

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 267**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

C07K 14/005 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2016** **PCT/EP2016/082662**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017** **WO17109223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2016** **E 16828745 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024** **EP 3393509**

54 Título: **Purificación de virus**

30 Prioridad:

23.12.2015 EP 15202585

18.03.2016 EP 16161068

23.06.2016 EP 16176025

23.06.2016 EP 16176049

04.08.2016 EP 16182845

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

73 Titular/es:

VALNEVA SE (100.0%)

6 Rue Alain Bombard

44800 Saint-Herblain, Nantes, FR

72 Inventor/es:

BARBERO CALZADO, JANA;

NEBENFÜHR, MARIO;

SCHLEGL, ROBERT;

WEBER, MICHAEL y

WRUSS, JÜRGEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 973 267 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

Purificación de virus

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La divulgación se refiere a métodos para la purificación de virus para su uso en vacunas y, en particular, se refiere a una etapa mejorada del proceso de gradiente de sacarosa que permite la separación de impurezas como el sulfato de protamina.

10

FONDO DE LA INVENCIÓN

[0002] Las respuestas adversas al sulfato de protamina se conocen desde hace muchos años. La exposición previa a la protamina puede inducir una respuesta inmunitaria humoral y predisponer a los individuos susceptibles al desarrollo de reacciones adversas por el uso posterior de este medicamento. Los pacientes expuestos a la protamina a través del uso de insulina que contiene protamina o durante la neutralización con heparina pueden experimentar reacciones potencialmente mortales y anafilaxia mortal al recibir grandes dosis de protamina por vía intravenosa. Pueden producirse reacciones graves a la protamina intravenosa en ausencia de reacciones alérgicas locales o sistémicas a la inyección subcutánea de insulina que contiene protamina. Aunque no hay pruebas claras de reacciones de hipersensibilidad al sulfato de protamina relacionadas con la vacunación, las vacunas que contienen impurezas de protamina tienen una advertencia de precaución y contraindicación en sus etiquetas que indica que una reacción alérgica grave tras una dosis previa de una vacuna que contenga protamina de este tipo (p. ej., IXIARO®, véase el sitio de los CDC <http://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/vaccine/>) es una contraindicación para recibir más dosis. Así pues, la eliminación de dicha impureza es una petición médica para mejorar el perfil de seguridad. Por otro lado, el sulfato de protamina es una herramienta excelente (y a menudo mejor que otros reactivos como la benzonasa) para purificar cosechas crudas de virus cultivados en sustratos celulares.

[0003] El virus Chikungunya (ChikV) es un virus ARN monocatenario de sentido positivo del género Alphavirus, familia Togaviridae. La enfermedad por el virus chikungunya es principalmente una enfermedad de brote y se asocia a altas tasas de ataque. El virus se transmite a los humanos a través de un mosquito vector y provoca fiebre, erupción cutánea, fatiga y poliartralgia grave. Por lo general, las infecciones por ChikV se resuelven espontáneamente y no suelen ser mortales, salvo en casos excepcionales de infección del CNS, en los que la tasa de mortalidad oscila entre el 10 y el 30%. Los lactantes menores de un año y los adultos mayores de 65 años están especialmente expuestos al riesgo de enfermedad del CNS por ChikV, con una tasa de infección 25 veces y 6 veces superior a la de la población general, respectivamente, y con una tasa de discapacidades persistentes estimada entre el 30% y el 45% (Gerardin, 2016). Además, aproximadamente 30% de todos los pacientes de ChikV experimentan artralgia durante meses o años después de la recuperación. En algunos casos, también pueden producirse complicaciones neurológicas, renales, cardíacas, respiratorias o hepáticas.

[0004] Actualmente no hay vacunas ni medicamentos disponibles para el tratamiento o la prevención de la enfermedad por el virus Chikungunya. En el pasado, los brotes se producían principalmente en África, pero el genotipo de África Central/Este/Sur (ECSA) ha ampliado recientemente su área de distribución geográfica, dando lugar a brotes en la India, Asia e incluso la Europa templada (Weaver, S., Arrival of Chikungunya Virus in the New World: Prospects for Spread and Impact on Public Health PLOS Neglected Tropical Diseases (2014) 8(6): e2921). Aunque el ChikV se ha importado repetidamente a las Américas desde 1995, no se notificó transmisión autóctona hasta 2013 en el Caribe. En 2015, la epidemia se había extendido al continente y había causado más de 1 000 000 de casos sospechosos en 43 países de las Américas (Organización Panamericana de la Salud (2015) Número de casos acumulados de fiebre chikungunya en las Américas). Es posible que la propagación del mosquito vector del ChikV a regiones no endémicas, así como la capacidad del ChikV para adaptarse a las especies locales de mosquitos, hayan contribuido a la aparición de nuevas epidemias (Vega-Rua et al., Chikungunya Virus Transmission Potential by Local Aedes Mosquitoes in the Americas and Europe, 20 de mayo de 2015, PLOS Neglected Tropical Diseases DOI: 10.1371/journal.pntd.0003780). La alta tasa de contagio de la enfermedad por el virus Chikungunya, su potencial de complicaciones duraderas y su propagación geográfica subrayan la necesidad de desarrollar medidas preventivas, como las vacunas. Konishi et al. (1980. Microbiol. Immunol., 24: 419-428) divulgan estudios sobre las proteínas estructurales del virus Chikungunya. Athmaram et al. (2013. J. Virol. Res. 2, 18-21) divulgan una estrategia de purificación en dos etapas para la purificación de viriones de Chikungunya utilizando la separación en gradiente de densidad boyante de sacarosa.

[0005] En 2007, el virus Zika se detectó por primera vez fuera de las regiones endémicas de Asia y África desde su descubrimiento en un mono Rhesus en Uganda en 1947. Desde entonces, el virus ha causado una gran epidemia en la Polinesia Francesa, extendiéndose por las islas del Pacífico y llegando a América del Sur y Central en 2015 (OMS "Informe sobre la situación del Zika" 5 de febrero de 2016). Las pruebas sugieren que, además de ser transmitido por mosquitos de la especie Aedes, pueden existir otros vectores, y el virus puede transmitirse por transfusión sanguínea, por vía transplacentaria y por transmisión sexual (WHO Zika Virus Fact Sheet, Feb. 2016). Aunque los síntomas de la infección por el virus de Zika incluyen fiebre leve, erupción cutánea y conjuntivitis, existe una correlación probable entre la infección y los trastornos neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia en fetos/neonatos tras la infección durante el embarazo. En la actualidad no hay tratamiento ni vacuna específicos para el virus del Zika, y las únicas medidas

preventivas consisten en controlar el mosquito vector. El virus del Zika representa una importante amenaza para la salud pública debido a la amplia circulación del mosquito Aedes, las múltiples vías de transmisión y los efectos neurológicos potencialmente graves de la infección.

