSDGIWMPIDDKGYFNDFKTKRFDNLELKEGNDISLT
FAPDDEEDALKPLIFKTKVTSLEDIDKAETKYDHTKLNKVKVLDNVKEDLHVDEIYGSLYHTDKGKGILDK
EGTKVIKGTGFANAVVKVDSELGEAQLFQDLQVNEKGESFDSHGAGFRLQNGEKLNFVVDPTGDLL
SNEFVSKEIDIEETPEQKADREFDEKLENTPAYKLYGDKIVGFDTNDFPITWFYPLGEKKVERTTPKLEK

15 SEQ IN NO: 9

MSKKLKIIPIIIIVLLLIGGIWGVYAFFANTPKNTYKSEQQTAKMYKDYFNDRFENEVKFQEKMKDNSFL
SSELSADASDEIVKGLGIPKSVVNASKIKMSYGHDPKKEKSMINLEPTIADSALGKFQLAADKDKHYFES
PLFKGKYSVNNSDLLSTYSKLTGEDEETAKENGITNQQLNLNTLFSNAQAQSDYSKIAEKYSELIVDKLD
DDNFDKGGKKEEIKVNGEKYKVRPVTLTLSRADTKKITLAVLEEAKKDKDLKKLMEEQGTTKDFEKDIKKAI
DDVKETKKDEFKIQSKIYTEKHTIVKREITITDKENNKTKIKGTNTLEDDKLKLDYALDFDQDKYTYAEAK
YTIKGVSSKEKDNKYSKYEFGKTEYDESKIKLDNQEKVDGTRQDKGKITVALDKYSDENEFTFENNI
DSDVKNNTQKSTLNIIGIKYAEPPINFILKSSTKLKADIDFDDSGAKDFNSLSSKDREKLEKEIEKNGGKMF
ESILKKASK

SEQ IN NO: 10

20

MRKFSRYAFTSMATVTLLSSLTPAALASDTNHKPATSDINFEITQKSDAVKALKELPKSENVKNHYQDYSV
TDVKTDKKGFTHYTLQPSVDGVHAPDKEVKVHADKSGKVVLINGDTPDAKKVKPTNKVTLKDEAADKAF
NAVKIDKNKAKNLQDDVIKENKVEIDGDSNKYIYNIELITVTPESHVKVKIDADTGAVVEKTNLVKEAAA
TGTGKGVLDGTDKIDININSIDGGFSLEDLTHQGKLSAYNFNDQTGQATLITNEDENFVKDDQRAGVDANY
YAKQTYDYYKNTFGRESYDNHGSPIVSLTHVNHYGGQDNRNNAAWIGDKMIYGDGDGRFTNLSGAND
VVAHELTHGVTQETANLEYKDQSGALNESFSDVFGYFVDEDFLMGEDVYTPGKEGDALRSMNSPEQFG
QPSHMKDYVYTEKDNGGVHTNSGIPNKAAYNVIQAIGKSKSEQIYYRALTEYLTSNSNFKDCKDALYQAA
KDLYDEQTAEQVYEAWNEVGVE

SEQ IN NO: 11

5 MKKKLGMLLLVPVAVTSLAACGNDDGKDKDGKVTIKTTVYPLQSFQAEQIGGKHVKVSSIYPAGTDLHSYE
PTQKDILSASKSDFMYTGDNLDPVAKKVASTIKDKDKKLSLEDKLDKAKLLTDQHEHGEHEHEGHDH
GKEEHHHHGGYDPHVWLDPKINQTFAKEIKDELVKKDPKHKDDYEKNYKKLNDDLKKIDNDMKQVTKD
KQGNVAFISHESIGYLADRYGFVQKGIQNMNAEDPSQKELTKIVKEIRDSNAKYILYEDNVANKVTETIRK
ETDAKPLKFYNMESLNKEQKKDNITYQSLMKSNIENIGKALDSGVKVKDDKAESKHDKAISDGYFKDE
QVKDRELSDYAGEWQSVYPYLDGTLDEVMEHKAENDPKKSADLKAYYDKGYKTDITNIDIKGNEITFT
KDGTKHTGKYEYNGKKTLYPKGNRGVRFMFKLVDGNDKDLPKFIQFSDHNIAPKKAIEHFHIFMGNDND
ALLKEMDNWPTYPSKLNKDQIKEEMLAH

SEQ IN NO: 12

10 MVLYIILAIIVIIIAVGVLFYLRNKRQIIEKAIERKNEIETLPFDQNLQLSKLNKGETKTKYDAMKKDNV
ESTNKYLAPVEEKIHNAEALLDKFSFNASQCEIDDANELMDSYEQSYQQLEDVNEIIALYKDNDELYDKC
KVDYREMKRDVLNRHQFGAASLLETEIEKFEPRLQYEVVKADGNYVQAHNHIAALNEQMKQLRSYME
EIPELIRETQKELPGQFQDLKYGCRDLKVEGYDLDHVKVDSTLQSLKTELSFVEPLISRLEEEANDKLANI
NDKLDDMYDLIEHEVKAKNDVEETKDITDNLFKAKDMNYTLQTEIEYVRENYINESDAQSVRQFENEIQ
SLISVYDDILKEMSKSAVRYSEVQDNLQYLEDHVTVINDKQEKLNHLIQLREDEAEAEADNLLRVQSKKEE
VYRRLASNLTSVPERFIIMKNEIDHEVRDVNEQFSEPIHVQKLKDKVSKIVIQMNTFEDEANDVLVNAV
YAEKLIQYGNRYRKDYSNVDKSLNEAERLFKNNRYKRAIEIAEQALESVEPGVTKHIEEEVIKQ

SEQ IN NO: 13

15 MPKNKILYLLSTTLVLPTLVSPAYADTPQKDTTAKTTSHDSKKSTDDETS KDTTSKDIDKADNNNTSNQ
DNNDKKVKTIDDSTSDSNNIIDFIYKNLPQTNINQLLTKNKYDDNYSLTTLIQNLFNLSNDISDYEQPRNG
EKSTNDSNKNSDNSIKNDTDTQSSKQDKADNQKAPKSNNTKPKSTSNKQPNPKPTQPNQSNSQPASD
DKVNQKSSSKDNQSMDSALDSILDQYSEDAKKTQKDYASQSKDKNEKSNTKNPQLPTQDELKHKS
PAQSFNNDVNQKDTRATSLFETDPSISNNDSDSGQFNVVDSKDTRQFVKSIKDAHRIGQDNDIYASVMI
AQAILESDSGRSALAKSPNHNLFGIKGAFEGNSVPFNTLEADGNQLYSINAGFRKYPSTKESLKDYSDLIK
NGIDGNRTIYKPTWKSEADSYKDATSHLSKTYATDPNYAKKLNSIIKHYQLTQFDDERMPDLKYERSIK
DYDDSSDEFKPFREVSDNMPYPHGQCTWYVYNRMKQFGTSSISGDLGDAHNWNNRAQYRDYQVSHTPK
RHAADVFEAGQFGADQHYGHVAFVEKVNDSGSIVISESNVKGLGIISHRTINAAAAEELSYITGK

SEQ IN NO: 14

MMKSQNKYSIRKFSVGASSILIATLLFLSGGQAQAAEKQVNMGNSQEDTVTAQSIGDQQTRENANYQRE
 NGVDEQQHTENLTKNLHNDKTISEENHRKTDDLNDQKDDKKSSLNNKNIQRDTTKNNNANPRDVNQ
 GLEQAINDGKQSKVASQQQSKEADNSQDLNANNLPSQSRTKVSPSLNKSQDQTSQREIVNETEIEKVQP
 QQKNQANDKITDHNFNNEQEVKPKDEKTLVSVDLKNQKSPVEPTKDNDKKNGLNLLKSSAVATLPNK
 GTKELTAKAKGDQTNKVAQGGQYKNQDPVLVHGFNGFTDDINPSVLAHYWGGNKMNIQDLEENGKYK
 AYEASISAFGSNYDRAVELYYYIKGGRVDYGAHAHAAYGHERYGKTYEGIKDWKPGQKVHLVGHSMGG
 QTIRQLEELLRNGSREEIEYQKKHSGEISPLFKGNNDNMISITTLGTPHNGTHASDLAGNEALVRQIVFDI
 GKMFNGKNSRVDFGLAQWGLKQKPNESYIDYVRVKQSNLWWSKDNGFYDLTREGATDLNRKTSLNPN
 IVYKTYTGEATHKALNSDRQKADLNMFFPVITGNLIGKATEKEWRENDGLVSVISSQHPFNQAYTNATD
 KIQKGIWQVTPTKHDWDHVDVFGQDSSDVTREELQDFWHHLADDLVKTEKVTDTKQA

SEQ IN NO: 15

5

MTNKMKKWQKLSTITLLMTGVIALNNGEFRNVDKHQIAVADTNVQTPDYEKLKKTWLDVNYGYDQYDEN
 NQDMKKKFDAAKEKEAKLLDDMKTDNRTYLWGAENLETNSSHMTKYRNIKIAESMQHKNTVLKTV
 ENKLKIKEALDWMHKNVYGKNPSQKVEDLTKNRKGQTPKNNSLNWWDYEIGTPRALNTLLMDDML
 TKDEMKNYSKPISTYAPSSDKILSSVGESEDAKGGNLVDISKVKLLESVIEEDVDMKKSIDSFNKVFTYV
 QDSATGKGRNGFYKDGSYIDHQDVPTGAYGVVLLEGISQMMPMIKESPFKTTQDNATLSNWIDEGFMP
 LIYKGEMMDLSRGRAISRENETSHTASATVMKSLLRLNDTMDSTKTRYKQIVKTSVNSDSSYNQNNYL
 NSYSIDAKMKKLMNDSTISKNDLTQQLKIYNDMDRVTYHNKDLDFAGLSMTSKNIARYENINGENLKG
 WHTGAGMSYLYNSDVKHRYDNFWATADMTCPLGTTTTLNDMPSTNTKNDKSFGGKLNKYASIGMDF
 ENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTSVENRKANGYKLFKDDIEITSDVNAQETHSVFL
 ESNDTKKNIGYHFLDKPKITVKKESHTGKWSEINKSQKDDKDEYYEVTQTHNTSDSKYAYVLYPGLSK
 SDFKSKNNNSIVKQDEDFHVIKDNDDGVFAGVNYSDNTKSFINGITVELKEKGMFVIKKDDKAYKCSF
 YNPETTNTASNIESKIFIKGYTITNKSVINSDAGVNFELTK

SEQ IN NO: 16

MTYRMKKWQKLSTITLLMAGVITLNGGEFRSIDKHQIAVADTNVQTTDYEKLRLNIWLDVNYGYDKYDEN
 NPDMKKKFEATENEAEKLLKEMKTESDRKYLWESSKDLDTKSADMTRTYRNIKISEAMKHKNTKLKTD
 NKTQVDALEWLHKNAYGKEPDKKVADLTSNFKNKTSRNTNLNWWDYEGTPRALNTLLQEDFTDEE
 KKKYTAPIKTFAPDSKILSSVGKSEPAKGGNLVDISKVKLLESIIEEKDMMKKSIDSFNTVFTYAQNSAT
 GKERNGFYKDGSYIDHQDVPTGAYGVVLLEGISQMMPMIKETPFNDSNQNDTTLKSWIDDGFMPLIYK
 GEMMDLSRGRAISRENETSHSASATVMKSLLRLSDTMDKSTKAKYKIVKTSVESDSSYKQTDYLSSYS
 DISKMKSLMEDSTISTNGLTQQLKIYNDMDRVTYHNKGLDFAGLSMTSKNVARYESINGENLKGWHTG
 AGMSYLYNSDVKHRYDNFWATADMKRLAGTTTTLDNEEPKSTDVKKSSKTFVGGTKFDDQHASIGMDFE
 NQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTTIENRKANDYKLYKDDTQTTNSDNQETNSLFLES
 TNSTQNNIGYHFLNESKITVKKESHTGKWSINKSQKDIQKTDEYYEVTQKHSNTDSKYAYVLYPGLSKD
 VFKSKASKVTVVKQEDDFHVVKDNEVWAGINYSDSAFTFEINNTKVEVKAKGMFILTCKDDNTYECFV
 NPESTNSVSDIESKISMTGYSIINKNTSTSNESGVRFELTK

10

SEQ ID NO: 49:

IDSKNKPANSDIKFEVTQKSDAVKALKELPKSENVKNIYQDYAVTDVKTDKKGFTHYTLQPSVDGVHAPD
KEVKVHADKSGKVVLINGDTDAKKVKPTNKVTLKDDAADKAFKAVKIDKNKAKNLKDKVIKENKVEID
GDSNKYVYNVELITVTPEISHWKVKIDAQTGEILEKMNLVKEAAETGKGKGVLDGTDKININSIDGGFSLE
DLTHQGKLSAFSFNDQTGQATLITNEDENFVKDEQRAGVDANYYAKQTYDYKDTFGRESYDNQGSPIV
SLTHVNNYGGQDNRRNNAAWIGDKMIYGDGDGRFTSLSGANDVVAHELTHGVTQETANLEYKDQSGAL
NESFSDVFGYFVDDDEFLMGEDVYTPGKEGDALRSMNPEQFGQPAHMKDYVFTEKDNGGVHTNS

Los fragmentos de ácido nucleico de la presente divulgación tienen las siguientes secuencias:

5 SEQ IN NO: 17

ATGGCAAAAGGTAATTTATTTAAAGCGATTTTAGGTATAGGTGGCGCTGTAGCAGCTGTACTTGTTACA
CGTAAAGATAGTCGTGACAAGCTGAAAGCAGAATATAATAAATACAAACAAGATCCTCAAAGCTATAA
AGATAATGCTAAGGATAAAGCGACGCAATTAGGAACAATTGCAAATGAAACAATTAAAGAAGTAAAAA
CAAATCCGAAAGAATATGCTAATAGATTAATAAATAATCCAAAAGCATTTCGAAGAAGAAAAATCAA
AATTTACCGAATATGACAATAAGACTGACGAAAGTATTGAAAAAGGTAAATTTGATGATGAAGGTGGC
GCAGCACCAAATAATAATTTACGTATCGTCACTGAAGAAGATTTAAAAAGAATAAAAAATGCATTGTCT
GATAAAGAATAA

SEQ IN NO: 18

10

ATGAAAAAATTGGTTTCAATTGTTGGCGCAACATTATTGTTAGCTGGATGTGGATCACAAAATTTAGCA
CCATTAGAAGAAAAACAACAGATTTAAGAGAAGATAATCATCAACTCAAAGTAGATATTCAAGAAGTT
AATCAACAAATTAGTGATTCTAAATCTAAATTAAGGGCTTGAAAAGGATAAAGAAAATAGTAAAAAA
ACTGCATCTAATAATACGAAAATTAATTGATGAATGTTACATCAACATACTACGACAAAGTTGCTAAA
GCTTTGAAATCCTATAACGATATTGAAAAGGATGTAAGTAAAAACAAAGGCGATAAGAATGTTCAATCG
AAATTAATCAAATTTCTAATGATATTCAAAGTGCTCACACTTCATACAAAGATGCTATCGATGGTTTAT
CACTTAGTGATGATGATAAAAAAACGTCTAAAAATATCGATAAATTAAGTCTGATTTGAATCATGCATT
TGATGATATTAAAAATGGCTATCAAAATAAAGATAAAAAACAACCTTACAAAAGGACAACAAGCGTTGTC
AAAATTAAGTAAATGCAAAATCATGA

SEQ IN NO: 19

ATGAAAAAATTAGTTACAGGGTTATTAGCATTATCATTATTTTATAGCTGCATGTGGTCAAGATAGTGAC
CAACAAAAGACAGTAATAAAGAAAAAGATGATAAAGCGAAAACTGAACAACAAGATAAAAAACAAA
TGATTCATCTAAAGATAAGAAAGACAATAAAGATGATAGTAAAGACGTAAACAAGATAATAAAGATAA
TAGTGCAAACGATAACCAGCAACAATCTAATTCAAATGCAACAACAATGACCAAAATCAAACGAATAA
TAACCAGTCAAACAGTGGACAAACGACTAACAATCAAAAATCAAGTTACGTTGCACCATATTATGGACA
AAACGCAGCGCCAGTGGCTCGTCAAATTTATCCATTTAATGGTAATAAATCACAAGCATTACAACAATT
GCCTAATTTCAAACAGCTTTAAATGCAGCTAACAACGAAGCAAATAAATTTGGTAATGGTCATAAAGT
TTATAATGATTATTCAATTGAAGAACATAATGGTAACTATAAGTATGTTTTAGTTTTAAAGACCCAAAC
GTAAATGGAAAATATTCAATTGTAACGGTTGATTATACTGGACAAGCAATGGTTACTGATCCAAACTAC
CAACAATAA

15

SEQ IN NO: 20

ATGAAAAAAGTAATGGGGATATTATTAGCAAGTACACTTATCTTAGGTGCTTGTGGACATCATCAAGAT
AGTGCAAAAAAAGAGAGCACTAGTCACAAAAAGAAAGAAAATGACAATGAAGAATTAAATGAAGAACT
TAAAGAATTTAAAAGCAAAAAAATATGGATATAAAAATTAAGGCGATACTATTGTTAGTGACAAATT
TGAAGCTAAAATAAAAGAACCGTTTATCATCAATGAAAAAGATGAGAAAAAGAAATATATCGCTTTTAA