[0006] La fiebre amarilla sigue representando una amenaza constante para la salud pública en las regiones endémicas de África tropical y Sudamérica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año se producen 200.000 casos y 30.000 muertes (OMS 2009). El virus de la fiebre amarilla (VFA), un virus ARN monocatenario, pertenece a la familia de los Flaviviridae y es transmitido por mosquitos (Lindenbach B D, Thiel H J y Rice C M 2007). La enfermedad de la fiebre amarilla puede dividirse en tres fases. Tras un periodo de incubación de tres a seis días, los pacientes desarrollan una enfermedad febril con síntomas como fiebre, malestar general, lumbalgia, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos y postración que duran de tres a cuatro días. Los síntomas desaparecen entre dos y cuarenta y ocho horas antes de que entre el quince y el veinticinco por ciento de los pacientes entren en la tercera fase, el periodo de intoxicación, caracterizado por fiebre, vómitos, dolor epigástrico, diátesis hemorrágica, ictericia e insuficiencia hepática y renal. Entre el 20% y el 50% de los casos graves de FY fallecen entre el séptimo y el décimo día (Monath 2001; Monath 2004; Gubler, Kuno y Markoff 2007).

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] Los aspectos y las realizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. Durante el curso de la purificación del virus, se observó que la adición de sulfato de protamina a una cosecha de virus producida en un sustrato celular eliminaba no sólo el ADN contaminante derivado de las células huésped, como era de esperar, sino que sorprendentemente también eliminaba prácticamente las partículas de virus inmaduras y por lo demás no infecciosas de la preparación. Este hallazgo proporcionó un proceso racionalizado, suave, reproducible y de amplia aplicación para obtener partículas de virus infecciosos altamente purificadas para aplicaciones como la preparación de vacunas. Además, se descubrió sorprendentemente que dicho sulfato de protamina puede separarse muy eficazmente de la fracción vírica, lo que permite producir una vacuna más segura con altos rendimientos.

[0008] En el presente documento se describen vacunas víricas y composiciones que comprenden virus inactivados o atenuados, y métodos relacionados de producción de dichas vacunas y composiciones. También se proporcionan métodos de administración de dichas vacunas víricas para la prevención de la infección vírica y/o para la producción de una respuesta inmunitaria antivírica en sujetos, por ejemplo sujetos con riesgo de exposición al virus. Tal como se describe en el presente documento, la "prevención" de una infección vírica equivale a la "protección frente a" una infección vírica; es decir, la vacuna protege al sujeto vacunado de una infección notable o grave y/o de secuelas leves o graves de la infección. En particular, el procedimiento de la invención puede utilizarse para producir una vacuna contra el virus Chikungunya que comprenda una partícula vírica óptimamente inactivada, en la que la partícula vírica en una dosis apropiada sea capaz de seroconvertir a un sujeto al que se administre la vacuna vírica con al menos un 70% de probabilidad, preferiblemente un 80% de probabilidad; es decir, conferir seroprotección. Otra ventaja de la invención es que los métodos son muy eficaces y proporcionan composiciones puras desprovistas en gran medida de impurezas, en particular sulfato de protamina, lo que permite la producción de vacunas en grandes cantidades. Se proporcionan ejemplos de lo anterior para el virus Zika, el virus Chikungunya y el virus de la fiebre amarilla.

[0009] Los datos in vivo divulgados en el presente documento relativos a la inmunogenicidad de la vacuna inactivada contra el virus del Zika indican que el virus es sorprendentemente potente desde el punto de vista inmunogénico y también con alta inmunidad cruzada (inmunogenicidad muy similar en las cepas africanas y asiáticas). Los datos indican que la inmunogenicidad fue inesperadamente superior a la de la vacuna inactivada contra el virus del Zika de la que se ha informado recientemente (Larocca, et. al, 2016, Nature doi:10.1038/nature18952.). Los virus inactivados se encuentran entre las vacunas más seguras y se prefieren especialmente para su administración a poblaciones en las que la seguridad es especialmente preocupante, como las mujeres embarazadas, los niños y las personas inmunodeprimidas, lo que hace que el virus del Zika inactivado aquí descrito sea especialmente adecuado. Obtener un título elevado de virus inactivado es un reto sobre el terreno. El proceso aquí descrito para purificar el virus Zika inactivado da como resultado no sólo un alto rendimiento, sino también una sustancia farmacológica muy pura.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0010] No se pretende que los dibujos adjuntos estén dibujados a escala. Las figuras son meramente ilustrativas y no son necesarias para la habilitación de la divulgación. Por motivos de claridad, es posible que no todos los componentes estén etiquetados en todos los dibujos, las alineaciones se realizaron con el paquete de alineación múltiple Jalview (Waterhouse et al., 2009, Bioinformatics 25 (9) 1189-1191). En los dibujos:

Figura 1: Árbol de distancias medias (por % de identidad, nt), genomas completos.

Figura 2: Árbol de unión de vecinos (por % de identidad, nt), genomas completos.

Figura 3: Alineación por pares-Jalview (% identidad, nt), genomas completos.

Figura 4: Árbol de distancias medias (por % de identidad, aa), proteína E.

Figura 5: Árbol de unión de vecinos (por % de identidad, aa), proteína E.

Figura 6: Alineación por pares-Jalview (% identidad, aa), proteína E.

Figura 7: Alineación (sombreado: % identidad, aa), proteína E.

Figura 8: Ejemplo de maduración de una partícula vírica en la célula huésped. Como se observa en los flavivirus, la

maduración completa de las partículas requiere la escisión proteolítica de la glicoproteína de membrana precursora (prM) por la proteasa furina del huésped. No todas las moléculas prM se escinden, lo que da lugar a la liberación de conformaciones maduras, en mosaico o inmaduras de las células. Las formas en mosaico e inmaduras no suelen ser infecciosas; sólo los viriones maduros son infecciosos y tienen actividad hemaglutinina (HA)/TCID₅₀. (Figura adaptada de Plevka, et al., Maturation of flaviviruses starts from one or more icosahedrally independent nucleation centres, EMBO reports (2011) 12, 602-606).