AATGGAAATTACTGCTAAAAAAGACGATAAAGATTTAAATCCATCTTCTATTTCTCATGACTATATTAAT
ATCACTCAAGATGATAAAAAATACAGTAAATAAATTAAGAGATGGTTATCTTTTAAGTGATAAAAAATTATA
AAGATTGGACAGAACATAACCAAGATCAAATTAAGGCAAACTGCACAAGCCATGTTTATCTATG
AGTTAAGAGGTGATGGAAACATTAATTTAAATGTCCATAAATACTCAGAAGATAAAACAGTTGATTCTA
AATCATTCAAATTTAGTAACTTAAAACCGAAGATTTTTCTCATAGAGCGGAAACAAGGGAAGAAGTAG
AAAAGAAAGAAAAAGAATTTGAAGAAGAGTACAAAAAGAACAAGAACGAGAGAAAGAAAAAGAAAA
GCAAAAAGATGACGACCACAGTGGTTTAGATGAAGTATAA

SEQ IN NO: 21

5

ATGAAAAAATGGCAATTTGTTGGTACTACAGCTTTAGGTGCAACACTATTATTAGGTGCTTGTGGTGGC
GGTAATGGTGGCAGTGGTAATAGTGATTTAAAGGGGAAGCTAAAGGGGATGGCTCATCAACAGTAG
CACCAATTGTGGAGAAATTAATGAAAAATGGGCTCAAGTCACTCGGATGCTAAAATCTCAGCAGGA
CAAGCTGGTACAGGTGCTGGTTTCCAAAAATTCATTGCAGGAGATATCGACTTCGCTGATGCTTCTAG
ACCAATTAAGATGAAGAGAAGCAAAAAATTACAAGATAAGAATATCAAATACAAAGAATTCAAAAATGC
GCAAGATGGTGTAAACGGTTGCTGTAAATAAAGAAAATGATTTTGTAGATGAATTAGACAAACAGCAAT
TAAAAGCAATTTATTCTGGAAAAGCTAAACATGGAAAGATGTTAATAGTAAATGGCCAGATAAAAAAA
TAAATGCTGTATCACCAAACTCAAGTCATGGTACTTATGACTTCTTTGAAAATGAAGTAATGAATAAAG
AAGATATTAAGCAGAAAAAAATGCTGATACAAATGCTATCGTTTCTTCTGTAAACGAAAAACAAAGAGG
GAATCGGATACTTTGGATATAACTTCTACGTACAAAATAAAGATAAATTAAGGAAGTTAAATCAAAG
ATGAAAATGGTAAAGCAACAGAGCCTACGAAAAAACAATTCAAGATAACTCTTATGCATTAAGTAGAC
CATTATTCATTTATGTAATGAAAAAGCATTGAAAGATAATAAAGTAATGTCAGAATTTATCAAATTCGT
CTTAGAAGATAAAGGTAAAGCAGCTGAAGAAGGTGGATATGTAGCAGCACCAGAGAAAACATACAAAT
CACAATTAGATGATTTAAAAGCATTATTGATAAAAATCAAAAATCAGACGACAAGAAATCTGATGATA
AAAAGTCTGAAGACAAGAAATAA

SEQ IN NO: 22

ATGAAAGGTAAATTTTTAAAAGTTAGTTCCTTATTCGTTGCAACTTTGACAACAGCGACACTTGTGAGTT
CTCCAGCAGCAAATGCGTTATCTTCAAAAGCTATGGACAATCATCCACAACAAACGCAGACAGACAAA
CAGCAAAACACCTAAGATTCAAAAAGGCGGTAACCTTAAACCATTAGAACAACGTGAACGCGCTAATGT
TATATTACCAAATAACGATCGTCACCAAATCACAGATACAACGAATGGTCATTATGCACCTGTTACTTA
TATTCAAGTTGAAGCACCTACTGGTACATTTATTGCTTCTGGTGTAGTTGTAGGTAAAGATACACTTTT
AACAAATAAACACATCGTAGATGCTACGCACGGTGATCCTCATGCTTTAAAAGCATTGCTTCTGCAAT
TAACCAAGACAATTATCCTAATGGTGGTTTCACTGCTGAACAAATCACTAAATATTCAGGCGAAGGTGA
TTTAGCAATCGTTAAATTCTCCCCTAATGAGCAAAACAAACATATTGGCGAAGTAGTTAAACCAGCAAC
AATGAGTAATAATGCTGAAACACAAGTTAACCAAAATATTACTGTAACAGGATATCCTGGTGATAAACC
TGTCGCAACAATGTGGGAAAGTAAAGGAAAAATAACGTACTTAAAAGGTGAAGCAATGCAATATGATT
TAAGTACAACCTGGTGGTAACTCAGGTTACCTGTATTTAATGAAAAAATGAAGTCATTGGCATTCAAT
GGGGTGGCGTTCCAAATCAATTTAACGGTGCAGTATTTAATGAAAATGTACGCAACTTCTTAAAC
AAAATATTGAAGATATCAATTCGCAAATGATGACCACCCTAACCAACCCTGATAATCCAGACAATCCAA

ATAATCCGGACAATCCTAACCAACCCTGATAACCCTAACCAACCCTGATAATCCAGACAATCCTAATAATC
CTGATAACCCTAACCAACCCGGACAATCCAAATAACCCTGACCAACCTAACCAACCCAAATAACCCGGAC
AATGGCGATAACAATAATTCAGACAACCCTGACGCTGCATAA

SEQ IN NO: 23

5

ATGAAGCGTACATTAGTATTATTGATTACAGCTATCTTTATACTCGCTGCTTGTGGTAACCATAAGGAT
GACCAGGCTGGAAAAGATAATCAAAAACATAACAATAGTTCAAATCAAGTAAAAGAAATTGCTACGGA
TAAAAATGTACAAGGTGATAACTATCGTACATTGTTACCATTTAAAGAAAGCCAGGCAAGAGGACTTTT
ACAAGATAACATGGCAAATAGTTATAATGGCGGCGACTTTGAAGATGGTTTATTGAACTTAAGTAAAG
AAGTGTTTCCAACAGACAAATATTTGTATCAAGATGGTCAATTTTGGACAAGAAAACAATTAATGCCT
ATTTAAATCTTAAGTATACAAAACGTGAAATCGATAAAATGTCTGAAAAGATAAAAAAGACAAGAAAG
CGAATGAAAATTTAGGACTTAATCCATCACACGAAGGTGAAACAGATCCTGAAAAGATTGCAGAAAAA
TCACCAGCCTATTTATCTAACATTTTAGAGCAAGATTTTATGGTGGTGGAGATACAAAAGGTAAGAAT
ATTAAGGTATGACGATTGGTTTAGCTATGAATAGTGTTTATTACTATAAAAAAGAAAAAGATGGACCG
ACTTTTAGTAAAAAACTAGATGATAGCGAAGTTAAAAAGCAAGGTAAACAAATGGCTAGTGAGATATTA
TCAAGGTTACGTGAAAATGATGATTTAAAAGATATACCAATTCATTTTGCAATTTATAAGCAATCAAGTG
AAGATTCAATCACACCAGGTGAATTTATCACTCAAGCGACTGCAGAAAAGAGTCAAAACAAAGCTTAAT
GAATGGCATAATATCAATGAAAAATCAGCTTTATTACCTTCTTCAACAGCAGCAGATTATGATGAAAAT
TTAAATAATAATTTCAAGCAATTTAATGATAATTTGCAATCATATTTTCTAATTTACACAAGCAGTAG
GAAAAGTTAAATTTGTTGATAAAAAGCCACAACGATTAGTAGTAGATTTACCAATCGATTACTATGGAC
AAGCTGAAACAATTGGTATTACACAGTACGTTACTGAACAAGCGAATAAATATTTGATAAAAATCGATA
ACTATGAAATTCGGATTAAAGATGGTAACCAACCACGTGCTTTAATTAGTAAGACAAAAGATGACAAAG
AACCGCAAGTTCATATTTACAGTAATTAA

SEQ IN NO: 24

ATGAGGGAAAAATTTTAAGTTACGTAAAATGAAAGTCGGGTTAGTATCTGTTGCAATTACAATGTTATAT
 ATCATGACAAACGGACAAGCAGAAGCATCAGAGGCTAATGAGAAGCCAAGTACAAATCAAGAATCAAA
 AGTTGTTTCACAGACTGAACAAAATTCAAAAGAAACAAAACAGTAGAATCTAATAAGAACTTTGTTAA
 ATTAGATACTATTAAACCTGGAGCTCAAAAGATAACGGGAACACTTTACCAAATCACTATGTTTTATTA
 ACAGTTGATGGGAAAAGTTCGGATTGAGTAGAAAATGGCGGTTTGGGTTTTGTTGAAGCAAATGACAA
 AGGAGAATTTGAGTACCCTTTAAATAATCGTAAAATTGTTTCATAATCAAGAAATTGAGGTTTCGTCGTC
 AAGCCCTGATTTAGGTGAAGATGAAGAAGATGAAGAGGTGGAAGAAGCTTCAACTGATAAAGCTGGC
 GTTGAGGAAGAAAGTACAGAAGCTAAAGTTACTTACACAACACCGCGATATGAAAAAGCGTATGAAAT
 ACCGAAAGAACAACTAAAAGAAAAAGATGGACATCACCAAGTTTTTATCGAACCTATTACTGAAGGATC
 AGGTATTATTAAAGGGCATACGTCTGTAAAAGGTAAAGTTGCTTTATCTATTAATAATAAATTTATTAAT
 TTTGAAGAGAGCGTTAAGGGCGGAGTTAGTAAAGAAGACACTAAAGCTAGTTCAGATGGTATCTGGAT
 GCCTATTGATGACAAAGGATACTTTAACTTTGACTTCAAAACGAAACGTTTCGATAATTTAGAGTTAAA
 AGAAGGTAATGACATTTCACTAACATTTGCACCTGATGATGAAGAAGATGCATTAACCTTTAATTTT
 CAAAATAAGTAACGAGCTTAGAAGATATCGATAAAGCAGAACTAAATATGACCATACTAAACTCAA

CAAAGTGAAAGTTTTAGATAATGTTAAAGAAGATTTACATGTTGATGAAATATATGGAAGCTTATATCA
 TACAGACAAAGGTAAAGGTATTCTTGATAAAGAAGGTACTAAAGTAATTAAGGAAAGACTAAATTCG
 CGAATGCAGTAGTGAAGGTAGACTCTGAACTAGGTGAAGCACAATTATCCCTGATTTACAAGTAAAT
 GAAAAAGGTGAATTTAGCTTTGACTCACATGGTGCTGGTTTTAGATTACAAAATGGAGAAAAATTAAC
 TTCACAGTGGTTGATCCTATTACAGGTGACTTGTTAAGTAATGAGTTTGTTTCTAAAGAGATTGATATT
 GAAGAAACACCTGAACAAAAAGCGGATCGTGAGTTTGACGAAAACTTGAAAATACGCCTGCTTACTA
 CAAGTTATACGGCGATAAAATAGTTGGATTGATACTAACGATTTCCCGATTACTTGGTTCTATCCATT
 GGGTGAAAAGAAAGTTGAACGTACAACACCTAAATTAGAAAAATAA

SEQ IN NO: 25

ATGTCTAAAAAGTTAAAAATTATAATTCCTATTATTATTGTCTTATTATTAATAGGTGGAATCGCATGGG
 GAGTTTATGCATTTTTTGC AACACACCGAAAAATACATACTTAAAAAGTGAACAACAACTGCAAAAA
 TGTATAAGATTATTTTAATGACCGTTTTGAAAACGAAGTGAAGTTCCAAGAAAAGATGAAAGATAATT
 CATTTTTATCTTCATTAGAATTAAGCGCAGATGCATCTGATGAAATTGTTAAAGGGCTTGGTATTCCTAA
 ATCTGTTGTTAATGCTTCGAAAATTAAAATGTCATATGGACATGATCCTAAAAAAGAGAAATCAATGAT
 TAATCTTGAACCAACAATAGCAGACTCTGCATTAGGGAAATCCAGTTAGCTGCAGATAAAGATAAGC
 ATTATTTGGAATCACCATTATTTAAAGGGAAATATAGTGTTAATAATTCTGATTTATTATCAACTTATTCA
 AAACTTACAGGTGAAGATGAAGAAACAGCAAAAGAAAATGGTATTACAAACCAACAATAATTTAAAT
 ACTCTTTTCAGTAATGCTCAAGCACAAACAAAGTGACTACAGCAAAATTGCCGAAAAATATTCCGAACCTT
 ATTGTCGACAAATTAGATGACGATAATTTTGATAAAGGTAAAAAGAAGAAATTAAGGTTAATGGTGAA
 AAGTACAAAGTTAGACCTGTCACGTTAACACTTAGCAGAGCTGACACTAAAAAAATTACATTAGCTGTA
 TTAGAAGAAGCTAAAAAGGATAAAGACCTTAAAAAATTAATGGAAGAACAAGGTACTACAAAGACTTT
 GAAAAAGACATTAAAAAAGCAATTGACGATGTCAAAGAACTAAAAAGGATGAATTTGCTAAAATTCAA
 TCTAAAATTTATACCGAAAAACATACGATTGTAAAACGAGAAATTACTATTACAGACAAAGAAAATAAT
 AAACTAAAATCAAAGGTACTAATACTTTAGAAGACGATAAGTTAAAAGTAGATTACGCACTTGATTTC
 GATCAAGATAAATACACGTATGCTGAAGCGAAATATACAATTAAGGCGTATCTTCTAAGGAAAAAGA
 CAATAAATACAGTGATAAATACGAATTTGGTAAAAAGACAGAATATGATGAATCAAAAATCAAATTAGA
 TAACCAAGAAAAAGTAGATGGCACAACCGTCAAGATAAAGGTAAAATCACTGTGCGGTTAGATAAAT
 ATAGCGACGAAAATGAATTCACTTTTGAAAATAATATAGATTCTGACGTAAAAAATAACACTCAGAAAT
 CTACGTTAAATATCGGCATCAAATATGCTGAAGAACCAATTAATTTCATTTTAAAATCTAGCACAAAATT
 GAAAGCAGATATTGATTTTGATGATAGTGGTGCGAAAGATTTCAATAGTCTATCTTCAAAGACCGTGA
 AAAACTTGAAAAAGAAATCGAAAAAAATGGCGGCAAAATGTTTGAATCAATTTTAAAAAAGGCATCTAA
 ATAA

SEQ IN NO: 26

GTGAGGAAATTTTCAAGATATGCATTTACAAGTATGGCAACAGTAACGTTGCTGAGCTCTTTGACACCT
 GCAGCACTAGCGAGTGATACGAATCACAACCGCACTTCAGATATTAATTTTGAAATCACGCAAAA
 GAGTGATGCAGTTAAAGCATTAAAAAGAGTTACCTAAATCTGAAAATGTGAAAAATCATTATCAAGATTA
 CTCTGTTACAGATGTAACAAACAGATAAAGAAAGGATTACGCGATTACACGTTACAACCGAGTGTGGATG

GTGTGCATGCGCCTGACAAAGAAGTGAAAGTGCATGCGGACAAATCGGGTAAAGTCGTTTTAATCAAC
GGTGATACTGATGCGAAGAAAGTAAAGCCGACAAATAAAGTGACATTAAGCAAGGATGAAGCGGCTG
ACAAAGCATTTAACGCAGTTAAGATTGATAAAATAAAGCTAAAAACCTCCAAGATGACGTTATCAAAG
AAAATAAAGTCGAAATCGATGGTGACAGTAATAAATACATTTACAATATTGAATTAATTACAGTAACAC
CAGAAATTTACATTGGAAAGTTAAAATTGATGCAGACACAGGAGCAGTTGTTGAAAAACGAACTTA
GTTAAAGAAGCAGCAGCAACTGGCACAGGTAAAGGTGTGCTTGGAGATACAAAAGATATCAATATCAA
TAGTATTGATGGTGGATTTAGTTTAGAGGATTTGACGCATCAAGGTAAATTATCAGCATACAATTTTAA
CGATCAAACAGGTCAAGCGACATTAATTACTAATGAAGATGAAAACCTTCGTCAAAGATGATCAACGTG
CTGGTGTAGATGCGAATTATTATGCTAAACAAACATATGATTACTACAAAAATACATTTGGTCGTGAGT
CTTACGATAACCATGGTAGTCCAATAGTCTCATTAAACACATGTAAATCATTATGGTGGACAAGATAACA
GAAATAACGCTGCATGGATTGGAGACAAAATGATTTATGGTGATGGCGATGGCCGCACGTTTACAAAT
TTATCAGGTGCAAATGACGTAGTAGCACATGAGTTAACACATGGCGTGACACAAGAAACGGCGAATTT
AGAGTATAAAGATCAATCTGGTGCCTTAAATGAAAGCTTTTCAGATGTTTTTGGATACTTTGTAGATGA
TGAGGATTTCTTGATGGGTGAAGATGTTTACACACCAGGAAAAGAGGGAGATGCTTTACGAAGCATGT
CAAACCCAGAACAATTTGGTCAACCATCTCATATGAAAGACTATGTATACACTGAAAAAGATAACGGTG
GTGTGCATACGAATCTGGCATTCCAATAAAGCAGCTTATAACGTAATTCAAGCAATAGGGAAATCTA
AATCAGAACAAATTTACTACCGAGCATTAAACGGAATACTTAACAAGTAATTCAAACCTCAAAGATTGTA
AAGATGCATTATACCAAGCGGCTAAAGATTTATATGACGAGCAAACAGCTGAACAAGTATATGAAGCA
TGGAACGAAGTTGGCGTCGAGTAA