Figura 9: Genoma esquemático del virus Chikungunya ("CHIKV"), incluidas las proteínas no estructurales (nsP1-4) y estructurales (C, E3, E2, 6K y E1), así como una representación del virus Chikungunya atenuado Δ5nsP3 utilizado para ejemplificar el proceso de purificación de la presente invención (etiquetado "Δ5nsP3"). El triángulo negro indica la localización aproximada de la delección en la región codificante de nsP3. (Figura adaptada de Hallengård et al. 2014, supra.)

Figura 10: Diagrama de flujo que muestra un proceso ejemplar de purificación *downstream* del virus Δ5nsP3 ChikV desde la cosecha en bruto hasta la formulación de la sustancia farmacológica (vacuna), una realización preferida del proceso de la invención.

Figura 11: Absorbancia a 214 nm, 260 nm y 280 nm de fracciones individuales de centrifugación en gradiente de sacarosa (SGC) de un ciclo de purificación representativo del proceso de la invención (A); análisis SEC-HPLC de las fracciones finales agrupadas que contienen partículas infecciosas atenuadas purificadas del virus Δ5nsP3 ChikV (B); y un gel SDS-PAGE teñido con plata que muestra el contenido proteico de la preparación del virus tras diferentes etapas del proceso de la invención (definidos en la tabla bajo la figura) (C). El pool purificado por centrifugación en gradiente de sacarosa (SGC) consistente en las fracciones SGC F7-F11 se muestra en el carril 12.

Figura 12: Área SEC (mAU*min; eje derecho) y resultados de TCID₅₀ (log TCID₅₀/mL; eje izquierdo) de cosechas de producción de ChikV Δ5nsP3 atenuada antes y después del tratamiento con PS. Las partes grises de las barras indican grandes pérdidas en el área SEC tras el tratamiento con PS, pero ningún cambio correspondiente en el número total de partículas infecciosas (indicado por las partes negras de las barras) (A); perfil SEC de la preparación del virus antes y después de la adición de PS, que muestra la eliminación completa de los agregados de virus de gran tamaño por el tratamiento con PS, así como una reducción de las proteínas de la célula huésped (HCP) y de las impurezas de bajo peso molecular (LMW) (B).

Figura 13: Micrografías electrónicas de la cosecha atenuada de Δ5nsP3 ChikV antes y después del tratamiento con PS.

Figura 14: Preparación del gradiente de sacarosa optimizado de la invención.

Figura 15: Comparación de cuatro experimentos diferentes de centrifugación en gradiente de sacarosa realizados para determinar empíricamente la combinación óptima de capas de sacarosa para una purificación ejemplar de ChikV. El contenido de ChikV en las fracciones del gradiente se determinó mediante SEC. El contenido de sacarosa en las fracciones del gradiente se determinó por refractometría como °Bx (porcentaje en peso de sacarosa). El contenido de sulfato de protamina (PS) se determinó mediante SEC. La PS se separó dentro del gradiente de sacarosa junto con los contaminantes residuales derivados de las células huésped y, por lo tanto, se utilizó para evaluar la calidad de la separación del ChikV de los contaminantes residuales en los gradientes probados. A: Sobre una capa de sacarosa al 50 % (p/p) se cargó material de carga ChikV que contenía un 10 % de sacarosa. La determinación del contenido de sacarosa en las fracciones mostró la formación de un gradiente lineal. La SEC mostró una concentración de ChikV dentro de un intervalo de concentración de sacarosa del 40-30 % (p/p) de sacarosa. PS SEC mostró una separación insuficiente de PS de ChikV. B: El material de carga ChikV que contenía un 10 % de sacarosa se cargó encima de un sistema de dos capas consistente en una capa inferior de 50 % (p/p) de sacarosa y una segunda capa de 35 % (p/p) de sacarosa. La determinación del contenido de sacarosa en las fracciones mostró la formación de un gradiente lineal. La SEC mostró una concentración de ChikV dentro de un intervalo de concentración de sacarosa del 40-30 % (p/p) de sacarosa. El PS SEC mostró una separación aceptable entre PS y ChikV, aunque sigue existiendo un ligero solapamiento. C El material de carga ChikV que contenía un 10 % de sacarosa se cargó encima de un sistema de dos capas consistente en una capa inferior de 50 % (p/p) de sacarosa y una segunda capa de 25 % (p/p) de sacarosa. La determinación del contenido de sacarosa en las fracciones mostró la formación de un gradiente lineal. La SEC mostró una concentración de ChikV dentro de un intervalo de concentración de sacarosa del 40-30 % (p/p) de sacarosa. PS SEC mostró una buena separación de PS de ChikV. 25.853(D) El material de carga ChikV que contenía un 10 % de sacarosa se cargó encima de un sistema de tres capas que consistía en una capa inferior con un 50 % (p/p) de sacarosa, así como una capa con un 35 % y un 15 % (p/p) de sacarosa. La determinación del contenido de sacarosa en las fracciones mostró la formación de un gradiente lineal y la SEC mostró la concentración de ChikV dentro de un intervalo de concentración de sacarosa del 40-30 % (p/p) de sacarosa. PS SEC mostró una muy buena separación de PS y contaminantes residuales de ChikV. De los cuatro sistemas de capas de sacarosa probados, la combinación de 3 capas (mostrada en la Figura 16D) mostró la mejor separación de las partículas de virus de los contaminantes residuales y, por lo tanto, se utilizó para el desarrollo posterior de la DSP.

Figura 16: Cantidades relativas de partículas Δ5nsP3 ChikV atenuadas y otros componentes medidos por análisis SEC-HPLC en las diferentes etapas del proceso de la invención incluyendo, de arriba a abajo: cosecha cruda (a); cosecha concentrada 10X; cosecha concentrada diafiltrada; material tratado con PS; material tratado con CC700 y pool purificado con SGC.

Figura 17: Un proceso ejemplar de purificación *downstream* de virus corriente abajo desde la cosecha cruda hasta la formulación de la sustancia farmacológica (vacuna), una realización preferida del proceso de la invención (A). En (B) se muestra un diagrama de flujo de un proceso ejemplar de inactivación de virus. Ambos procesos se ejemplificaron en detalle con el virus del Zika.

Figura 18: El tratamiento con PS dio lugar a la eliminación selectiva de los agregados del virus Zika y de las impurezas

HCP y LMW de Vero (SEC-HPLC de la cosecha de virus Zika concentrado 30x día 5).

Figura 19: SEC-HPLC de la cosecha individual de Zika concentrada 30x antes del tratamiento con PS en diferentes puntos temporales.

Figura 20: SEC-HPLC de la cosecha individual de Zika concentrada 30x tras el tratamiento con PS en diferentes puntos temporales. El gráfico más pequeño indica el efecto citopático (ECP) observado a lo largo del tiempo.

Figura 21: Se muestra un SDS-PAGE teñido con plata representativo de la cosecha en gradiente de sacarosa de una purificación del virus Zika.

Figura 22: Correlación entre el contenido de antígeno JEV en el virus inactivado neutralizado (NIV) analizado por ELISA y SEC-HPLC (Dionex Ultimate 3000, columna Superose 6).

Figura 23: Comparación de los rendimientos de la cosecha de JEV y ZikaV en diferentes puntos temporales.

Figura 24: Perfil de elución SEC-HPLC del VNI del Zika. Los datos se procesaron en la columna Dionex Ultimate 3000 / Superose 6 Increase. Ambos paneles proceden del mismo cromatograma. El gráfico superior es el perfil de elución completo; el inferior es una ampliación del pico de elución del virus ZIKA.

Figura 25: Análisis SEC-MALLS del ZikaV inactivado.

Figura 26: Distribución acumulativa del tamaño de las partículas de Zika NIV.

Figura 27: Representación gráfica de la neutralización del virus del Zika H/PF/2013 con sueros de ratones inmunizados combinados. El número de placas sin suero se fijó en el 100%. La EC_{50} se calculó utilizando el método de los 3 parámetros.

Figura 28: Representación gráfica de la neutralización del virus Zika MR766 con sueros de ratones inmunizados. El número de placas sin suero se fijó en el 100%. La EC_{50} se calculó utilizando el método de los 3 parámetros.

Figura 29: Cambio en el perfil SEC del pico del virus de la fiebre amarilla tras la adición de PS que muestra una eliminación completa de los agregados de gran tamaño y de las impurezas LMW.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] En el presente documento se describen vacunas y composiciones víricas que comprenden un virus inactivado o atenuado, y métodos relacionados de producción de dichas vacunas y composiciones. También se proporcionan métodos de administración de dichas vacunas víricas para la prevención de la infección vírica y/o para la producción de una respuesta inmunitaria antivírica en sujetos, por ejemplo, sujetos con riesgo de exposición al virus. En particular, la invención proporciona un proceso para fabricar una vacuna contra el virus Chikungunya que comprende una partícula vírica óptimamente inactivada o atenuada, en la que la partícula vírica en una dosis apropiada es capaz de seroconvertir a un sujeto al que se administra la vacuna vírica con al menos un 70% de probabilidad, preferiblemente un 80% de probabilidad, es decir, es capaz de conferir seroprotección en al menos el 70% de los sujetos vacunados. Otra ventaja de la invención es que los métodos son muy eficaces y proporcionan composiciones puras desprovistas en gran medida de impurezas, en particular sulfato de protamina, lo que permite la producción de vacunas en grandes cantidades. Se proporcionan ejemplos de lo anterior para el virus Zika, el virus Chikungunya y el virus de la fiebre amarilla.

[0012] En el presente documento se describen procesos *downstream* para purificar partículas víricas a partir de una preparación en bruto. El proceso *downstream* puede aplicarse tanto a un virus que no se ha adaptado a la propagación en un sustrato celular concreto como a una partícula vírica parcial o totalmente adaptada al sustrato celular.

[0013] Aspectos de la invención proporcionan procesos para la purificación de partículas infecciosas de virus de Chikungunya que comprenden las etapas de (a) proporcionar una cosecha bruta (a) que comprende partículas de virus e impurezas, donde las impurezas se generan a partir del cultivo de dichas partículas de virus en un sustrato celular; (b) reducir las impurezas de la cosecha bruta (a) mediante precipitación con sulfato de protamina para obtener una preparación de virus Chikungunya (b); y purificar aún más la preparación de virus (b) mediante una centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa optimizada como se describe en el presente documento para obtener una preparación de virus (c) que comprende las partículas de virus infecciosas.

[0014] En algunas realizaciones, la concentración de sulfato de protamina en la etapa (b) es de aproximadamente 1 a 10 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 2 mg/ml. En una realización, la concentración de sulfato de protamina en la etapa (b) es de aproximadamente 2 mg/mL. En una realización, la concentración de sulfato de protamina es de 1,2 a 1,8 mg/ml, más preferiblemente de 1,4 a 1,6 mg/ml. En una realización preferida, la concentración de sulfato de protamina en la etapa (b) es de aproximadamente 1,6 mg/ml (para, p. ej., Chikungunya) o de aproximadamente 2 mg/ml.

[0015] En algunas realizaciones, el ADN de célula huésped residual de la preparación de virus (c) es inferior a 1 µg/mL, especialmente inferior a 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300 o 200 ng/mL, preferiblemente inferior a 100 ng/mL. En una realización preferida, el ADN residual de la célula huésped de la preparación vírica (c) es inferior a 10 ng/mL. En algunas realizaciones, la proteína residual de la célula huésped de la preparación final del virus (c) es inferior a 10 µg/mL, especialmente inferior a 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 µg/mL, preferiblemente inferior a 1 µg/mL. En una realización preferida, la proteína residual de la célula huésped de la preparación vírica (c) es inferior a 100 ng/mL. En algunas realizaciones, las partículas víricas residuales no infecciosas de la preparación vírica final (c) es inferior a 10 µg/mL, especialmente inferior a 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 µg/mL, preferentemente inferior a 1 µg/mL. En una realización preferida, las partículas víricas residuales no infecciosas de la preparación vírica (c) es inferior a 100 ng/mL.

[0016] En algunas realizaciones, la protamina residual es inferior a 1 µg/mL, especialmente inferior a 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300 o 200 ng/mL, preferiblemente inferior a 100 ng/mL, más preferiblemente está por debajo del límite de detección de HPLC, en particular por debajo del límite de detección en la sustancia farmacológica final. En algunas realizaciones, el contenido de PS se comprueba mediante HPLC o cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Por ejemplo, la HPLC está validada para la determinación de PS en muestras de pool de gradiente de sacarosa de JEV como un ensayo de liberación de rutina y es muy sensible (es decir, LOQ 3 µg/mL; LOD 1 µg/mL). En la invención actual, el contenido de PS en las muestras de virus DS era <LOD. En una realización, la evaluación por HPLC del contenido de PS puede realizarse en una columna Superdex Peptide 10/300GL (GE: 17-5176-01) utilizando acetonitrilo al 30%, ácido trifluoroacético al 0,1% como disolvente con un caudal de 0,6 ml/min a 25°C y detección a 214 nm. Un método más sensible para medir la protamina residual en una preparación de virus purificada es la espectrometría de masas (EM). En algunas realizaciones, los niveles residuales de PS en una preparación de virus se analizan mediante MS u otro método de alta sensibilidad, p. ej., resonancia magnética nuclear (NMR). Con este método, la PS residual, así como los fragmentos y/o productos de descomposición de la PS, pueden detectarse en cantidades traza, como niveles tan bajos como, por ejemplo, 10⁶, 10⁷ o 10⁸ moléculas por carga de muestra típica. En algunas realizaciones, los niveles de PS se analizan en el grupo de gradiente de sacarosa. En algunas realizaciones, los niveles de PS se analizan en el medicamento. En algunas realizaciones, los niveles de PS se analizan en la sustancia farmacológica.