SEQ IN NO: 27

ATGAAAAAGAAATTAGGTATGTTACTTCTTGTAACAGCCGTAACCTTATCATTAGCCGCATGTGGGAAT
GATGATGGAAAAGATAAAGATGGCAAGGTAACAATTAAAACGACAGTTTATCCATTGCAATCATTTGCA
GAGCAAATTTGGTGGAAAACACGTGAAGGTATCATCAATCTATCCAGCAGGGACAGATTTACATAGCTA
TGAACCAACACAAAAAGATATATTAAGTGCAAGCAAGTCAGACTTGTTTATGTATACAGGGGATAATTT
AGATCCGGTTGCTAAGAAAGTTGCATCTACTATTAAGATAAAGATAAAAACTGTCTTTAGAAGATAA
ATTAGATAAAGCAAAGCTTTTAACTGATCAACACGAACATGGTGAAGAGCATGAACATGAGGGACATG
ATCATGGGAAAGAAGAACATCATCATGCGGATATGATCCACACGTATGGTTAGATCCTAAATTT
AACCAAACCTTCGCTAAAGAAATTAAGATGAATTAGTGAAGAAAGATCCAAAACATAAAGATGACTAT
GAGAAAACTACAAAAAATTAACGACGATCTTAAGAAAATTGATAACGATATGAAGCAAGTTACTAAA
GATAAGCAAGGTAATGCAGTATTCATTTACATGAATCAATTGGATACTTAGCTGATCGTTATGGTTTT
GTTCAAAAAGGTATTCAAAACATGAATGCTGAAGATCCATCACAAAAGAATTGACTAAAATTGTTAAA
GAAATTAGAGATAGCAATGCTAAATATATTCTTTACGAAGATAATGTTGCGAATAAAGTGACTGAAACA
ATTCGTAAGAAACAGATGCGAAGCCTTTAAAATTCTACAACATGGAGTCTTTAAATAAAGAACAAACAG
AAAAAAGATAATATTACCTATCAATCATTAATGAAATCGAATATTGAAAATATCGGTAAAGCTTTAGACA
GTGGTGTAAAGTGAAAGACGACAAAGCTGAAAGTAAACACGACAAAGCAATTTCTGATGGGTATTTT
AAAGATGAGCAAGTTAAAGACCGTGAATTAAGCGATTATGCTGGTGAATGGCAATCTGTTTACCCTTA
CTTAAAGACGGTACGCTTGATGAAGTGATGGAACATAAAGCTGAAAAATGATCCGAAGAAATCTGCTA
AAGATTTAAAGCTTATTATGACAAAGGATATAAACTGATATTACTAACATTGATATAAAGGAAATG

AAATTACATTTACTAAAGATGGTACGAAACACACTGGTAAATATGAATACAATGGTAAGAAAACATTGA
AATATCCTAAAGGTAACCGTGGCGTGAGATTTATGTTTAAATTGGTCGATGGTAATGATAAAGACTTAC
CGAAATTCATCCAATTTAGCGATCACAACATTGCACCTAAAAAGGCAGAACACTTCCATATCTTTATGG
GTAATGATAATGACGCGTTATTAAGAAATGGATAACTGGCCAACATATTATCCTTCAAATTAATA
AAGACCAAATCAAAGAAGAAATGTTAGCGCATTA

SEQ IN NO: 28

ATGGTGTTATATATCATTTTGGCAATAATTGTGATTATATTGATTGCTGTAGGTGATTATTCTATTTAC
GTTCAAATAAAAGACAAATAATAGAAAAAGCAATCGAACGTAAAAATGAAATTGAAACGTTACCTTTG
ATCAAAACCTTGACAATTATCTAAGTTGAATTTAAAGGTGAAACAAAAACGAAATACGATGCAATGA
AAAAGGACAACGTAGAAAGTACAAATAAGTATCTAGCTCCTGTGGAAGAAAAATCCATAATGCTGAG
GCTTTATTAGATAAAATTTAGTTTCAACGCATCTCAATGTGAAATTGATGATGCAAATGAGTTGATGGAT
AGTTACGAACAAAGCTATCAGCAACAATTAGAAGATGTAATGAAATTATTGCGTTATACAAAGATAAT
GATGAATTATATGACAAATGTAAGGTTGATTATCGTGAAATGAAACGTGATGTTTTAGCAAATCGTCAT
CAATTTGGTGAGGCAGCAAGTCTTCTTGAACTGAAATTGAAAAATTCGAGCCAAGGTTAGAGCAATA
TGAAGTACTAAAAGCTGATGGTAATTATGTACAAGCGCACACCATATAGCTGCCTTGAATGAACAAAT
GAAACAGCTAAGATCTTATATGGAAGAAATACCAGAATTAATTAGAGAACTCAAAAAGAATTACCTGG
TCAATTCGAAGATTTAAATATGGTTGCCGTGATCTTAAAGTTGAAGGGTATGATCTGGATCACGTA
AGTAGACAGTACATTACAAAGCTTAAAAACAGAGCTTAGTTTCGTTGAACCATTAAATAGTCGCTTAGA
ATTAGAAGAAGCTAATGATAAACTAGCTAATATCAATGATAAGTTAGATGACATGTATGATTTAATTGA
ACATGAAGTTAAAGCTAAAAATGATGTGGAAGAAACAAAAGATATCATTACGGATAACTATTCAAAGC
AAAAGACATGAATTATACATTGCAAACAGAAATTGAATATGTACGTGAAAACACTATATAATGAATC
TGATGCTCAGAGTGTTCTCAATTTGAAATGAAATTCAAAGTTTAATTTCTGTATATGATGATTTTTA
AAAGAAATGTCTAAATCTGCTGTACGATATAGCGAGGTTGAGGATAATTTACAATATTTAGAAGATCAT
GTCACAGTTATTAATGACAAACAAGAAAAGCTACAAATCATCTGATTCAATTGCGTGAAGATGAAGCA
GAAGCAGAAGACAATCTGTTACGAGTACAATCGAAGAAAGAAGAAGTGTATCGTCGATTACTTGCTTC
TAACTTAACAAGCGTTCCTGAAAGGTTTATCATCATGAAAAATGAAATTGATCATGAAGTTCGTGATGT
TAACGAACAATTTAGTGAACGTCCAATACAGTTAAACAGTTAAAGATAAAGTGTCTAAAATTGTGAT
TCAAATGAATACATTTGAAGATGAAGCAAATGATGTTCTTGTTAATGCTGTTTATGCAGAGAAATTAAT
TCAATATGGAATAGATATCGTAAGGACTATAGCAATGTTGATAAGAGCTTAAATGAAGCTGAACGATT
ATTTAAAAATAATCGCTATAAGCGTGCGATTGAAATTGCAGAGCAAGCTCTTGAAAGTGTTGAGCCAG
GTGTCATAAACATATTGAAGAAGAAGTTATTAAGCAATAG

5

SEQ IN NO: 29

ATGCCTAAAAATAAAATTTAATTTATTTGCTATCAACTACGCTCGTATTACCTACTTTAGTTTCACCTAC
CGCTTATGCTGACACACCTCAAAAAGATACTACAGCTAAGACAACATCTCATGATTCCAAAAATCTAC
TGATGATGAACTTCTAAGGATACTACAAGTAAAGATATTGATAAAGCAGACAACAATAACTAGTAA
CCAAGACAATAACGACAAAAAAGTTAAACTATAGACGACAGCACTTCAGACTCTAACAATATCATTGA
TTTTATTTATAAGAATTTACCACAAACCAATATAAACCAATTGCTAACCAAAAAATAAATACGATGATAAT

TACTCATTAAACAACCTTTAATCCAAAACCTTATTCAATTTAAATTCGGATATTTCTGATTACGAACAACCTC
GTAATGGTGAAAAGTCAACAAATGATTCGAATAAAAAACAGTGATAATAGCATCAAAAATGATACGGAT
ACGCAATCATCTAAACAAGATAAAGCAGACAATCAAAAAGCACCTAAATCAAACAATACAAAACCAAGT
ACATCTAATAAGCAACCAAATTCGCCAAAGCCAACACAACCAAATCAATCAAATAGTCAACCAGCAAGT
GACGATAAAGTAAATCAAAAATCTTCATCGAAAAGATAATCAATCAATGTCAGATTTCGGCTTTAGATTCT
ATTTTGGATCAATACAGTGAAGATGCAAAGAAAAACAAAAAGATTACGCATCTCAATCTAAAAAAGAC
AAAAATGAAAAATCTAATACAAAGAATCCACAGTTACCAACACAAGATGAATTGAAACATAAATCTAAA
CCTGCTCAATCATTCAATAACGATGTTAATCAAAGGATACACGTGCAACATCACTATTCGAAACAGAT
CCTAGTATATCTAACAATGATGATAGTGGACAATTTAACGTTGTTGACTCAAAAGATACACGTCAATTT
GTCAAATCAATTGCTAAAGATGCACACCGCATTGGTCAAGATAACGATATTTATGCGTCTGTCATGATT
GCCCAAGCAATCTTAGAATCTGACTCAGGTCGATGCTTTAGCTAAGTCACCAAACCATAATTTATTC
GGTATCAAAGGTGCTTTTGAAGGGAATTCTGTTCTTTTAAACACATTAGAAGCTGATGGTAATCAATTG
TATAGTATTAATGCTGGATTCCGAAAAATATCCAAGCACGAAAGAATCACTAAAAGATTACTCTGACCTT
ATTA AAAATGGTATTGATGGCAATCGAACAATTTATAAACCAACATGGAAATCGGAAGCCGATTCTTAT
AAAGATGCAACATCACACTTATCTAAAACATATGCTACAGATCCAAACTATGCTAAGAAATTAAACAGT
ATTATTAACACTATCAATTAACCTCAGTTTGACGATGAACGTATGCCAGATTTAGATAAATATGAACGTT
CTATCAAGGATTATGATGATTCATCAGATGAATTCAAACCTTTCCGCGAGGTATCTGATAATATGCCAT
ATCCACATGGCCAATGTACTTGGTACGTATATAACCGTATGAAACAATTTGGTACATCTATCTCAGGTG
ATTTAGGTGATGCACATAATTGGAATAATCGAGCTCAATACCGTGATTATCAAGTAAGTCATACACCAA
AACGTCATGCTGCTGTTGTATTTGAGGCTGGACAATTTGGTGCAGATCAACATTACGGTCATGTAGCA
TTTGTGAAAAAGTTAACAGTGATGGTTCTATCGTTATTTCAAGATCCAATGTTAAAGGATTAGGTATC
ATTTCTCATAGAACTATCAATGCAGCTGCCGCTGAAGAATTATCATATATTACAGGTAAATAA

SEQ IN NO: 30

ATGATGAAAAGTCAAAATAAGTATAGTATTCGTAAATTTAGTGTAGGTGCATCTTCCATTTTAATAGCTA
CATTACTATTTTAAAGTGGTGGACAAGCACAAGCAGCTGAGAAGCAAGTGAATATGGGAAATTCACAG
GAGGATACAGTTACAGCACAATCTATTGGGGATCAACAACTAGGGAAAATGCTAATTATCAACGTGA
AAACGGTGTTGACGAACAGCAACATACTGAAAATTTAACTAAGAACTTGCATAATGATAAAACAATATC
AGAAGAAAATCATCGTAAAACAGATGATTTGAATAAAGATCAACTAAAGGATGATAAAAAATCATCGCT
TAATAATAAAAAATTTCAACGTGATACAACAAAAATAACAATGCTAATCCTAGGGATGTAAATCAAGG
GTTAGAACAGGCTATTAATGATGGCAAACAAAGTAAAGTGGCGTCACAGCAACAGTCAAAAGAGGCA
GATAATAGTCAAGACTTAAACGCTAATAACAATCTACCTTCACAAAGTCGAACAAAGGTATCACCATCA
TTAAATAAGTCAGATCAAAACAAGTCAACGAGAAATTGTTAATGAGACAGAAATAGAGAAAGTACAACC
GCAACAAAAGAATCAAGCGAATGATAAAATTACTGACCACAATTTTAAACAATGAACAAGAAGTGAAAC
CTCAAAAAGACGAAAAAACACTATCAGTTTCAGATTTAAAAAACAATCAAAAATCACCAGTTGAACCAA
CAAAGGACAATGACAAGAAAAATGGATTAAATTTATTA AAAAGTAGTGACAGTAGCAACGTTACCAAAC
AAAGGGACAAAGGAACCTTACTGCAAAAGCGAAAGGTGATCAAACGAATAAAGTTGCCAAACAAGGGC
AGTATAAAAAATCAAGATCCTATAGTTTTAGTGCATGGTTTCAATGGGTTTACAGATGATATTAATCCTTC
AGTGTTAGCTCATTATTGGGGCGGTAATAAAATGAACATTCGCCAAGATTTAGAAGAAAATGGTTACA

AAGCTTATGAAGCAAGTATAAGTGCTTTTGAAGTAACTATGACCGCGCAGTTGAACTTTATTATTATA
TCAAAGGCGGTCGTGTAGATTATGGTGCAGCACATGCAGCAAAATATGGACATGAACGTTATGGAAAA
ACATACGAAGGAATTTACAAAGACTGGAAACAGGACAGAAGGTACACCTTGTTGGACATAGTATGGG
TGGTCAAACGATACGTCAACTAGAAGAATTACTGCGTAATGGTAGTCGTGAAGAAATAGAGTATCAAA
AGAAACATAGTGGCGAAATTTCTCCACTATTCAAAGGTAATAATGACAATATGATTTTCATCAATTACTAC
TTTAGGAACGCCACATAATGGAACGCATGCTTCAGATTTAGCTGGTAATGAAGCTTTAGTGAGACAAA
TTGTATTTGATATCGGTAAAATGTTTGGTAATAAAAAATTCAAGAGTAGACTTCGGGTTGGCTCAATGGG
GTCTAAAACAGAAAGCCAAATGAATCATATATTGATTATGTCAAACGCGTTAAACAATCTAATTTATGGA
AATCAAAAGATAATGGATTTTACGATCTGACGCGTGAGGGTGCAACAGATTTAAATCGTAAAACGTCG
TTGAACCCTAACATTGTGTATAAAACATACACTGGTGAAGCAACGCACAAAGCATTAAATAGCGATAG
ACAAAAAGCAGACTTAAATATGTTTTCCCATTTGTGATTACTGGTAACTTAATCGGTAAAGCTACTGA
AAAAGAATGGCGAGAAAACGATGGTTTAGTATCCGTTATTTCTTCTCAACATCCATTTAATCAAGCTTA
TACAAATGCGACGGATAAAATTCAAAAAGGCATTTGGCAAGTAACGCCTACAAAACATGATTGGGATC
ATGTTGATTTTGTGCGACAAGATAGTTCTGATACAGTGCGCACAAGAGAAGAATTACAAGATTTTGG
CATCATTTAGCAGACGATTTAGTGAAAACGAAAAGGTGACTGATACTAAGCAAGCATAA

SEQ IN NO: 31

ATGACAAAATAAAATGAAGAAATGGCAAAAATTATCCACCATTACGTTATTAATGACCGGAGTGATTGCT
TTAAATAATGGTGAATTTAGAAATGTTGATAAACATCAAATCGCTGTGGCTGATACGAATGTTCAAACG
CCAGATTATGAAAAATTGAAGAAGACGTGGCTCGACGTTAACTACGGTTATGATCAGTATGATGAGAA
TAATCAAGATATGAAGAAGAAGTTTGATGCTAAAGAAAAAGAAGCCAAGAAGTTACTTGATGACATGA
AAACTGATACGAATAGAACATATTTGTGGTCAGGAGCTGAAAACCTTGAACTAATCTTCTCACATGA
CAAAAACCTATCGTAATATCGAGAAAATCGCAGAATCAATGCAACATAAGAATACGGTATTA AAAACAG
TTGAAAACAAGTTGAAAATAAAAGAAGCCCTAGATTGGATGCACAAAATGTTTATGGCAAGAATCCTT
CTCAAAAAGTCGAGGATTTAACTAAAAATCGTAAGGGGCAAACTACACCAAGAATAACTCATTGAATT
GGTGGGATTATGAAATTGGTACGCCAAGAGCATTAAACAAATACACTACTTCTAATGGATGATATGCTCA
CTAAAGATGAAATGAAAAATTATCAAAACCTATTAGTACATATGCACCATCCAGTGACAAAATTTTATC
TTCTGTTGGTGAATCAGAAGATGCTAAAGGTGGAAAATTTAGTGGACATTTCTAAAGTAAAACCTTTAGA
AAGTGTTATTGAAGAAGATGTAGATATGTTGAAAAAGTCTATAGATTCTTTAATAAAGTGTTCACTTAT
GTTCAAGATTCTGCCACTGGTAAAGGTCGCAATGGATTCTATAAAGATGGCTCTTACATTGATCATCAA
GATGTCCTTACACTGGTGCTTATGGTGTGTACTATTAGAGGGTATTTCTCAAATGATGCCGATGATA
AAAGAATCTCCTTTTAAACTACACAAGATAATGCTACATTAAGCAATTGGATTGACGAAGGGTTTATG
CCATTAATCTATAAAGGTGAAATGATGGATTTATCACGAGGTAGAGCTATCAGTCGTGAAAATGAAAC
GAGTCATACAGCGTCAGCGACTGTAATGAAATCATTGTTGAGATTGAATGATACCATGGATGATTCAA
CAAAAACCTAGATATAAGCAAATCGTTAAACCTTCTGTTAATTCTGATTCAAGTTACAACCAAAATAATTA
TTTAAATTCATATTCAGACATAGCTAAAATGAAAAAGTTAATGAATGATAGTACTATTTCTAAAAACGAT
TTAACACAGCAACTTAAATATATAATGACATGGATCGTGTACCTATCACAATAAAGACCTGGACTTT
GCATTTGGTTAAGTATGACATCGAAAACATCGCACGATACGAAAATATCAACGGAGAGAACTTAA
AGGTTGGCACACCGGTGCAGGCATGTCTTATTTATATAACAGCGATGTCAAACACTATCGCGATAACT