[0017] En algunas realizaciones, la cosecha bruta (a) que comprende las partículas de virus y las impurezas se somete a una o más etapa(s) de pre-purificación antes de la etapa (b). En algunas realizaciones, la(s) etapa(s) de pre-purificación comprende(n) la digestión del ADN genómico de la célula huésped en la cosecha bruta (a) que comprende las partículas de virus y las impurezas mediante tratamiento enzimático. En algunas realizaciones, la(s) etapa(s) de pre-purificación comprende(n) filtración, ultrafiltración, concentración, intercambio de tampón y/o diafiltración. En algunas realizaciones, la una o más etapas de pre-purificación es la filtración utilizando un filtro que tiene un tamaño de poro igual o inferior a 1 µm. En algunas realizaciones, el filtro tiene un tamaño de poro igual o inferior a 0,2 µm. En una realización preferida, el filtro tiene un tamaño de poro de 0,2 µm. En algunas realizaciones, la concentración y/o ultra/diafiltración y/o intercambio de tampón se realiza por filtración de flujo tangencial (TFF). En algunas realizaciones, la ultra/diafiltración de la cosecha bruta (a) que comprende las partículas de virus y las impurezas se lleva a cabo utilizando una membrana de fibra hueca que tiene un corte igual o inferior a 300 kDa. En una realización preferida, la membrana de fibra hueca tiene un corte de aproximadamente 100 kDa.

[0018] El proceso según la invención actual comprende el uso de un gradiente de sacarosa optimizado para la eliminación de sulfato de protamina, y también optimizado para la eliminación de partículas virales inmaduras u otras partículas virales que no son infecciosas o proteínas de la célula huésped o ácidos nucleicos (ADN, ARN, ARNm, etc.) u otros restos de la célula huésped. En la presente divulgación, el gradiente de sacarosa optimizado comprende al menos cuatro capas de soluciones de sacarosa con diferentes densidades. El preparado de virus de Chikungunya que debe purificarse se suministra en una solución de sacarosa que tiene una densidad aproximada del 10% de sacarosa (p/p). Una solución de sacarosa en el gradiente tiene una densidad de aproximadamente 50% de sacarosa (p/p), una solución de sacarosa en el gradiente tiene una densidad de aproximadamente 35% de sacarosa (p/p) y una solución de sacarosa en el gradiente tiene una densidad de aproximadamente 15% de sacarosa (p/p).

[0019] El gradiente de sacarosa comprende tres capas de soluciones de sacarosa de aproximadamente 50%, aproximadamente 35% y aproximadamente 15% (p/p) de sacarosa y la composición vírica a purificar está contenida en aproximadamente 10% (p/p) de sacarosa. Dado que la divulgación proporciona medios no sólo para analizar el ADN de la célula huésped sino también las partículas virales inmaduras, el experto en la materia puede optimizar con mayor precisión el gradiente de sacarosa para una purificación más eficaz e incluir herramientas adicionales como el ensayo PRNT para supervisar el éxito de la purificación.

[0020] En algunas realizaciones, la partícula vírica es un virus vivo, un virus quimérico, un virus vivo atenuado, un virus vivo modificado o un virus vivo recombinante. En una etapa posterior, las partículas víricas pueden inactivarse opcionalmente. En algunas realizaciones, la partícula vírica es una forma atenuada de la partícula vírica. Por ejemplo, el virus puede tener una infectividad, virulencia y/o replicación reducidas en un hospedador, en comparación con un virus de tipo salvaje. En algunas realizaciones, el virus es un virus mutado o modificado, por ejemplo, el ácido nucleico del virus puede contener al menos una mutación en relación con el virus de tipo salvaje. En algunas realizaciones, el virus es un virus vivo recombinante, es decir, un virus que se genera de forma recombinante y que puede contener ácido nucleico de diferentes fuentes.

[0021] Según la divulgación, el virus puede pertenecer a una familia de virus seleccionada del grupo que consiste en Paramyxoviridae, Orthomyxoviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae, Rhabdoviridae y Coronaviridae. Según la invención, el virus pertenece a la familia de los Togaviridae (vivos o inactivados) y al género de los alphavirus. Según la divulgación, el virus puede ser un virus de la familia Flaviviridae, es decir, un flavivirus, un virus Zika (p. ej., un virus Zika del linaje asiático) o el virus de la fiebre amarilla. Según la invención, el virus es un virus Chikungunya, preferentemente un virus Chikungunya atenuado. En una realización preferida, el virus Chikungunya atenuado contiene una delección en la proteína no estructural 3, como la proporcionada por, p. ej., SEQ ID N°: 77. Según la divulgación, el virus puede ser un virus de la fiebre amarilla como, p. ej., SEQ ID N°: 76.

[0022] En algunas realizaciones, la reducción relativa de impurezas del preparado vírico final con respecto al medio líquido

(a) que comprende las partículas víricas y las impurezas se sitúa en un intervalo del 60 al 95%. En algunas realizaciones, la impureza residual del preparado vírico final es inferior al 1%.

[0023] En algunas realizaciones, el virus se propaga en una línea celular seleccionada del grupo que consiste en una línea celular EB66, una línea celular Vero, una línea celular Vero- α His, una línea celular HeLa, una línea celular HeLa-S3, una línea celular 293, una línea celular PC12, una línea celular CHO, una línea celular 3T3, una línea celular PerC6, una línea celular MDSK, una línea celular de fibroblastos embrionarios de pollo, una línea celular de pato y una línea celular aviar diploide. En algunas realizaciones, dicha línea celular es una línea celular de pato. En algunas realizaciones, dicha línea celular es una línea celular aviar diploide. En algunas realizaciones, dicha línea celular es una línea celular EB66. En una realización preferida, dicha línea celular es una línea celular Vero.