TCTGGGCAACAGCCGATATGACTTGTCTTCCAGGCACTACTACTTTAAATGATATGCCATCTACTAATA
 CTAAGAATGATAAATCTTTTGTGGCGGGACAAAATTAATAATAAATACGCAAGCATCGGTATGGATT
 TTGAAAATCAGGACAAAACCTTTAACTGCCAAAAAATCATATTCATATTAACGATAAAATTGTCTTCTT
 AGGAACTGGCATTAAAAAGTACTGATTCATCAAAGAATCCAGTTACAAGTGTGAAAAATCGCAAAGCAA
 ATGGGTATAAATTATTTAAAGATGATATTGAAATTACCACTTCAGATGTTAATGCTCAGGAAACCCATT
 CAGTCTTTTATAGAGTCCAACGATACTAAAAAGAACATTGGTTATCATTCTTAGACAAGCCAAAAATAA
 CTGTAAAAAAGAAAGTCATACTGGTAAGTGGAGTGAAATTAATAAAAGTCAAAAAAAGATGACAAA
 AAAGATGAGTATTATGAAGTAACTCAAACACATAATACATCTGACAGTAAATATGCATATGTTTTGTATC
 CTGGTTTATCAAAAAGTGATTTTAAATCGAAGAATAATAATGTAAGTATTGTTAAACAAGATGAAGATTT
 TCATGTGATAAAAGATAATGATGGCGTATTTGCTGGGGTTAATTATAGTGATAATACTAAATCTTTTGA
 TATAAACCGGAATTACTGTTGAATTAAGAAGAAAGGCATGTTTGTAAATTAAGAAGATGATAAAGC
 ATATAAATGTAGCTTCTATAATCCTGAAACTACAAATACCGCTTCAAATATAGAATCAAAAATTTTTATT
 AAAGGTTACACCATAACTAATAAAAGTGTCATAAACTCTAATGATGCTGGTGTAACCTTTGAATTAAC
 TAATAA

SEQ IN NO: 32

ATGACATATAGAATGAAGAAATGGCAAAAATTGTCCACCATTACGTTATTAATGGCTGGTGTGATTACT
 TTGAATGGTGGTGAATTCAGAAGTATTGATAAACATCAAATCGCTGTGGCTGATACGAATGTTCAAAC
 GACAGATTATGAAAAGTTGAGGAACATATGGCTGGACGTTAACTATGGTTATGATAAGTATGATGAGA
 ATAATCCAGATATGAAGAAGAAGTTTGAGGCTACGGAGAATGAGGCAGAGAAATTACTCAAGGAAAT
 GAAAACGAAAGTGATAGGAAATACTTGTGGGAAAGCTCAAAAGATTTAGATACGAAGTCTGCGGATA
 TGACTCGTACCTATCGTAATATTGAGAAAATCTCAGAAGCGATGAAACATAAAAAATACTAAATTA
 CAGATGAAAACAAGACAAAAGTAAAAGATGCACTTGAGTGGCTGCATAAAAATGCATATGGAAAAGAA
 CCAGATAAAAAAGTTGCTGATTTGACCTCAAACCTTTAAAAATAAACTTCTAGAAATACCAACTTAAATT
 GGTGGGATTATGAAATTGGAACACCTAGAGCATTAAACAAATACGCTTATACTCTTACAAGAAGATTCA
 CTGATGAAGAAAAGAAAAATATACAGCTCCTATTAAACCTTTCGCCCCAGATAGTGACAAAATATTAT
 CTTCTGTAGGAAAATCTGAACCTGCTAAAGGCGGAAATTTAGTAGACATTTCTAAAGTAAACCTTTTAG
 AAAGTATTATCGAAGAAGACAAAGATATGATGAAAAAGTCTATAGATTCATTTAATACAGTCTTCACTT
 ACGCGCAAAATCTGCCACTGGAAAAGAACGTAATGGATTCTATAAAGATGGCTCTTACATTGATCATC
 AAGACGTCCCATACACTGGTGCTTATGGCGTTGTACTATTAGAGGGTATTTCTCAAATGATGCCGATG
 ATAAAAGAAACACCTTTTAATGATAGTAACCAAAATGATACAACCTTAAATCATGGATTGACGACGGA
 TTTATGCCACTCATTTATAAAGGTGAAATGATGGATTTATCAAGAGGTAGAGCTATCAGTCGTGAAAAT
 GAAACGAGTCACTCAGCATCTGCAACAGTAATGAAATCATTGTTGAGATTGAGTGATACCATGGATAA
 GTCTACAAAAGCTAAATATAAAAAGATTGTCAAGACTTCAGTAGAGTCAGATTCAAGTTATAAACAAAC
 CGATTATTTAAGCTCTTATTCGGATATAAGCAAAATGAAGTCTTTAATGGAAGACAGCACTATTTCTACT
 AACGGTTTAACACAACAACTTAAATATATAATGACATGGATCGTGTACCTATCACAATAAAGGCTTA
 GACTTTGCATTTGGTTTAAGTATGACGTGAAAAACGTGCGACGTTACGAAAGTATCAACGGAGAGAA
 CTTAAAAGGTTGGCACACTGGTGCTGGAATGTCTTATTTATACAATAGCGATGTGAAACACTACCGTG
 ATAACCTCTGGGCGACAGCTGATATGAAACGTTTAGCAGGTACTACAACCTTTAGATAATGAAGAACCTA

AAAGTACGGATGTTAAAAAGTCTAGTAAAACTTTTGTAGGAGGAACAAAATTCGATGACCAACATGCTA
GTATCGGAATGGATTTTGAAAATCAGGACAAAACTTTAACTGCCAAAAAATCATATTTTCATATTAAACG
ATAAAATTGTCTTCTTAGGAACTGGCATTAAAAGTACTGATTCATCAAAGAATCCAGTTACAACGATTG
AAAATCGCAAAGCGAATGATTATAAATTATATAAAGATGATACGCAAACAACCAATTCCGATAATCAGG
AAACCAATTCCTCTTTTAGAGTCAACGAATAGCACTCAAACAATATAGGTTATCATTTTTTAAACGA
ATCGAAAATAACTGTAAAAAAGAAAGTCATACTGGTAAGTGGAGTGATATAAATAAAAGCCAAAAGG
ATATACAAAAAAGTATGAGTATTATGAAGTAACTCAAAGCATTCTAATACAGATAGTAAATATGCAT
ATGTGTTGTATCCAGGCTTATCTAAAGATGTCTTTAAATCCAAAGCAAGCAAAGTAACTGTCGTTAAGC
AAGAAGATGACTTCCACGTTGTGAAAGATAATGAATCGGTTTGGGCTGGTATCAATTATAGTGATAGC
GCTAAAACTTTTGAAATTAATAACACTAAAGTCGAAGTTAAAGCCAAAGGAATGTTTATTCTTACAAAG
AAAGATGATAACACTTATGAATGTAGCTTCTATAATCCCGAATCTACAAATTCCGTTTCAGATATTGAAT
CTAAAATTTCAATGACTGGATACTCTATTATAAACAAAAATACGTCGACTTCTAATGAATCCGGCGTAC
GCTTTGAATTAATAATAA

SEQ IN NO: 33

AUGGCAAAAGGUAAUUUAUUUAAAGCGAUUUUAGGUUAGGUGGCGCUGUAGCAGCUGUACUUGU
UACACGUAAAGAUAGUCGUGACAAGCUGAAAGCAGAAUUAUAAUAAUACAAACAAGAUCCUCAAG
CUAUAAGAUAAUGCUAAGGAUAAAGCGACGCAUUUAGGAACAAUUGCAAUGAAACAUAUAAAGA
AGUAAAAACAAAUCCGAAAGAAUAGCUAAUAGAUUAAAAAUAUCCAAAAGCAUUUUUCGAAGAA
GAAAAAUCAAAUUUACCGAAUAGACAAUAAGACUGACGAAAGUAUUGAAAAAGGUAAAUUUGAU
GAUGAAGGUGGCGCAGCACCAAAUAAUAAUUAUACGUUUCGUCACUGAAGAAGAUUUAAAAAAGAAU
AAAAAUGCAUUGUCUGAUAAAGAAUAA

5

SEQ IN NO: 34

AUGAAAAAUUGGUUUCAAUUGUUGGCGCAACAUUAUUGUAGCUGGAUGUGGAUCACAAAAUUU
AGCACCAUUAAGAAGAAAAACAACAGAUUUUAGAGAAGAUAAUCAUACUCAAACUAGAUUUUCAA
GAACUUAAUCAACAAAUUAGUGAUUCUAAAUUCUAAAAUUAAGGGCUUGAAAAGGAUAAAGAAAAU
AGUAAAAAACUGCAUCUAAUAAUACGAAAAUUAUUUGAUGAAUGUUACAUCACAUACUACGACA
AAGUUGCUAAAGCUUUGAAAUCCUUAACGAUUAUUGAAAGGAUGUAAGUAAAAACAAAGGCGAUA
AGAAUGUUCAAUCGAAAUAAUCAAUUUCUAAUGAUUUCAAAGUGCUCACACUUCAUACAAAG
AUGCUAUCGAUGGUUUUAUCACUUAGUGAUGAUGAUAAAAAACGUCUAAAAAUUCGAUAAAUUAA
ACUCUGAUUUUGAAUCAUGCAUUUGAUGAUUUAAAAAUGGCUAUCAAAAUAAAGAUAAAAACAAC
UUACAAAAGGACAACAAGCGUUGUCAAAAUUAAACUUAAUUGCAAAAUCAUGA

10

SEQ IN NO: 35

AUGAAAAAUUAGUUACAGGGUUAUUAGCAUUAUCAUUAUUUUUAGCUGCAUGUGGUCAAGAUAG
UGACCAACAAAAAGACAGUAAUAAAGAAAAAGAUGAUAAAGCGAAAACUGAACAAACAAGAUAAAAA
ACAAUAGAUUCAUCUAAAGAUAAAGAAAGACAAUAAAGAUAGUAAAGACGUAAACAAAGAUAAUA
AAGAUAAUAGUGCAAACGAUAACCAGCAACAUCUAAUUCAAAUGCAACAAACAAUGACCAAAAUCA

AACGAAUAAUAACCAGUCAAAACAGUGGACAAACGACUAACAAUCAAAAAUCAAGUUACGUUGCACCA
 UAUUAUGGACAAAACGCAGCGCCAGUGGCUCGUCAAAUUUAUCCAUUUAAUGGUAAUAAAUCACAA
 GCAUUACAACAAUUGCCUAAUUUCCAAACAGCUUUAAAUGCAGCUAACAACGAAGCAAAUAAUUU
 GGUAUUGGUCAUAAAGUUUUAUAAUGAUUUAUCAAUUGAAGAACAUAAUGGUAAACUAAAGUAUGUU
 UUUAGUUUUAAAAGACCCAAACGUAAAUGGAAAAUAUCCAUUGUAACGGUUGAUUAUACUGGACAA
 GCAUUGGUUACUGAUCCAACUACCAACAAUA

SEQ IN NO: 36

AUGAAAAAGUAAUGGGGAUUAUUUAGCAAGUACACUUAUCUUAGGUGCUUGUGGACAUCAUCA
 AGAUAGUGCAAAAAAGAGAGCACUAGUCACAAAAAGAAAGAAAUGACAAUGAAGAAUAAAUGA
 AGAACUAAAGAAUUUAAAAGCAAAAAAAUUAUGGAUUAUAAAAUUAAGGCGAUACUAAUUGUAG
 UGACAAUUUUGAAGCUAAAAUAAAAGAACCGUUUAUCAUCAUGAAAAAGAUAGAGAAAAAGAAUA
 UAUCGCUUUUAAAUGGAAAUUACUGCUAAAAAGACGAUAAAGAUUUAAAUCCAUCUUCUAAUUC
 UCAUGACUAAUUAUUAUCACUCAAGAUGAUAAAAUACAGUAAUAAUUAAGAGAUGGUUAUCU
 UUUAAUGGAUAAAAUUAUAAAGAUUGGACAGAACAUAAACCAAGAUCAAAUAAAAAAGGCAAAAC
 UGCACAAGCCAUGUUUAUCUAGAGUUAAGAGGUGAUGGAAACAUUAAUUAUAAUGUCCAUAUAAUA
 CUCAGAAGAUAAAACAGUUGAUUCUAAAUCAUUAUUAUUAAGUAAACUAAAACCGAAGAUUUUUC
 UCAUAGAGCGGAAACAAGGGAAGAAGUAGAAAAGAAAGAAAAAGAAUUUGAAGAAGAGUACAAAA
 AGAACAGAACGAGAGAAAGAAAAAGAAAAAGCAAAAAAGAUACGACCACAGUGGUUUAGAUGAAGU
 AUAA

5

SEQ IN NO: 37

AUGAAAAAUGGCAAUUUGUUGGUACUACAGCUUUAGGUGCAACACUAAUUAUAGGUGCUUGUGG
 UGGCGGUAAUUGGUGGCAGUGGUAAUAGUGAUUUAAAAGGGGAAGCUAAAGGGGAUGGCUCAUCA
 ACAGUAGCACCAAUUGUGGAGAAAUUAAAUGAAAAUUGGCUCAAGAUACUCGGAUGCUAAAAUC
 UCAGCAGGACAAGCUGGUACAGGUGCUGGUUCCAAAAUUCAUUGCAGGAGAUUCGACUUCGC
 UGAUGCUUCUAGACCAAUUAAAGAUGAAGAGAAGCAAAAAUACAAGAUAAAGAAUACAAUACAA
 AGAAUUCAAAAUUGCGCAAGAUUGGUGUAACGGUUGCUGUAAUAAAGAAAAUGAUUUUGUAGAUG
 AAUUAAGACAAACAGCAAUUAAAAGCAAUUUAUUCUGGAAAAGCUAAAACAUGGAAAGAUUUAAUA
 GUAAAUGGCCAGAUAAAAAAUAAAUGCUGUAUCACCAACUCAAGUCAUGGUACUUAUGACUUCU
 UUGAAAAUGAAGUAAUGAAUAAAGAAGAUUUAAAGCAGAAAAAAUGCUGAUACAAUGCUAUCG
 UUUUCUUCUGUAACGAAAAACAAGAGGGAAUCGGAUACUUGGAUUAACUUCUACGUACAAAAUA
 AAGAUAAAUUAAAAGAAGUAAAAUCAAGAUGAAAAUGGUAAAGCAACAGAGCCUACGAAAAAAC
 AAUUCAGAUAAACUCUUAUGCAUUAAGUAGACCAUUAUUAUUAUGUAAAUGAAAAAGCAUUGAA
 AGAUAAUAAAGUAAUGUCAGAAUUUAUCAAUUCGUCUUAAGAAGAUAAAGGUAAAAGCAGCUGAAGA
 AGGUGGAUUAUGUAGCAGCACCAGAGAAAACAUACAAUACAAUUAAGAUGAUUUAAAAGCAUUUAU
 UGAUAAAAUCAAUUAUCAGACGACAAGAAAUUCUGAUGAUAAAAGUCUGAAGACAAGAAAUAA

10

SEQ IN NO: 38

[illegible]

SEQ IN NO: 39

AUGAAGCGUACAUUAGUUAUUUGAUUACAGCUAUUUUAUACUACGCUUGGUGGUAACCAUAA
GGAUGACCAGGCUGGAAAAGAUAAUCAAAAACAUAACAUAGUUCAAAUCAAGUAAAAGAAAUUGC
UACGGAUAAAAAUGUACAAGGUGAUAAUAUCGUACAUUGUUACCAUUUAAAGAAAGCCAGGCAAG
AGGACUUUUACAAGAUAACAUGGCAAAUAAGUUUAUAAUGGCGGCACUUUGAAGAUGGUUUUAUUGA
ACUUAAGUAAAGAAGUGUUUCCAACAGACAAUAUUUUGUAUCAAGAUGGUCAAUUUUUGGACAAGA
AAACAAUUAUUGCCUUAUUUAAAUCUUAAGUAUACAAAACGUGAAAUCGAUAAAUGUCUGAAAAAG
AUAAAAAAGACAAGAAAGCGAAUGAAAAUUUAGGACUUAUCCAUCACACGAAGGUGAAACAGAUC
CUGAAAAGAUUGCAGAAAAUCCAGCCUAUUUUAUCUAAACAUUUUAGAGCAAGAUUUUUUAUGGUG
GUGGAGAUACAAAAGGUAAGAAUAUUAAAAGGUAUGACGAUUGGUUUAGCUAUGAAUAGUGUUUAU
JACUAUAAAAAAGAAAAAGAUUGGACCGACUUUUAGUAAAAACUAGAUGAUAGCGAAGUAAAAAG
CAAGGUAAACAAAUGGCUAGUGAGAUUUUAUCAAGGUUACGUGAAAAUGAUGAUUUUAAAAGAUUA
CCAAUUCAUUUUGCAAUUUUAAGCAAUCAAGUGAAGAUUCAUACACCAGGUGAAUUUAUCACU
CAAGCGACUGCAGAAAAGAGUCAACAAAGCUUAAUGAUGGCAUAAUAUCAUGAAAAAUCAGCU
UUUUUACCUUCUUCACAGCAGCAGAUUAUGAUGAAAAUUUAAUAUAUUUUCAGCAUUUUAAU
GAUAAUUUGCAAUCAUUAUUUUUCUAAUUUCACACAAGCAGUAGGAAAAGUAAAUUUGUUGAUAAA
AAGCCACAACGAUUAGUAGUAGAUUUACCAUUCGAUUACUAUGGACAAGCUGAAACAAUUGGUAAU
ACACAGUACGUUACUGAACAAGCGAAUAAUAUUUCGAUAAAUCGAUAAUAUGAAUUCGGAUU
AAAGAUGGUAACCAACCACGUGCUUUAAUUAUGUAAGACAAAAGAUGACAAAGAACCGCAAGUUCAU
AUUUACAGUAAUUAA

5

SEQ IN NO: 40

AUGAGGGAAAAUUUUUAGUUACGUAAAAUGAAAGUCGGGUUAGUAUCUGUUGCAAUUACAAUGUU
 AUUAUUAUGACAAACGGACAAGCAGAAGCAUCAGAGGCUAAUGAGAAGCCAAGUACAAAUCAAGA
 AUCAAAAGUUGUUUCACAGACUGAACAAAAUUCAAAAGAAACAAAAACAGUAGAAUCUAAUAAGAAC
 UUUGUUAAAAUAGAUACUAAUAAACCUUGGAGCUCAAAAGAUAAACGGGAACUACUUUACCAAUCAC
 UAUGUUUUUAUUAACAGUUGAUGGGAAAAGUGCGGAUUCAGUAGAAAAUGGCGGUUUUGGUUUUG
 UUGAAGCAAUAGACAAAGGAGAAUUUGAGUACCCUUUAAAUAUCGUAAAAUUGUUCAUAAUCAAG
 AAAUUGAGGUUUCGUCGUAAGCCUGAUUUAGGUGAAGAUGAAGAAGAUGAAGAGGUGGAAGAA
 GCUUCAACUGAUAAAAGCUGGCGUUGAGGAAGAAAGUACAGAAGCUAAAGUUACUACACAACACCG
 CGAUUAUGAAAAAGCGUAUGAAUACCGAAAGAACAACUAAAAGAAAAAGAUUGGACAUACCAAGUU
 UUUUAUCGAACCUAUUACUGAAGGAUCAGGUAAUUAUAAAGGGCAUACGUCUGUAAAAGGUAAAGU
 UGCUUUUAUCUAAUAAUAAUAAUUAUUAAUUUUGAAGAGAGCGUUAAGGGCGGAGUUAGUAAAG
 AAGACACUAAAAGCUAGUUCAGAUUGGUUUCUGGAUGCCUAAUUGAUGACAAAGGAUACUUUACUUU
 GACUUCAAAACGAAACGUUUCGAUAAUUUAGAGUUAAGAAGGUAAUGACAUUUCACUAAACUUU
 GCACCUGAUGAUGAAGAAGAUUGCAUUAUAAACCUUUAUUUUUCAAACUAAAGUAACGAGCUUAGAA
 GAUAUCGAUAAAAGCAGAAACUAAUUAUGACCAUACUAAACUCAACAAAGUGAAAGUUUAGAUAAU
 GUUAAAGAAGAUUUACAUGUUGAUGAAUUAUUGGAAGCUUAUAUCAUACAGACAAAGGUAAAGGU
 AUUCUUGAUAAAAGAAGGUACUAAAGUAAUUAAGGAAAGACUAAAUUCGCGAUGCAGUAGUGAAG
 GUAGACUCUGAACUAGGUGAAGCACAUAUUAUCCUGAUUUACAAGUAAAUGAAAAAGGUGAAUUU
 AGCUUUGACUCACAUUGGUGCGUUUUAGAUUACAAAAUGGAGAAAAAUAAACUUCACAGUGGU
 UGAUCCUAAUACAGGUGACUUGUUAAGUAAUGAGUUUUGUUUCUAAAGAGAUUGAUUUGAAGAAA
 CACCUGAACAAAAAGCGGAUCGUGAGUUUGACGAAAAACUUGAAAAUACGCCUGCUUACUACAAGU
 UAUACGGCGAUAAAAUAGUUGGAUUCGAUACUACGAUUUCCCGAUUACUUGGUUCUUAUCCAUG
 GGUGAAAAGAAAGUUGAACGUACAACACCUAAAUUAGAAAAUAA

SEQ IN NO: 41

AUGUCUAAAAAGUUAAAAUUUAUUUCCUAAUUAUUUUGUCUUAUUUAUUAAUAGGUGGAAUCGCA
 UGGGGAGUUUAUGCAUUUUUUGCAAACACACCGAAAAAUACAUCUAAAAAGUGAACAACAAACU
 GCAAAAAUGUAUAAAGAUUAUUUUAAUGACCGUUUUGAAAACGAAGUGAAGUCCAAGAAAAAGUG
 AAAGAUAAUUCAUUUUUUAUCUUCAUUAGAAUUAAGCGCAGAUUGCAUCUGAUGAAAAUGUUAAAGGG
 CUUGGUAAUCCUAAAUCUGUUGUUAUUGCUUCGAAAAUUAAAAUGUCAUAUGGACAUGAUCCUAAA
 AAAGAGAAAUCAAUGAUUAAUCUUGAACCAACAAUAGCAGACUCUGCAUUAAGGGAAAUUCCAGUUA
 GCUGCAGAUAAAGAUAAAGCAUUAUUUCGAUACCAUUAUUUAAAAGGGAAAUUAUGUGUUAUUAU
 UCUGAUUUUAUUAUCAAUUAUUAUCAAACUUAACAGGUGAAGAUGAAGAAACAGCAAAAGAAAAUGGU
 AUUACAAACCAACAACUAAAUUUAAUACUCUUUUCAGUAAUGCUCAAGCACAACAAAGUGACUACA
 GCAAAAUUGCCGAAAAAUUAUCCGAACUUAUUGUCGACAAAUUAGAUGACGAUAAUUUUGAUAAAG
 GUAAAAAAGAAGAAUUAAGGUUAAUGGUGAAAAGUACAAAGUUAGACCGUCACGUUAAACACUUA
 GCAGAGCUGACACUAAAAAAAUACAUAUAGCUGUAUUAGAAGAAGCUAAAAAGGAUAAAGACCUUA
 AAAAAUUAUGGAAGAACAAGGUACUACAAAAGACUUUGAAAAAGACAUUAAAAAGCAUUGACG

AUGUCAAGAAACUAAAAAGGAUGAAUUUGCUAAAAUUCAAUCUAAAAUUUUAUACCGAAAAACAUAC
GAUUGUAAAACGAGAAAUUACUAAUACAGACAAAAGAAAAUAAUAAAACUAAAAUCAAGGUACUAAU
ACUUUAGAAGACGAUAAGUAAAAACUAGAUUACGCACUUGAUUUUCGAUCAAGAUAAAUACACGUAU
GCUGAAGCGAAAUUACA AUUAAAGGCGUAUCUUCUAAGGAAAAAGACAAUAAAUACAGUGAUAAA
UACGAAUUUGGUAAAAAGACAGAAUAUGAUGAAUCAAUUUAGAUAAACCAAGAAAAAGUA
GAUGGCACAAAACGUCAAGAUAAAGGUAAAAUCACUGUCGCGUUGAUAAAUAUAGCGACGAAAAU
GAAUUCACUUUUUGAAAAUAAUUAUGAUUCUGACGUAAAAAUAAACACUCAGAAUUCUACGUUAAAU
AUCGGCAUCAAAUAUGCUGAAGAACCAAUAAUUUCAUUUUAAAAUCUAGCACAAAAUUGAAAGCA
GAUAAUUGAUUUUGAUGAUAGUGGUGCGAAAGAUUCAAUAGUCUUAUCUCAAAGACCGUGAAAA
ACUUGAAAAAGAAUCGAAAAAAUUGGCGGCAAAUUGUUUGAAUCAAUUUUAAAAAAGGCAUCUAA
AUAA

SEQ IN NO: 42

GUGAGGAAAUUUUCAAGAUUUGCAUUUACAAGUAUGGCAACAGUAACGUUGCUGAGCUCUUUGAC
ACCUGCAGCACUAGCGAGUGAUACGAUUCACAAACCAGCAACUUCAGAUUUUAAUUUGAAAAUCAC
GCAAAAGAGUGAUGCAGUUAAAGCAUUAAAAGAGUUACCUAAAUCUGAAAAUGUGAAAAAUCAUUA
UCAAGAUUACUCUGUACAGAUUAAAAACAGAUUAGAAAGGAUUCACGCAUUAACGUUACAACC
GAGUGUGGAUGGUGUGCAUGCGCCUGACAAAGAAGUGAAAGUGCAUGCGGACAAAUCGGGUAAAG
UCGUUUUAUCAACGGUGAUACUGAUGCGAAGAAAGUAAAGCCGACAAUAAAGUGACAUUAAGCA
AGGAUGAAGCGGCUGACAAAGCAUUUAACGCAGUUAAGAUUGAUAAAAUAAAGCUAAAAACCUCC
AAGAUGACGUUAUCAAGAAAAUAAAGUCGAAUUCGAUGGUGACAGUAAUAAAUACAUUUACAUA
UUGAAUUAUUAACAGUAACACCAGAAAUUUCACAUUGGAAAGUAAAAUUGAUGCAGACACAGGAG
CAGUUGUUGAAAAAACGAACUUAAGUUAAGAAGCAGCAGCAACUGGCACAGGUAAAGGUGUGCUU
GGAGAUACAAAAGAUUAUCAAUUAUAGUAUUGAUGGUGGAUUUAGUUUAGAGGAUUUGACGCA
UCAAGGUAAAUUAUCAGCAUACA AUUUUAACGAUCAACAGGUCAAGCGACAUUAAUUAUUAUGA
AGAUGAAAACUUCGUCAAAGAUGAUCAACGUGCUGGUGUAGAUGCGAAUUAUUAUGCUAAACAAC
AUUAUGAUUACUACAAAAUACA AUUUGGUCGUGAGUCUUAACGAUAACCAUGGUAGUCCAUAUGUCUC
AUUAACACAUGUAAAUCAUUAUGGUGGACAAGAUAAACAGAAAUAAACGCUGCAUGGAUUGGAGACAA
AAUGAUUUUUGGUGAUGGCGAUGGCGCACGUUUACAAAUUUUAUCAGGUGCAAAUGACGUAGUAG
CACAUGAGUUAACACAUGGCGUGACACAAGAAACGGCGAAUUUAGAGUAUAAAGAUCAAUCUGGUG
CGUUAAAUGAAAGCUUUUCAGAUUUUUUGGAUACUUGUAGAUGAUGAGGAUUUUCUUGAUGGGU
GAAGAUGUUUACACACCAGGAAAAGAGGGAGAUUCUUUACGAAGCAUGUCAACCCAGAACAAUUU
GGUCAACCAUCUCAUUAUGAAAGACUAGUAUACACUGAAAAAGAUAAACGGUGGUGUGCAUACGAU
UCUGGCAUUCCAAUAAAGCAGCUUAUAACGUAAUUAAGCAAUAGGGAAUCUAAAUCAGAACAA
AUUUACUACCGAGCAUUAACGGAUACUUAACAAGUAUUAACCUUCAAGAUUGUAAAGAUUGCA
UUAUACCAAGCGGCUAAAGAUUUUAUGACGAGCAAAACAGCUGAACAAAGUAUUAUGAAGCAUGGAAC
GAAGUUGGCGUCGAGUAA

5

SEQ IN NO: 43

AUGAAAAAGAAUUAAGGUAUGUUACUUCUUGUACCAGCCGUAACUUUAUCAUUAAGCCGAUGUGG
 GAAUGAUGAUGGAAAAGAUAAAGAUGGCAAGGUAAACAAUUAACGACAGUUUAUCCAUGCAUUC
 AUUUGCAGAGCAAAUUGGUGGAAAACACGUGAAGGUUAUCAUAUCCAGCAGGGACAGAUU
 UACAUAGCUAUGAACCAACACAAAAAGAUUAUUAAGUGCAAGCAAGUCAGACUUGUUUAUGUAUA
 CAGGGGAUAAUUAAGAUCCGGUUGCUAAGAAAGUUGCAUCUACUAAUAAAGAUAAAGAUAAAAAC
 UGUCUUUAGAAGAUAAAUAGAUAAAGCAAAGCUUUUAACUGAUCACACGAACAUGGUGAAGAGC
 AUGAACAUAGAGGGACAUGAUCUAGGGAAGAAGAACAUCUACAUCUAGGCGGAUAUGAUCCACACG
 UAUGGUUAGAUCUAAAAUUAACCAACUUCGCUAAAGAAAUUAAGAUAAUAGUGAAGAAAG
 AUCCAAAACAUAAGAUGACUAGAGAAAAACUACAAAAAUUAACGACGAUCUUAAGAAAAUUGA
 UAACGAUAUGAAGCAAGUUAUUAAGAUAAAGCAAGGUAAUGCAGUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 UGGAUACUUAAGCUGAUCGUUAUGGUUUUGUUCAAAAAGGUAAUUAACAAUGAAGCUGAAGAUUC
 CAUCACAAAAAGAAUUGACUAAAAUUGUUAAGAAAUUAAGAGAUAGCAAUGCUAAAAUUAUUCUUU
 ACGAAGAUAAUGUUGCGAAUAAAGUGACUGAAACAUAUUCGUAAAGAAACAGAUAGCGAAGCCUUUA
 AAUUCUACAACAUGGAGUCUUUAAAUAAAGAACAACAGAAAAAGAUAAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 AAUGAAAUUGAAUUAUUGAAAAUUAUCGGUAAAGCUUUAAGACAGUGGUGUUAAGUGAAAGACGACA
 AGCUGAAAGUAAACACGACAAAGCAAUUAUUCUGAUGGGUAAUUAUUAAGAUAGCAAGUUAAGACCG
 UGAUUAAGCGAUUAUUGCUGGUGAAUUGGCAUUCUGUUUAACCUUACUUAAGACGGUACGCUUG
 AUGAAGUGAUGGAACAUAAGCUGAAAAUGAUCCGAAGAAUUCUGCUAAAGAUUUAAGCUUAUUA
 AUGACAAAGGAUUAUAAACUGAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 AAGAUUGUACGAAACACACUGGUAAAUUAUGAAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 GUAACCGUGGCGUGAGAUUAUUGUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 AUCCAAUUAUAGCGAUCAACAUAUUGCACCUAUUAAGGCAAGACACUCCAUUAUUAUUAUUAUUAU
 GAUAAUGACGCGUUAUUAUUAAGAAUUGGAUAACUGGCCAACAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 GACCAAUCAAAGAAGAAUUGUUAAGCGCAUUA

SEQ IN NO: 44

AUGGUGUUAUUAUCAUUUUGGCAUAAUUGUGAUUAUUAUUGAUUGCUGUAGGUGUAUUAUUCUA
 UUUACGUUCAAUAAAAGACAAUAAUAGAAAAAGCAAUCGAACGUAAAAUUGAAACGUU
 ACCUUUUGAUCAAACCUUGCACAUAUUAUUAAGUUGAAUUAUUAAGGUGAAACAAAACGAAUA
 CGAUGCAAUGAAAAAGGACAACGUAGAAAGUACAAUUAAGUAUCUAGCUCCUGUGGAAGAAAAAU
 CCAUAAUGCUGAGGCUUUAUUAAGAUAAAUUAAGUUUAACGCAUCUCAAUGUGAAAUUGAUGAUG
 CAAUAGAGUUAUGGAUAGUUAACGAACAAAGCUAUCAGCAACAUAUAGAAGAUUAUUAUUAUUAUUA
 UUGCGUUAUACAAAGAUAAUGAUGAAUUAUUAUGACAAUUGUAAGGUUGAUUAUCGUGAAAUUGAAC
 GUGAUGUUUUGCAAAUCGUCAUCAAUUGGUGAGGCAGCAAGUCUUCUUGAAACUGAAAUUGAA
 AAUUAUCGAGCCAAGGUUAGAGCAAUAUGAAGUACUAAAAGCUGAUGGUAAUUAUGUACAAGCGCAC
 AACCAUAUAGCUGCCUUGAAUGAACAAUUGAAACAGCUAAGAUUCUUAUUGGAAGAAAUACCAGAA
 UUAUUAUAGAGAAACUAAAAAGAAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA
 CUUAAAGUUGAAGGGUAUGAUCUGGAUCACGUAAAGUAGACAGUACAUUAACAAAGCUUAAAAACA