[0024] Aspectos de la invención proporcionan un uso de cualquiera de los procesos aquí descritos para fabricar una composición para inmunización contra una infección viral de Chikungunya. En una realización preferida, la composición es una vacuna. La composición o vacuna está dirigida contra el virus Chikungunya, como un virus Chikungunya atenuado. También se divulgan en el presente documento composiciones o vacunas en las que la composición o vacuna está dirigida contra un flavivirus, virus de la fiebre amarilla o virus Zika como, p. ej., un virus Zika de linaje asiático.

[0025] Otros aspectos proporcionan composiciones que comprenden las partículas víricas obtenibles por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento para tratar y/o prevenir una infección vírica por Chikungunya. Según la divulgación, la infección vírica puede estar causada por un flavivirus, un virus de la fiebre amarilla o un virus Zika como, p. ej., un virus Zika de linaje asiático.

[0026] Además, se divulgan en el presente documento vacunas y composiciones que comprenden un virus Zika o un virus de la fiebre amarilla inactivados o un virus Chikungunya atenuado y métodos relacionados de producción de dichas vacunas y composiciones. También se proporcionan métodos de administración de dichas vacunas para la prevención de la infección por los virus Zika, fiebre amarilla o Chikungunya y/o para la producción de una respuesta inmunitaria anti virus Zika, fiebre amarilla o Chikungunya en sujetos, por ejemplo sujetos en riesgo de exposición a los virus Zika, fiebre amarilla o Chikungunya.

[0027] El virus del Zika es un flavivirus estrechamente relacionado con el virus del dengue y se transmite de forma similar por el mosquito de la especie Aedes, aunque son posibles otros artrópodos vectores del virus del Zika. Desde que se aisló por primera vez en un mono Rhesus en el bosque Zika de Uganda en 1947, se han registrado muy pocos casos de infección humana, especialmente fuera de las regiones endémicas de África y Asia, hasta que se produjo un gran brote en la Polinesia Francesa en 2007 (Haddow et al. PLoS Neglected Tropical Diseases (2012) 6(2), Malone et al. PLoS Neglected Tropical Diseases (2016) 10(3)). Desde entonces, el virus se ha propagado por las islas del Pacífico, incluida Oceanía, y a América del Sur y Central (OMS "Informe de situación del Zika" 5 de febrero de 2016).

[0028] Además de propagarse por la picadura de un mosquito infectado, las pruebas también sugieren que la transmisión puede producirse entre individuos, como por la sangre de un individuo infectado, la transmisión in utero/transplacentaria de una madre infectada al feto, la transmisión sexual entre parejas sexuales y posiblemente por otras vías de transmisión locales. Existe una posible asociación entre la infección por el virus de Zika durante el embarazo y la microcefalia en el feto/neonato. La microcefalia es una enfermedad poco frecuente en la que el perímetro cefálico de un bebé es significativamente inferior al esperado según la media de su edad, sexo y etnia. Esto se debe a que el cerebro no ha experimentado un desarrollo embrionario adecuado, y en el 90% de los casos se asocia a retraso mental (Rocha et al. (2016) Bull World Health Organ 8 feb. 2016).

[0029] Existe una probable asociación entre los individuos que han tenido una infección previa por el virus del Zika y la incidencia del síndrome de Guillain-Barré, un trastorno neurológico en el que el sistema inmunitario del individuo destruye la vaina de mielina que rodea los axones del sistema nervioso periférico (OMS "Informe sobre la situación del Zika" 5 de febrero de 2016).

[0030] En la actualidad no existen tratamientos ni vacunas específicas para el virus del Zika, y las únicas medidas para prevenir la infección son el control de los vectores y evitar los viajes a regiones en las que se estén produciendo brotes.

[0031] En el presente documento se describen vacunas contra el virus del Zika y composiciones que comprenden virus del Zika inactivados que proporcionan un método seguro para generar una respuesta inmunitaria al virus del Zika, incluidos anticuerpos neutralizantes del virus, que pueden ayudar a prevenir la infección por el virus del Zika.

[0032] Cualquier cepa del virus Zika puede utilizarse en los métodos y composiciones aquí descritos. El virus del Zika puede ser un aislado de un sujeto infectado durante un brote del virus del Zika. El virus del Zika puede ser una cepa aislada de África o del linaje del virus africano. El virus del Zika puede ser una cepa aislada de Asia o del linaje asiático (incluye también cepas de la Polinesia Francesa). El virus Zika puede ser una cepa aislada de América (América del Sur, América Central o América del Norte), como una cepa del virus Zika de Surinam.

[0033] El virus del Zika puede tener un genoma de ARN correspondiente a la secuencia de ADN proporcionada por el GenBank Accession No. AY632535.2, KU321639.1, KU497555.1, KU501215.1, KU509998.1, KU527068.1, KU681081.3,

KU681082.3, KU707826.1, KU744693.1, o LC002520.1 o el genoma de ARN descrito parcial o totalmente en el presente documento (SEQ ID N°: 2 a 69). El virus Zika puede comprender la secuencia de ARN correspondiente a la secuencia de ADN proporcionada por SEQ ID N°: 78. La secuencia de ADN puede tener al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N°: 78. El virus Zika puede contener una molécula de ARN que codifica la poliproteína completa según SEQ ID N°: 79 o una poliproteína con una identidad de secuencia de al menos el 95%, 96%, 97%, 98% o 99% con SEQ ID N°: 79.

[0034] En algunas realizaciones, la forma atenuada de ChikV se deriva del clon infeccioso de ChikV LR2006-OPY1 (aislado de La Reunión). En algunas realizaciones, la forma atenuada de ChikV es un mutante $\Delta 5nsP3$ similar al virus atenuado descrito por Hallengård et al. (Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice (2014) Journal of Virology 88(5):2858-2866) o una variante inmunogénica de la misma. La variante inmunogénica del mutante $\Delta 5nsP3$ ChikV se define en el presente documento como aquella que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la secuencia del mutante $\Delta 5nsP3$ (SEQ ID N°: 77), especialmente al menos 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

[0035] En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención da lugar a un enriquecimiento de partículas virales infecciosas a partir de la cosecha bruta que comprende partículas virales infecciosas y partículas virales no infecciosas y otros productos virales de tal manera que el enriquecimiento de las partículas virales infecciosas es de al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, preferentemente al menos el 80%, especialmente al menos el 85% en relación con el contenido total de partículas virales de la cosecha bruta (a) que comprende las partículas virales y las impurezas.

[0036] En algunas realizaciones, la impureza residual de la preparación final del virus con respecto a todas las impurezas de la cosecha cruda es inferior al 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, preferentemente inferior al 5% según se determine por SEC-HPLC (Cromatografía de Exclusión de Tamaño - HPLC).

[0037] Un aspecto único de la presente divulgación es la comprensión de que los conocimientos técnicos relacionados con el diseño de la vacuna y el enfoque de purificación utilizados para la vacuna contra la encefalitis japonesa (JEV) IXIARO® (véase Srivastava A.K. et al., 2001, Vaccine 19, 4557-4565, WO99/11762) pueden emplearse y mejorarse para acelerar el desarrollo de una vacuna contra el virus del Zika (o, p. ej., el Chikungunya o la fiebre amarilla) y proporcionarla a los sujetos que la necesiten lo antes posible. El proceso industrial divulgado para IXIARO®, que proporciona una vacuna muy eficaz contra el JEV, se complementó con otras mejoras significativas divulgadas en el presente documento con el fin de proporcionar una vacuna contra el Zika más eficaz (mayor rendimiento) y más segura (menos o ningún sulfato de protamina con su potencial alérgico) en comparación con la vacuna contra el JEV disponible. Una innovación particular de las vacunas aquí divulgadas es su sal de protamina muy reducida (SEQ ID N°: 1) en la sustancia farmacológica final, facilitado por el desarrollo de un gradiente de sacarosa mejorado. Dicho gradiente de sacarosa no sólo permitió la separación del sulfato de protamina sino que también permitió una inactivación muy efectiva por formaldehído y resultó en el caso del Zika con un rendimiento de más del 90% con el proceso mejorado aquí divulgado frente a un rendimiento de aproximadamente 35% con el proceso JEV publicado, véase la parte experimental para la comparación). Curiosamente, este proceso tan eficaz también puede aplicarse a vacunas vivas como la vacuna contra la Chikungunya aquí divulgada. Los resultados preliminares divulgados con una vacuna contra la fiebre amarilla también apoyan la posibilidad de utilizar este enfoque. Así, la divulgación proporciona un proceso robusto y ampliamente aplicable para vacunas víricas.

[0038] Aspectos de la divulgación se refieren a métodos de producción de un virus en células de cultivo tisular Vero. Las células Vero son una línea celular de cultivo tisular de uso común derivada del riñón de un mono verde africano. Las células Vero utilizadas en los métodos aquí descritos son la línea celular VERO (OMS), obtenida de la colección general de células de la Agencia de Protección de la Salud con el número de catálogo 88020401.

[0039] Las células Vero pueden cultivarse en monocapas confluentes, por ejemplo en frascos de cultivo tisular; en suspensión (sobre microportadores), por ejemplo en frascos de rodillos; o en cualquier otro sistema de cultivo celular para la producción viral. En algunas realizaciones, las células Vero se cultivan en un biorreactor para la producción viral. Para los ensayos de placas o la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT), las células Vero se cultivan en monocapas en frascos de cultivo de tejidos, platos o pocillos de una placa. Para infectar las células Vero con el virus, se inocula el medio de cultivo con virus y se incuban las células con el virus durante un periodo de tiempo. Las células pueden lavarse después de la inoculación para eliminar cualquier virus que no se haya adsorbido a las células en un tiempo determinado.

[0040] Los métodos proporcionados en el presente documento implican el pasaje del virus en células Vero. Tal como se utilizan en el presente documento, el término "pasaje" se refiere a la infección de una población de células Vero con virus y la posterior inoculación de una segunda población de células Vero con virus producido por la infección de la primera población de células Vero. En algunas realizaciones, una porción del medio de cultivo de las células Vero infectadas (que contiene el virus que se liberó de las células infectadas) se utiliza para inocular una segunda población de células Vero. Esto se denomina un pasaje o una ronda de pasaje. El pasaje puede realizarse en serie, por ejemplo, una porción del medio de cultivo de la segunda población infectada de células Vero se utiliza para inocular una tercera población de

células Vero, y así sucesivamente. En algunas realizaciones, el virus obtenido de una sola placa se utiliza para inocular otra población de células.

[0041] En algunas realizaciones, el virus se pasa en células Vero varias veces, como al menos 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 o 40 veces. En algunas realizaciones, el virus se pasa en células Vero al menos 4 veces o 5 veces. En algunas realizaciones, el virus se pasa en células Vero al menos 30 veces. Es importante que la población de virus, es decir, las secuencias de virus, permanezcan lo más constantes posible a lo largo de dicho pasaje. Si se produce la adaptación del virus (es decir, la aparición de virus mutados en la población vírica original), se prefiere que dichos pasajes no se utilicen en el contexto de la fabricación de dicho virus, p. ej., para el Zika se ha comprobado que se puede utilizar hasta el pasaje 3 y cultivar hasta el día 7 sin que se produzcan cambios importantes en la población vírica, es decir, la introducción de población vírica con mutaciones. Sin embargo, esta observación debe hacerse para cada cepa de virus y puede ser diferente.

[0042] En algunas realizaciones, las células Vero se incuban durante al menos 2 días después de la inoculación con el virus a, p. ej., una MOI (multiplicidad de infección) típica de 0,01, para permitir la producción viral, antes del pasaje. En algunas realizaciones, las células Vero se incuban durante al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 días, p. ej., al menos 7 días después de la inoculación con el virus antes del paso. El número de días que se incuban las células Vero tras la inoculación viral puede depender de factores como la multiplicidad de infección utilizada para inocular las células y el título viral deseado en el medio de cultivo. El pasaje en serie del virus en células Vero puede dar lugar a la generación de una cepa de virus adaptada a células Vero.

[0043] El medio de cultivo de las células Vero infectadas puede cosecharse (recogerse) para obtener el virus. En algunas realizaciones, el medio de cultivo se recoge de las células Vero infectadas y se sustituye por medio de cultivo fresco, que se recoge después de otro período de tiempo. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado de las células Vero infectadas se agrupa a partir de cultivos de células Vero independientes y/o de días independientes. La recolección puede repetirse hasta 4 veces a los 7 o 9 días de la infección, por ejemplo, y dar lugar a un alto rendimiento de virus por unidad de cultivo celular. Con el fin de minimizar la adopción de la cepa del virus Zika a las células Vero, se descubrió que las células Vero podían incubarse durante al menos 7 días, más preferiblemente 5 días, antes del pasaje y, posteriormente, los sobrenadantes podían cosecharse en los días 2, 3, 5 y 7 o 2, 3 y 5 (véase también la parte experimental). El medio de cultivo cosechado puede almacenarse a +4°C antes de la purificación del virus a partir del medio de cultivo durante un máximo de 2 semanas.