GAGCUUAGUUUCGUUGAACCAUUAUUAGUCGCUUAGAAUUAGAAGAAGCUAAUGAUAAACUAGC
 UAAUAUCAUGAUAGUUAGAUAGACAUGUAUGAUUUUUUAUUGAACAUAGAAGUUAAAGCUAAAAAUGA
 UGUCGAAGAAACAAAAGAUACAUUACGGAUAACUUAUUCAAAGCAAAGACAUGAAUUUAUACAUU
 GCAAACAGAAAUUGAAUUAUGUACGUGAAAACUACUUAUUAUUAAUUGAAUCUGAUGCUCAGAGUGUUCG
 UCAUUUUGAAAAUGAAAAUCAAAGUUUAAUUUCUGUAUUAUGAUGAUUUUUAAAAGAAAUGUCUAA
 AUCUGCUGUACGAUUAAGCGAGGUUCAGGAUAAUUUACAUAUUUAGAAGAUCAUGUCACAGUUA
 UUAUUGACAAACAAGAAAAGCUACAAAAUCAUCUGAUUCAAUUUGCGUGAAGAUGAAGCAGAAGCAG
 AAGACAAUCUGUUACGAGUACAAUCGAAGAAAGAAGAAGUGUAUCGUCGAUUACUUGCUUCUAAACU
 UAACAAGCGUUCUGAAAGGUUUUAUCAUCAUGAAAAUGAAAUUGAUGAUGAAGUUCGUGAUGUU
 AACGAACAAUUUAGUGAACGUCCAUAACCGUUAACAGUUAAAAGAUAAAGUGUCUAAAAUUGUG
 AUUCAAAUGAAUACAUUUGAAGAUAGAAGCAAUGAUGUUCUUGUUAAUGCUGUUUAUGCAGAGAA
 AUUAAUUCAAUUAUGGAAAUAGAUUCGUAAGGACUAUAGCAUUGUUAAGAGCUUAAUUGAAGC
 UGAACGAUUAUUUAAAAUAAUCGCUAUAAGCGUGCGAUUGAAAUUGCAGAGCAAGCUCUUGAAAG
 UGUUGAGCCAGGUGUCACUAAACAUUUUGAAGAAGAAGUUAUUAAGCAUAG

SEQ IN NO: 45

AUGCCUAAAAAUAUUUUUUUAUUUUAUUUUGCUAUAACUACGCUCGUUUUACCUACUUUAGUUUCA
 CCUACCGCUUAUGCUGACACACCUCAAAAAGAUACUACAGCUAAGACAACAUCUAGAUUCCAAAA
 AAUCUACUGAUGAUGAAACUUCUAAGGAUACUACAAGUAAAGAUUUGAUAAAGCAGACAACAAUA
 AUACUAGUAACCAAGACAAUAACGACAAAAAGUUAAAACUUAUAGACGACAGCACUUCAGACUCUAA
 CAAUAUCAUUGAUUUUUUAUUUAAGAAUUUACCACAAACCAUAUAAACCAUUGCUAACCAAAAAU
 AAAUACGAUGAUAAUUACUUAUAAACUUAUUAUCCAAAACUUAUUAUUAUUUAAUUCGGAUUAU
 UCUGAUUACGAACAACCUCGUAAUGGUGAAAAGUCAACAAUUGAUUCCGAUUAUAAACAGUGAUAAU
 AGCAUCAAAAAUGAUACGGAUACGCAUUAUCUAAACAAGAUAAAGCAGACAACUAAAAAGCACCUA
 AAUCAAACAUAUACAAACCAAGUACAUUAUUAAGCAACCAAAUUCGCCAAAGCCAACACAACCAAA
 UCAAUCAAUAGUCAACCAGCAAGUGACGAUAAAGUAAAUCAAAAAUCUUAUCGAAAGAUAAUCAA
 UCAUUGUCAGAUUCCGGCUUUAGAUUCUUAUUUUGGAUCAUUAACAGUGAAGAUGCAAAGAAAACACAA
 AAAGAUUACGCAUCUCAAUCUAAAAAAGACAAAAAUGAAAAAUCUAAUACAAAGAAUCCACAGUUAAC
 CAACACAAGAUGAUUUGAAACAUAAAUUCUAAACCUGCUCAUUAUUAUUAACGAUGUUAUUAUAAAA
 GGAUACACGUGCAACAUCACUUAUUCGAAACAGAUCCUAGUAUAUCUAAACAAUGAUGAUAGUGGACA
 AUUUUACGUUGUUGACUCAAAGAUACACGCUAAUUGUCUAAUCAAUUGCUAAAGAUUGCACACCG
 CAUUGGUCAAGAUAAACGAUUAUUUAUGCGUCUGUCAUGAUUGCCCAAGCAUUCUUAAGAUUCGACUC
 AGGUCGUAGUGCUUUAGCUAAGUCACCAACCAUAAUUUAUUCGUAUCAAAGGUGCUUUUUGAAG
 GGAAUUCUGUUCUUUUUAACACAUUAGAAGCUGAUGGUAAUCAAUUGUAUAGUUAUUAUGCUGGA
 UUCGAAAAUAUCCAAGCACGAAAGAAUCACUAAAAGAUUACUCUGACCUUAUUAUAAAAUUGGUUU
 GAUGGCAAUCGAACAAUUUAUAAACCAACAUUGGAAUUCGGAAGCCGAUUCUUAUAAAGAUACA
 UCACACUUAUCUAAAACAUUAGCUACAGAUCCAAACUUAUGCUAAGAAAUUAAACAGUAUUUAUAAAC
 ACUAUCAAUUAACUCAGUUUGACGAUGAACGUAUGCCAGAUUUAGAUAAAUUGAACGUUCUUAUCA
 AGGAUUAUGAUGAUUAUCAGAUGAUUAUUAACCUUUCGCGAGGUAUCUGAUAAUUAUGCCAUUAUC

CACAUGGCCAAUGUACUUGGUACGUUAUAUACCGUAUGAAACAAUUUGGUACAUCUAUCUCAGGU
GAUUUAGGUGAUGCACAUAUUUGGAAUAUACGAGCUCAAUACCGUGAUUAUCAAGUAAGUCAUACA
CCAAAACGUCAUGCUGCUGUUGUAUUUGAGGCUGGACAAUUUGGUGCAGAUCAACAUUACGGUCA
UGUAGCAUUUGUUGAAAAAGUUAACAGUGAUGGUUCUAUCGUUAUUUCAGAAUCCAUGUUAAG
GAUUAGGUAUCAUUUCUCAUAGAACUAUCAUAGCAGCUGCCGCUGAAGAAUUAUCAUAUAUUACAG
GUAAAUA

SEQ IN NO: 46

AUGAUGAAAAGUCAAAUAAGUAUAGUAUUCGUAAAUUAGUGUAGGUGCAUCUCCAUUUUUAUA
GCUACAUAUUAUUUUUAAGUGGUGGACAAGCACAAGCAGCUGAGAAGCAAGUGAAUAUGGGAAA
UUCACAGGAGGAUACAGUUAACAGCACAUCUAUUGGGGAUCAACAAACUAGGGAAAUGCUAAUUA
UCAACGUGAAAACGGUGUUGACGAACAGCAACAUACUGAAAAUUUAACUAAGAACUUGCAUAAUGA
UAAAACAUAUCAGAAGAAAAUCAUCGUAAAACAGAUAAUUUGAAUAAAGAUCAACUAAGGAUGA
UAAAAAUAUCGCUUAAUAAUAAAAUAUUAACGUGAUACAACAAAAAAUAACAAUGCUAAUCCU
AGGGAUGUAAAUAAGGGUUAAGAACAGGCUAUUAAUGAUGGCAAACAAAGUAAAGUGGCGUCACA
GCAACAGUCAAAAAGAGGCAGUAUAUAGUCAAGACUUAACGCUAAUUAACAAUCUACCUUCACAAAG
UCGAACAAAGGUUACCAUCAUUAUAAUAGUCAGAUCAAACAAGUCAACGAGAAAUUGUUAUUGA
GACAGAAAUAGAGAAAGUAACAACCGCAACAAAAGAAUCAAGCGAAUGAUAAAAUUAACUGACCACAAU
UUUAACAAUGAACAAAGAAGUGAAACCUCAAAAAGACGAAAAACACUAUCAGUUUCAGAUUUAAAA
ACAAUCAAAAAUACCCAGUUGAACCAACAAAGGACAAUGACAAGAAAAUUGGAUUAAAAUUUAAAA
AAGUAGUGCAGUAGCAACGUUACCAAAACAAAGGGACAAAGGAACUUAACUGCAAAAGCGAAAGGUGA
UCAAACGAAUAAAGUUGCCAAACAAGGGCAGUAUAAAAUCAAGAUCCUAUAGUUUAGUGCAUGG
UUUCAUUGGGUUUACAGAUGAUUAUAAUCCUUCAGUGUUAGCUCAUUAUUGGGGCGGUAUAAAA
UGAACAUUCGCCAAGAUUUAGAAGAAAAUGGUUACAAAGCUUAUGAAGCAAGUAUAAGUGCUUUUG
GAAGUAACUAUGACCGCGCAGUUGAACUUUAUUAUUAUUAUCAAAGGCGGUCGUGUAGAUUAUGGU
GCAGCACAUGCAGCAAAAUUUGGACAUGAACGUUAUGGAAAAACAUACGAAGGAUUUACAAAGAC
UGGAAACCAGGACAGAAGGUACACCUUGUUGGACAUAUGAUGGGUGGUCAAACGAUACGUCAACU
AGAAGAAUUAUCUGCGUAAUGGUAGUCGUGAAGAAUAGAGUAUCAAAGAAACAUAGUGGCGAAA
UUUCUCCACUAUUAAGGUAAUUAUGACAUAUAGAUUUUCAUAAUUAACUUAUAGGAACGCCAC
AUAAUGGAACGCAUGCUUCAGAUUUAGCUGGUAAUGAAGCUUUAGUGAGACAAAUUGUAUUUGAU
AUCGGUAAAAUGUUUGGUAUAAAAUUAAGAGUAGACUUCGGGUUGGCUAAUGGGGUCUAAA
ACAGAAGCCAAAUGAAUCAUAUAUUGAUUAUGUCAAAACGCGUUAACAAUCUAAUUUAUGGAAUUC
AAAAGAUAAUGGAUUUACGAUCUGACGCGUGAGGGUGCAACAGAUUUAAAUCGUAAAACGUCGU
UGAACCCUAACAUUGUGUAUAAAACAUACACUGGUGAAGCAACGCACAAAGCAUUAUUAGCGAU
GACAAAAAGCAGACUUAUUAUUGUUUUUCCCAUUUGUGAUUACUGGUAACUUAUACGGUAAAGCUA
CUGAAAAAGAAUGGCGAGAAAACGAUGGUUUAGUAUCCGUUAUUUCUUCUACAACAUCCAUUUAUUC
AAGCUUAUACAAUGCGACGGAUAAAAUUCAAAAGGCAUUGGCAAGUAACGCCUACAAAACAUUG
AUUGGGAUCAUGUUGAUUUUGUCGGACAAGAUAGUUCUGAUACAGUGCGCACAAAGAGAAGAAUUA

5

CAAGAUUUUUGGCAUCAUUUAGCAGACGAUUUAGUGAAAACUGAAAAGGUGACUGAUACUAAGCAA
GCAUAA

SEQ IN NO: 47

AUGACAAUAAAAUGAAGAAUUGGCAAAAAUUAUCCACCAUUAACGUUAUUAUAGACCGGAGUGAUU
 GCUUUAAAAUAAUGGUGAAUUUAGAAAUGUUGAUAAACAUCAAAUCGCUGUGGCUGAUACGAAUGU
 UCAAACGCCAGAUUAUGAAAAUUGAAGAAGACGUGGCUCGACGUUAACUACGGUUAUGAUCAGUA
 UGAUGAGAAUAAUCAAGAUUGAAGAAGAAGUUGAUGCUAAAGAAAAAGAAGCCAAGAAGUUAU
 UGAUGACAUGAAAACUGAUACGAUAGAACAUAUUUGUGGUCAGGAGCUGAAAACCUUGAAACUAA
 UUCUUCUCACAUGACAAAACCUAUCGUAAUUAUCGAGAAAAUCGCAGAAUCAUUGCAACUAAGAA
 UACGGUAUUAAAAACAGUUGAAAACAAGUUGAAAAUAAAAGAAGCCCUAGAUUGGAUGCACAAAAA
 UGUUUUUGGCAAGAAUCCUUCUAAAAAGUCGAGGAUUUAACUAAAAUACGUAAGGGGCAAACUAC
 ACCCAAGAAUAAUCUAUUGAAUUGGUGGGGAUUUGAAAUUGGUACGCCAAGAGCAUUAACAAAUAC
 ACUACUUCUAUUGGAUGAUUAGCUCACUAAAGAUGAAAUGAAAAUUAUUCAAAACCUAUUAGUAC
 AUUAGCACCAUCCAGUGACAAAUUUUUAUCUUCUGUUGGUGAAUCAGAAGAUUCUAAAGGUGGAA
 AUUUAGUGGACAUUUCUAAAGUAAAACUUUUAGAAAGUGUUAUUGAAGAAGAUUGAUUAGUUG
 AAAAAGUCUAUAGAUUCUUUUAUAAAGUGUUCACUUAUGUUCAGAUUCUGGCCACUGGUAAGGU
 CGCAUUGGAUUCUAUAAAGAUUGGCUCUUAUUGAUCAUCAAGAUUGCCCUUACACUGGUGCUUA
 UGGUGUUGUACUAUUAAGAGGGUAUUUCUCAAUGAUGCCGAUGAUAAAAGAAUCUCCUUUUAAAA
 CUACACAAGAUAAUGCUACAUUAAGCAAUUGGAUUGACGAAGGGUUUAUGCCAUAUUAUCUAUAAAG
 GUGAAUUGAUGGAUUUAUCACGAGGUAGAGCUAUCAGUCGUGAAAAUGAAACGAGUCAUACAGCG
 UCAGCGACUGUAUUGAAAUCAUUGUUGAGAUUGAAUGAUACCAUGGAUGAUUCAACAAAAACUAGA
 UAUAAAGCAAUCGUUAAAACUUCUGUUAUUCUGAUUCAAGUUAACAACCAAAAAUAAUUAUUUAAU
 UCAUAUUCAGACUAAGCUAAAAUGAAAAAGUUAUUGAAUGAUAGUACUAUUUCUAAAAACGAUUUA
 ACACAGCAACUUAUAAUUAUAAUGACAUGGAUCGUGUACCUAUCACAUAUAAAGACCGUGGACUUU
 GCAUUUGGUUUAAGUAUGACAUCGAAAAACAUCGCACGAUACGAAAAUUAACAACGGAGAGAACUUA
 AAAGGUUGGCACACCGGUGCAGGCAUGUCUUAUUUAUUAACAGCGAUGUCAAAACACUAUCGCGA
 UAACUUCUGGGCAACAGCCGAUUAUGACUUGUCUCCAGGCACUACUUAUUAUUGAUUGCCAUC
 UACUAUUAUCUAAAGAAUGAUAAUUCUUUUGUUGGCGGGACAAAAUUAUAAUAAUAAUACGCAAGCAU
 CGGUUUGGAUUUUGAAAAUCAGGACAAAACUUUAACUGCCAAAAAAUCAUAUUUCAUAUUAAACGA
 UAAAAUUGUCUUCUUAAGGAACUGGCAUUAAAAGUACUGAUUCAUAAAGAAUCCAGUUAACAAGUGU
 UGAAAAUCGCAAAGCAAUUGGGUAUAAAUUAUUUAAAAGAUUAUUGAAAUUACCACUUCAGAUUGU
 UAAUGCUCAGGAAACCAUUCAGUCUUUUUAGAGUCCAACGAUACUAAAAAGAACAUUGGUUAUCA
 UUUCUUAAGACAAGCCAAAAUAACUGUAAAAAAAGAAAGUCAUACUGGUAAGUGGAGUGAAAUUA
 UAAAAGUCAAAAAAAGAUAGCAAAAAAGAUAGUAUUUAUGAAGUAACUAAACACAUAAUACAUCU
 GACAGUAAAUUGCAUAUGUUUUGUAUCCUGGUUUUAUCAAAGUGAUUUUAAUUCGAAGAAUAAU
 AAUGUAAGUAUUGUUAACAAGAUGAAGAUUUUUAUGUGAUAAAAGAUAAUGAUGGCGUAUUUGC
 UGGGGUUAUUUAUGUGAUAAUACUAAUUCUUUUGAUUAUAAACGGAAUUAACUGUUGAAUUAAAAGA
 AAAAGGCAUGUUUGUAUUAAAAAGAAAGAUUAUAAAGCAUUAUAAUGUAGCUUCUAUAAUCCUGA

AACUACAAUACCGCUUCAAAUUAAGAAUCAAUAAUUUUUAUUAAGGUUACACCAUAACUAUAAA
 AGUGUCAUAAACUCUAAUGAUGCUGGUGUAAACUUUGAAUUAACUAAUAA

AUGACAUUAGAAUGAAGAAAUGGCAAAAUUGUCCACCAUACGUUAAUAAUGGCUGGUGUGAU
 UACUUUGAAUGGUGUGGAAUUCAGAAGUAUUGAUAAACAUCAAUCGCUGUGGCUGAUACGAAUG
 UUCAACGACAGAUUUGAAAAAGUUGAGGAACAUAUGGCUGGACGUUAAUAUGGUUUAUGAUAG
 UAUGAUGAGAAUAAUCCAGAUUAUGAAGAAGAAGUUUGAGGCUACGGAGAAUGAGGCAGAGAAU
 ACUCAAGGAAAUGAAAACUGAAAGUGAUAGGAAUACUUGUGGGAAGCUCAAAAGAUUUAGAUAC
 GAAGUCUGCGGAUUAUGACUCGUACCUAUCGUAAUUAUGAGAAAUCUCAGAAAGCGAUGAAACAUAA
 AAUAUCUAAAUAUAAAACAGAUAGAAAACAAGACAAAAGUAAAAGAUGCACUUGAGUGGCUGCAUAA
 AAAUGCAUAUGGAAAAGAACAGAUAAAAAGUUGCUGAUUUUGACCUCAAACUUUAAAAUAAAAAC
 UUCUAGAAAUAACCAACUUAUAAUUGGUGGGAUUAUGAAAUUGGAACACCUAGAGCAUUAACAAAUAC
 GCUUAUACUCUUAACAAGAAGAUUUCACUGAUGAAGAAAAGAAAAAAUAUACAGCUCCUAAUAAAAAC
 UUUUCGCCCCAGAUAGUGACAAAAUAUUAUCUUCUGUAGGAAAAUCUGAACCUUGCUAAAGGCGGAA
 UUUAGUAGACAUUUCUAAAAGUAAAACUUUUAGAAAAGUAUUUAUCGAAGAAGACAAAGAUUAUGAUGAA
 AAAGUCUAUAGAUUUAUUAUACAGUCUUCACUUAACGCGCAAAAUUCUGCCACUGGAAAAGAACG
 UAAUGGAUUCUAUAAAGAUUGGCUCUUAUUAUGAUCUUAAGACGUCCAUACACUGGUGCUUAUG
 GCGUUGUACUAAUAGAGGGUAUUUCUCAAUGAUGCCGAUGAUAAAAGAAACACCUUUUAAUGAU
 AGUAACCAAAAUGAUACAACCUUAAAAUUAUGGAUUGACGACGGAUUUAUGCCACUAAUUAUAAA
 GGUGAAAUGAUGGAUUUAUCAAGAGGUAGAGCUAUCAGUCGUGAAAAUGAAACGAGUCACUCAGC
 AUCUGCAACAGUAAUGAAAUAUUGUUGAGAUUGAGUGAUACCAUGGAUUAAGUCUACAAAAGCUAA
 AUUAAAAAGAUUGUCAAGACUUCAGUAGAGUCAGAUUCAAGUUUAUAAACAAACCGAUUAUUUAAG
 CUCUUAUUCGGAUUAUAAAGCAAAUUGAGUCUUUAAUUGGAAGACAGCACUAUUUCUACUAAACGGUUU
 AACACAACAACUUAUAAAUAUUAUUGACAUGGAUCGUGUCACCUAUCACAAUAAAGGCUUAGACUU
 UGCAUUUUGGUUUAAGUAUGACGUCGAAAAACGUCGCACGUUACGAAAGUAUACCGGAGAGAACU
 UAAAAGGUUGGCACACUGGUGCUGGAUUGUCUUAUUUAUACAUAAGCGAUGUGAAACACUACCGU
 GAUAACUUCUGGGCGACAGCUGAUUAUGAAACGUUUAGCAGGUACUACAACUUUAGAUAAUGAAGA
 ACCUAAAAGUACGGAUGUUAAAAAGUCUAGUAAAACUUUUUGUAGGAGGAACAAAAUUCGAUGACCA
 ACAUGCUAGUAUCGGAUUGGAUUUUUGAAAAUCAGGACAAAACUUUAAACUGCCAAAAAAUUAUUUU
 CAUUAUAAACGAUAAAAUUGUCUUCUUAUGGAACUGGCAUUAUAAAGUACUGAUUUAUCAAAGAUCC
 AGUUACAACGAUUGAAAAUCGCAAGCGAAUGAUUAUAAAUUAUUAUAAAGAUUACGCAACAAC
 CAUUCGGAUAAUCAGGAAACCAAUUCCCUUUUUUAGAGUCAACGAUAGCACUCAAACAUAU
 AGGUUAUUAUUUUUAAACGAUUCGAAAAUACUGUAAAAAAAGAAAGUCAUACUGGUAAGUGGAG
 UGAUUAUAAUAAAAGCCAAAAGGAUUAUACAAAAACUGAUGAGUAUUUAUGAAGUAACUAAAAGCA
 UUCUAAUACAGAUAGUAAAUUGCAUAUGUGUUGUAUCCAGGCUUAUCUAAAGAUUCUUUAAUAC
 CAAAGCAAGCAAAGUAACUGUCGUUAAGCAAGAAGAUACUCCACGUUGUGAAAGAUAAUGAAUC
 GGUUUGGGCUGGUAUCAAUUAUAGUGAUGCGCUAAAACUUUUUGAAUUAUAAACACUAAAGUCG
 AAGUUAAGCCAAAGGAUUGUUUAUUCUUAUCAAAGAAAGAUUAACACUUAUGAAUGUAGCUUCU

 AUAAUCCCGAAUCUACAAAUUCCGUUUCAGAUUAUUGAUCUAAAAUUUCAAUGACUGGAUACUCUA
 UUAUAAACAAAAUACGUCGACUUCUAAUGAAUCCGGCGUACGCUUUGAAUUAACUAAAUAA

SEQ ID NO: 50

ATTGATTCAAAAAATAAACAGCTAATTCTGATATTAATTTGAGGTGACTCAAAAGAGTGATGCGGTC
AAAGCATTAAGAATTGCCTAAATCCGAAAATGTAAAAATATTTATCAAGATTACGCTGTTACTGAT
GTAAAACTGATAAAAAAGGATTTACGCATTATACATTGCAACCGAGTGTTGATGGTGTTTCATGCACCT
GACAAAGAAGTGAAAGTACACGCAGACAAATCAGGAAAAGTCGTTTTAATCAATGGGGATACTGATGC
GAAGAAAGTAAAGCCAACGAATAAAGTGACATTAAGTAAAGATGACGCAGCCGACAAAGCATTTAAAG
CAGTTAAGATTGATAAGAATAAAGCGAAAAATCTTAAAGATAAAGTCATTAAGAAAAACAAAGTTGAAA
TCGATGGTGACAGTAATAAATACGTTTATAATGTTGAGTTAATTACAGTGACACCAGAAATTTACATT
GGAAAGTTAAAATTGATGCTCAAACTGGCGAAATTTAGAAAAATGAACTTAGTTAAAGAAGCTGCA
GAAACTGGTAAAGGAAAAGGTGTACTTGGCGATACAAAAGATATCAATATCAATAGTATTGACGGTGG
ATTTAGCCTAGAAGATTTAACGCATCAAGGTAAATTATCAGCATTTAGCTTTAATGATCAAAACAGGTCA
AGCAACATTGATTACTAATGAAGATGAAAACCTTCGTAAAAGATGAGCAACGTGCTGGCGTAGATGCAA
ATTATTACGCTAAACAAACATATGATTATTACAAAGACACATTTGGTCGTGAATCATATGACAACCAAG
GTAGTCCAATTGTTTCATTAAACGCATGTTAATAACTACGGTGGTCAAGATAACAGAAATAATGCCGCAT
GGATCGGTGACAAAATGATCTATGGTGATGGTGATGGTCGCACATTCACAAGTTTATCGGGTGCAAAT
GACGTAGTAGCACACGAATTAACACACGGTGTGACACAAGAGACAGCGAACTTAGAATATAAGGACC
AGTCAGGCGCTCTAATGAAAGCTTTTCAGATGTTTTTGGATACTTTGTAGATGACGAGGATTTCTTAA
TGGGTGAAGATGTCTACACACCTGGAAAAGAGGGAGACGCTTTACGCAGCATGTCAAACCCAGAACA
ATTTGGTCAACCAGCTCATATGAAAGACTATGTATTCACTGAAAAAGATAATGGTGGCGTACATACGAA
TTCTTAA

SEQ ID NO: 51

AUUGAUUCAAAAAUAAACCAGCUAAUUCUGAUUUAUUUUGAGGUGACUCAAAGAGUGAUGCG
GUCAAAGCAUUAAGAAGAUUGCCUAAAUCCGAAAAUGUAAAAAAUUAUUUAUCAAGAUUACGCUUU
ACUGAUGUAAAAACUGAUAAAAAGGAUUUACGCAUUAUACAUUGCAACCGAGUGUUGAUGGUGU
UCAUGCACCUGACAAAGAAGUGAAAGUACACGCAGACAAUACAGGAAAAGUCGUUUUAUCAUUGG
GGAUACUGAUGCGAAGAAAGUAAAAGCCAACGAUAAAAGUGACAUUAAGUAAAGAUGACGCAGCCGA
CAAAGCAUUUAAAGCAGUUUAGAUUGAUUAGAAUAAAAGCGAAAAAUCUUAAGAUAAAGUCAUUAA
AGAAAACAAAGUUGAAAUUGAUGGUGACAGUAAUAAUACGUUUUAUAAUGUUGAGUUAAUACAGU
GACACCAGAAUUUACAUUGGAAAGUUAUUUUGAUGCUAAACUGGCGAAUUUUAGAAAAAAU
GAACUUAGUUAAAGAAGCUGCAGAAACUGGUAAAGGAAAAGGUGUACUUGGCGAUACAAAAGAU
UCAUAUCAUAGUUAUUGACGGUGGAUUUAGCCUAGAAGAUUUUACGCAUCAAGGUAAAUAUACAG
CAUUUAGCUUUAAUGAUCAAACAGGUCAAGCAACAUUGAUUACUAAUGAAGAUGAAAACUUCGUAA
AAGAUAGCAACGUGCUGGCGUAGAUGCAAAUUAUUACGCUAAACAAACAUUGAUUUUACAAAG
ACACAUUUGGUCGUGAAUCAUUGACAACCAAGGUAGUCCAUUUGUUUCAUUAACGCAUGUUAAUA
ACUACGGUGGUCAAGAUAAACAGAAUAAUGCCGCAUGGAUCGGUGACAAAUGAUCUAUGGUGAU

5

GGUGAUGGUCGCACAUUCACAAGUUUUAUCGGGUGCAAAUGACGUAGUAGCACACGAUUUACACA
CGGUGUGACACAAGAGACAGCGAACUUAGAAUUAAGGACCAGUCAGGCGCUCUAAAUGAAAGCU
UUUCAGAUUUUUUGGAUACUUUGUAGAUGACGAGGAUUUCUUAUUGGGUGAAGAUUCUACACA
CCUGGAAAAGAGGGAGACGCUUACGCAGCAUGUCAACCCAGAACAAUUGGUCAACCAGCUCAU
AUGAAAGACUAUGUAUUCACUGAAAAAGAUAAUGGUGGCGUACAUACGAUUUCUUA

Los polipéptidos de la presente divulgación también se designan de la siguiente manera en el presente documento:

ES 3 012 932 T3

SEQ ID NO: 1:	SAR1837	SEQ ID NO: 9:	SAR0277
SEQ ID NO: 2:	SAR1608	SEQ ID NO: 10:	SAR2716
SEQ ID NO: 3:	SAR2457	SEQ ID NO: 11:	SAR2496
SEQ ID NO: 4:	SAR0839	SEQ ID NO: 12:	SAR1795
SEQ ID NO: 5:	SAR1402	SEQ ID NO: 13:	SAR2723
SEQ ID NO: 6:	SAR1022	SEQ ID NO: 14:	SAR2753
SEQ ID NO: 7:	SAR1995	SEQ ID NO: 15:	SAR1892
SEQ ID NO: 8:	SAR0436	SEQ ID NO: 16:	SAR2292
SEQ ID NO: 49:	USA300HOU_2637_28_439		

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido para su uso como un medicamento, comprendiendo dicho polipéptido

a) una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14, o

b) una secuencia de aminoácidos que consiste en al menos o exactamente 35 restos de aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 14, o

c) una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia de al menos el 90 % con la secuencia de aminoácidos de a), o

d) una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia de al menos el 90 % con la secuencia de aminoácidos de b)

siendo dicho polipéptido antigénico en un mamífero.

2. El polipéptido definido en la reivindicación 1 para su uso en un método para inducir inmunidad en un animal administrando al menos una vez una cantidad inmunogénicamente eficaz del polipéptido definido en la reivindicación 1 de tal manera que se induzca inmunidad protectora adaptativa contra *S. aureus* en el animal.

3. El polipéptido para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opción b o d, en donde los al menos o exactamente 35 restos de aminoácidos tienen un resto de aminoácido N-terminal que corresponde a uno cualquiera de los restos de aminoácidos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, y 647 en SEQ ID NO: 14,

en donde el primer resto N-terminal no tendrá un número mayor de 681-L+1, donde L es el número de aminoácidos definidos para la opción b.

4. El polipéptido para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los al menos o exactamente 35 restos de aminoácidos son al menos o exactamente o como máximo 36, al menos o exactamente o como máximo 37, al menos o exactamente o como máximo 38, al menos o exactamente o como máximo 39, al menos o exactamente o como máximo 40, al menos o exactamente o como máximo 41, al menos o exactamente o como máximo 42, al menos o exactamente o como máximo 43, al menos o exactamente o como máximo 44, al menos o exactamente o como máximo 45, al menos o exactamente o como máximo 46, al menos o exactamente o como máximo 47, al menos o exactamente o como máximo 48, al menos o exactamente o como máximo 49, al menos o exactamente o como máximo 50, al menos o exactamente o como máximo 51, al menos o exactamente o como máximo 52, al menos o exactamente o como máximo 53, al menos o exactamente o como máximo 54, al menos o exactamente o como máximo 55, al menos o exactamente o como máximo 56, al menos o exactamente o como máximo 57, al menos o exactamente o como máximo 58, al menos o exactamente o como máximo 59, al menos o exactamente o como máximo 60, al menos o exactamente o como máximo 61, al menos o exactamente o como máximo 62, al menos o exactamente o como máximo 63, al menos o exactamente o como máximo 64, al menos o exactamente o como máximo 65, al menos o exactamente o como máximo 66, al menos o exactamente o como máximo 67, al menos o exactamente o como máximo 68, al menos o exactamente o como máximo 69, al menos o exactamente o como máximo 70, al menos o exactamente o como máximo 71, al menos o exactamente o como máximo 72, al menos o exactamente o como máximo 73, al menos o exactamente o como máximo 74, al menos o

[illegible]

[illegible]

[illegible]

o exactamente o como máximo 570, al menos o exactamente o como máximo 571, al menos o exactamente o como máximo 572, al menos o exactamente o como máximo 573, al menos o exactamente o como máximo 574, al menos o exactamente o como máximo 575, al menos o exactamente o como máximo 576, al menos o exactamente o como máximo 577, al menos o exactamente o como máximo 578, al menos o exactamente o como máximo 579, al menos o exactamente o como máximo 580, al menos o exactamente o como máximo 581, al menos o exactamente o como máximo 582, al menos o exactamente o como máximo 583, al menos o exactamente o como máximo 584, al menos o exactamente o como máximo 585, al menos o exactamente o como máximo 586, al menos o exactamente o como máximo 587, al menos o exactamente o como máximo 588, al menos o exactamente o como máximo 589, al menos o exactamente o como máximo 590, al menos o exactamente o como máximo 591, al menos o exactamente o como máximo 592, al menos o exactamente o como máximo 593, al menos o exactamente o como máximo 594, al menos o exactamente o como máximo 595, al menos o exactamente o como máximo 596, al menos o exactamente o como máximo 597, al menos o exactamente o como máximo 598, al menos o exactamente o como máximo 599, al menos o exactamente o como máximo 600, al menos o exactamente o como máximo 601, al menos o exactamente o como máximo 602, al menos o exactamente o como máximo 603, al menos o exactamente o como máximo 604, al menos o exactamente o como máximo 605, al menos o exactamente o como máximo 606, al menos o exactamente o como máximo 607, al menos o exactamente o como máximo 608, al menos o exactamente o como máximo 609, al menos o exactamente o como máximo 610, al menos o exactamente o como máximo 611, al menos o exactamente o como máximo 612, al menos o exactamente o como máximo 613, al menos o exactamente o como máximo 614, al menos o exactamente o como máximo 615, al menos o exactamente o como máximo 616, al menos o exactamente o como máximo 617, al menos o exactamente o como máximo 618, al menos o exactamente o como máximo 619, al menos o exactamente o como máximo 620, al menos o exactamente o como máximo 621, al menos o exactamente o como máximo 622, al menos o exactamente o como máximo 623, al menos o exactamente o como máximo 624, al menos o exactamente o como máximo 625, al menos o exactamente o como máximo 626, al menos o exactamente o como máximo 627, al menos o exactamente o como máximo 628, al menos o exactamente o como máximo 629, al menos o exactamente o como máximo 630, al menos o exactamente o como máximo 631, al menos o exactamente o como máximo 632, al menos o exactamente o como máximo 633, al menos o exactamente o como máximo 634, al menos o exactamente o como máximo 635, al menos o exactamente o como máximo 636, al menos o exactamente o como máximo 637, al menos o exactamente o como máximo 638, al menos o exactamente o como máximo 639, al menos o exactamente o como máximo 640, al menos o exactamente o como máximo 641, al menos o exactamente o como máximo 642, al menos o exactamente o como máximo 643, al menos o exactamente o como máximo 644, al menos o exactamente o como máximo 645, al menos o exactamente o como máximo 646, al menos o exactamente o como máximo 647, al menos o exactamente o como máximo 648, al menos o exactamente o como máximo 649, al menos o exactamente o como máximo 650, al menos o exactamente o como máximo 651, al menos o exactamente o como máximo 652, al menos o exactamente o como máximo 653, al menos o exactamente o como máximo 654, al menos o exactamente o como máximo 655, al menos o exactamente o como máximo 656, al menos o exactamente o como máximo 657, al menos o exactamente o como máximo 658, al menos o exactamente o como máximo 659, al menos o exactamente o como máximo 660, al menos o exactamente o como máximo 661, al menos o exactamente o como máximo 662, al menos o exactamente o como máximo 663, al menos o exactamente o como máximo 664, al menos o exactamente o como máximo 665, al menos o exactamente o como máximo 666, al menos o exactamente o como máximo 667, al menos o exactamente o como máximo 668, al menos o exactamente o como máximo 669, al menos o exactamente o como máximo 670, al menos o exactamente o como máximo 671, al menos o exactamente o como máximo 672, al menos o exactamente o como máximo 673, al menos o exactamente o como máximo 674, al menos o exactamente o como máximo 675, al menos o exactamente o como máximo 676, al menos o exactamente o como máximo 677, al menos o exactamente o como máximo 678, al menos o exactamente o como máximo 679 o exactamente o como máximo 680 restos de aminoácidos.

5. El polipéptido para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos definida en a) o b) es al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98% y al menos el 99 %.

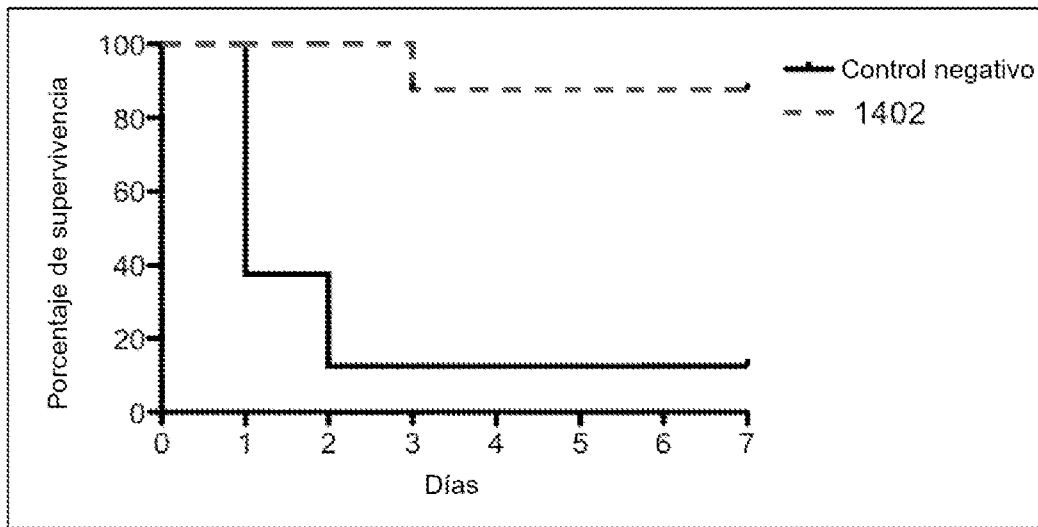
6. El polipéptido para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está fusionado con o conjugado a una molécula portadora inmunogénica que induce respuestas de linfocitos T colaboradores en la mayoría de los seres humanos, tales como proteínas portadoras inmunogénicas seleccionadas del grupo que consiste en hemocianina de lapa californiana o un fragmento de la misma, toxoide tetánico o un fragmento del mismo, toxoide diftérico o un fragmento del mismo.

7. Un fragmento de ácido nucleico para su uso como un medicamento, en donde el fragmento de ácido nucleico codifica un polipéptido definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. El fragmento de ácido nucleico definido en la reivindicación 7 para su uso en un método para inducir inmunidad en un animal administrando al menos una vez una cantidad inmunogénicamente eficaz del fragmento de ácido nucleico definido en la reivindicación 8 de tal manera que se induzca inmunidad adaptativa contra *S. aureus* en el animal.

9. El fragmento de ácido nucleico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el fragmento de ácido nucleico es ADN o ARN.

10. Un vector que comprende el fragmento de ácido nucleico definido en una de las reivindicaciones 7-9 para su uso como un medicamento.
- 5 11. El vector definido en la reivindicación 11, para su uso en un método para inducir inmunidad en un animal administrando al menos una vez una cantidad inmunogénicamente eficaz del vector definido en la reivindicación 10 de tal manera que se induzca inmunidad protectora adaptativa contra *S. aureus* en el animal.
- 10 12. El vector para el uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, que se selecciona del grupo que consiste en un virus, tales como un virus atenuado, un bacteriófago, un plásmido, un minicromosoma y un cósmido.
13. Una célula transformada que se transforma de tal manera que porte el vector definido en una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para su uso como un medicamento.
- 15 14. La célula transformada definida en la reivindicación 13, para su uso en un método para inducir inmunidad en un animal administrando al menos una vez una cantidad inmunogénicamente eficaz de la célula transformada definida en la reivindicación 13 de tal manera que se induzca inmunidad protectora adaptativa contra *S. aureus* en el animal.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, el fragmento de ácido nucleico definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, el vector definido en una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 o la célula transformada definida en la reivindicación 13 o 14, y que comprende además un adyuvante inmunológico y un portador, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.



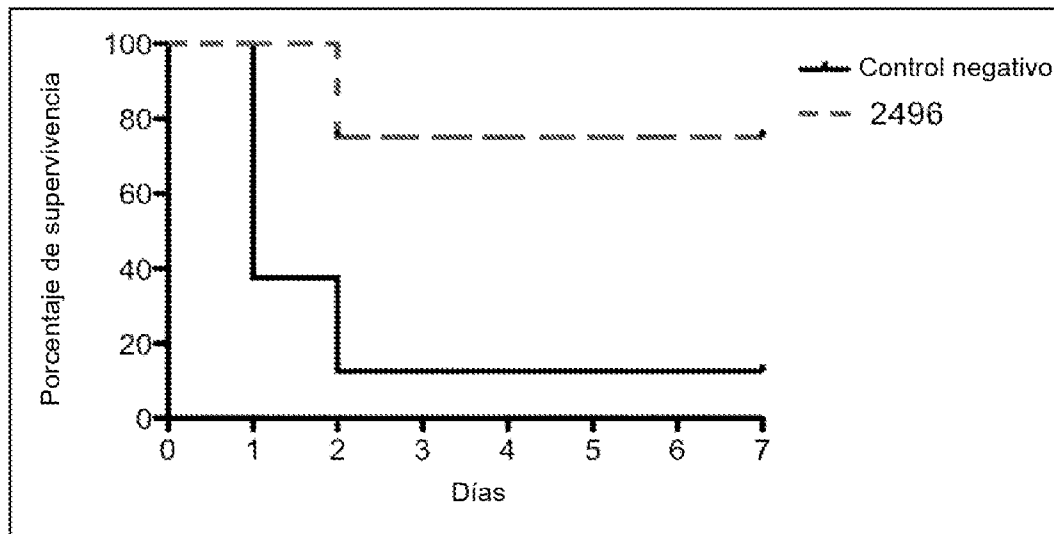
Proteína: SAR1402 (1-327aa)

Valor de P (intervalo Log) (Mantel-Cox): 0,001

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 7/8

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 1/8

Fig. 1



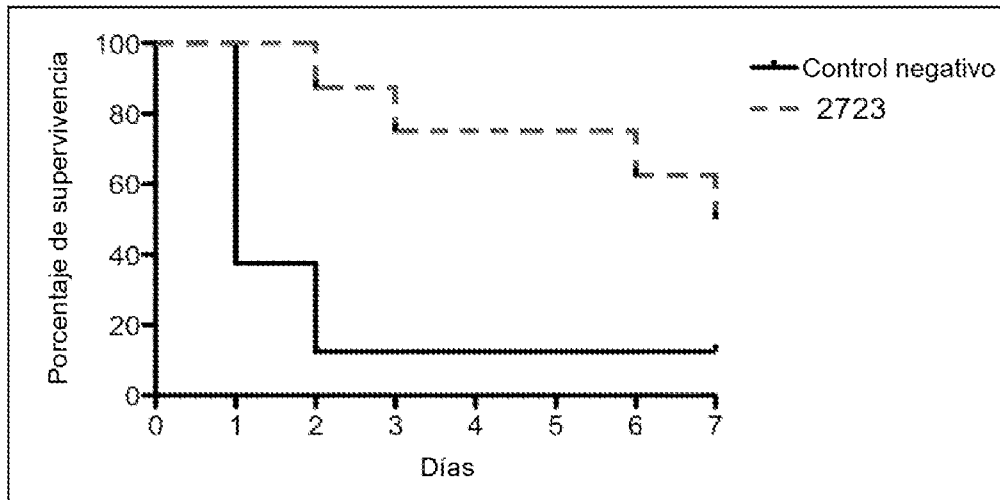
Proteína: AR2496 (20-515aa)

Valor de P (intervalo Log) Mantel-Cox): 0,005

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 6/8

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 1/8

Fig. 2



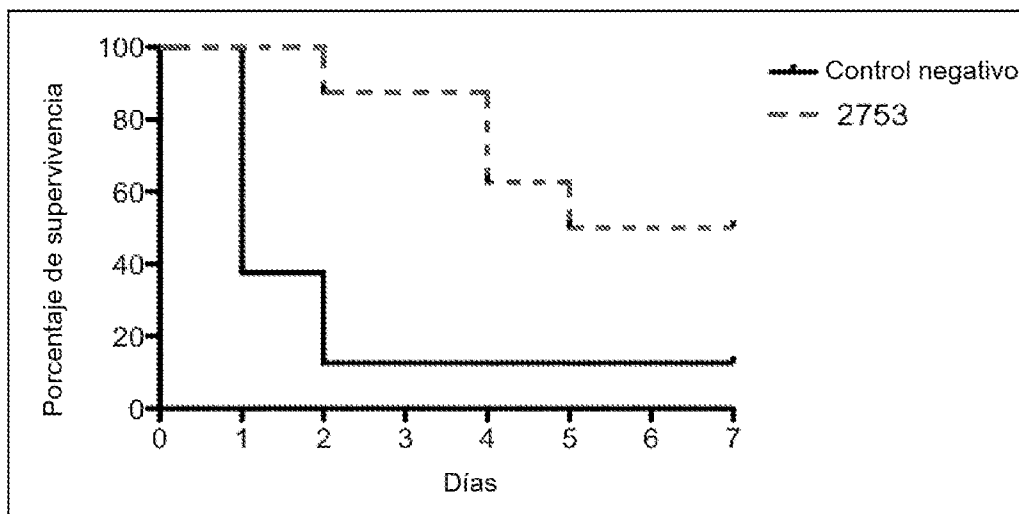
Proteína: SAR2723 (28-619aa)

Valor de P (intervalo Log) (Mantel-Cox): 0,0145

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 4/8

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 1/8

Fig. 3



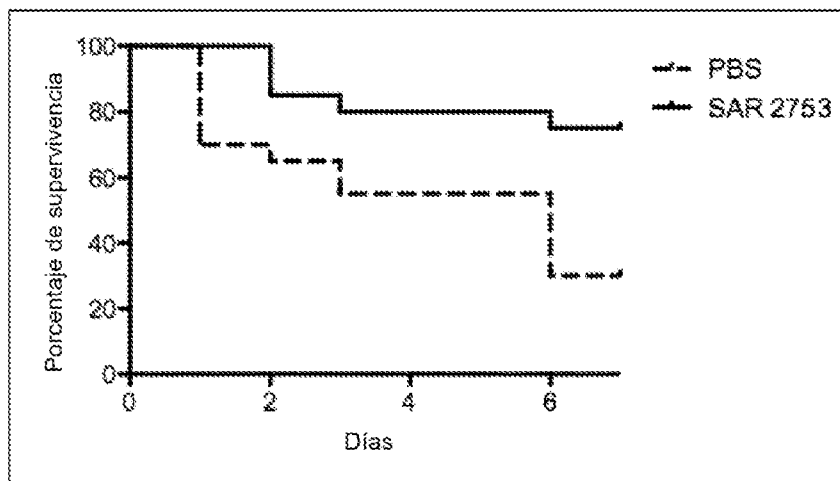
Proteína: SAR2753 (36-681aa)

Valor de P (intervalo Log) (Mantel-Cox): 0,0032

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 4/8

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 1/8

Fig. 4



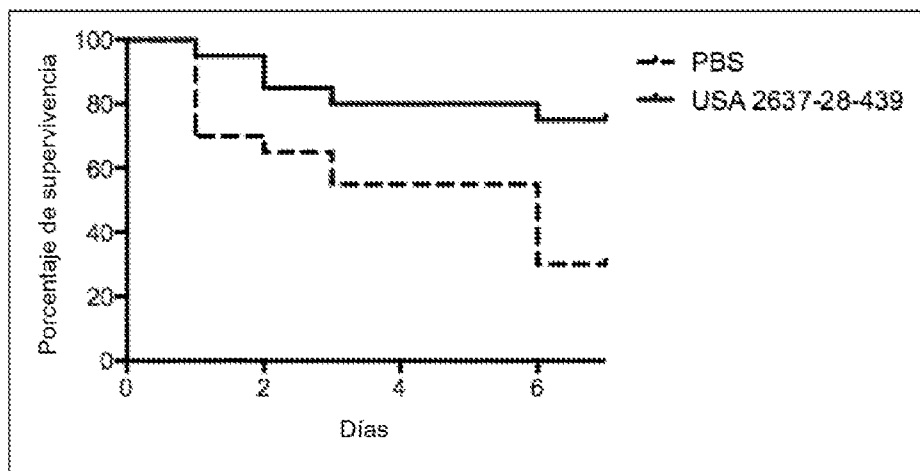
Proteína: SAR2753 (36-476aa)

Valor de P (intervalo Log) (Mantel-Cox): 0,0053

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 15/20

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 6/20

Fig. 5



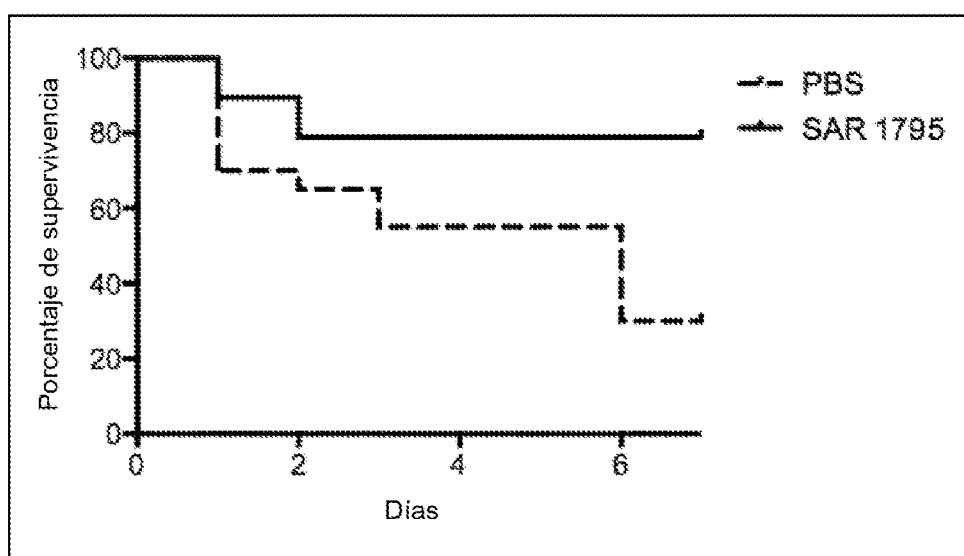
Proteína: USA300HOU 2637-28-439 (homóloga de SAR2716, id=93 %, cobertura=100 %)

Valor de P (intervalo Log) (Mantel-Cox): 0,0063

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 15/20

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 6/20

Fig. 6



Proteína: SAR1795 (25-564aa)

Valor de P (intervalo Log) (Mantel-Cox): 0,0049

Grupo de prueba (ratones vivos/ratones totales): 15/19 **Fig. 7**

Grupo de control (ratones vivos/ratones totales): 6/20