[0044] En algunas realizaciones, los restos de células Vero infectadas y lisadas pueden eliminarse del medio de cultivo cosechado, lo que se denomina una "clarificación" del medio de cultivo. El medio de cultivo cosechado puede clarificarse por métodos comunes conocidos en la técnica, como la centrifugación a baja velocidad, por ejemplo, a 1500 g durante 10 min, y/o por filtración a través de un filtro de tamaño de poro de 0,45 µm. El medio de cultivo cosechado puede almacenarse a +4°C antes de su concentración.

[0045] Los procesos inventivos de esta invención también pueden aplicarse a la purificación de partículas de virus infecciosas cultivadas en otros sustratos celulares, como células de embrión de pollo (CEF), Sf-9, high five, MRC-5, WI-38, MDCK, PER.C6, y líneas celulares aviares, p. ej., la línea celular de pato EB66 y muchas otras.

[0046] Para concentrar el título del virus en el medio de cultivo cosechado, puede someterse a concentración por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el medio de cultivo cosechado puede concentrarse mediante métodos que incluyen la ultrafiltración, la ultracentrifugación, el concentrador centrífugo, la centrifugación al vacío y la liofilización. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado se concentra por ultrafiltración y se recoge el retentado que contiene el virus. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado se concentra por precipitación en la que se disuelve polietilenglicol (PEG) 8000 en el medio de cultivo (hasta el 10%) y el precipitado se disuelve en un tampón, por ejemplo solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,0).

[0047] El medio de cultivo cosechado puede precipitarse para producir un sobrenadante de virus. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado se precipita para eliminar el ADN de la célula huésped, como el ADN de la célula Vero, y otros materiales no deseados, como los restos de la célula Vero, del medio de cultivo cosechado. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado se concentra antes de la precipitación. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado se precipita añadiendo sulfato de protamina (p. ej., SEQ ID N°: 1) al medio de cultivo cosechado e incubando la mezcla, por ejemplo a +4°C o en hielo. En algunas realizaciones, el medio de cultivo cosechado se trata con benzonasa para eliminar del medio de cultivo cosechado el ADN de la célula huésped, p. ej., el ADN de la célula Vero y otros materiales no deseados, como los restos de células Vero. Sin embargo, se comprobó que es preferible el tratamiento con sulfato de protamina (véase la parte experimental). En algunas realizaciones, el medio de cultivo precipitado se centrifuga para recoger el material precipitado y se recoge el sobrenadante que contiene el virus, denominado "sobrenadante viral".

[0048] El sobrenadante del virus puede purificarse aún más después de la precipitación, por ejemplo mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad. En algunas realizaciones, el sobrenadante del virus se purifica aún más mediante gradiente de sacarosa. Pueden recogerse fracciones de los gradientes de sacarosa y analizarse para detectar la presencia del virus.

[0049] Los métodos para ensayar fracciones positivas al virus incluyen el ensayo de placa, el ensayo de hemaglutinación, la electroforesis en gel de poliacrilamida y ensayos de antígenos como inmunolectrotransferencia y ELISA. Las fracciones que contienen virus pueden agruparse en función del título del virus y del nivel de otras impurezas. El nivel o la cantidad de impurezas presentes en el sobrenadante del virus puede estimarse analizando el ADN de la célula huésped, p. ej., el ADN de la célula Vero, los agregados del virus y/o la proteína de la célula huésped, p. ej., la proteína de la célula Vero (véase la parte experimental). La invención se refiere a un gradiente de sacarosa mejorado que permite una separación eficiente de protamina como se muestra en la parte experimental. Se descubrió sorprendentemente que la adición de una fracción que contenía virus con un 10% (p/p) de sacarosa a un gradiente de densidad de sacarosa simple de tres capas (p. ej., un gradiente que comprendía una solución de sacarosa al 15% (p/p), una solución de sacarosa al 35% (p/p) y una solución de sacarosa al 50% (p/p)) daba lugar a una separación eficaz del sulfato de protamina sin mucha pérdida de virus. Así, la invención proporciona el uso de un gradiente de densidad de sacarosa que es capaz de separar eficientemente el sulfato de protamina, en el que dicho gradiente de densidad de sacarosa se utiliza en la purificación del virus Chikungunya.

[0050] Para conseguir una vacuna o composición segura para la administración a sujetos, el sobrenadante del virus puede inactivarse (véase la parte experimental para el virus Zika). De acuerdo con la presente divulgación, la etapa o etapas de inactivación pueden realizarse en cualquier punto del proceso, como p. ej., directamente después de la cosecha, antes o después del tratamiento PS o la centrifugación en gradiente de sacarosa o cualquier otra permutación de los mismos. En el presente documento, los términos "inactivado" y "óptimamente inactivado" pueden utilizarse indistintamente y se refieren a un proceso (o su resultado) por el cual el virus se vuelve incapaz de infectar una célula huésped (no infeccioso), pero que no afecta o afecta sustancialmente a la antigenicidad del virus, p. ej., los antígenos inmunogénicos expuestos en la superficie del virus son capaces de estimular una respuesta inmunitaria en un sujeto (p. ej., anticuerpos específicos de antígeno). Por "no afecta o afecta sustancialmente a la antigenicidad del virus" se entiende que el virus inactivado conserva al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, o incluso esencialmente el 100% de la antigenicidad de un virus que no se somete a inactivación.

[0051] Se conocen diversos métodos para inactivar virus. En algunas realizaciones, el virus se inactiva mediante inactivación química, inactivación térmica, inactivación por pH o inactivación por UV.

[0052] En algunas realizaciones, la inactivación es por inactivación química e implica el contacto del virus con uno o más agentes de inactivación química durante un periodo de tiempo en condiciones tales que el virus se inactiva pero los epítomos antigénicos están sustancialmente intactos. En algunas realizaciones, el virus se inactiva durante un periodo de tiempo superior al necesario para inactivarlo completamente. En algunas realizaciones, el sobrenadante del virus se inactiva durante el número de días necesarios para inactivar el virus más al menos un día adicional. Pueden tomarse muestras del sobrenadante del virus en uno o más momentos a lo largo del proceso de inactivación y evaluarse la viabilidad viral (infectividad) por cualquier método conocido en la técnica, como por ejemplo infectando una monocapa de células huésped (es decir, ensayo de placa). Utilizando este procedimiento, se puede determinar el periodo de tiempo necesario para inactivar completamente el virus, y se selecciona un periodo de tiempo más largo para garantizar la inactivación completa.

[0053] En algunas realizaciones, el virus se pone en contacto con un agente de inactivación química durante entre 1 día y 50 días, entre 2 días y 40 días, entre 2 días y 30 días, entre 2 días y 20 días, entre 2 días y 10 días, entre 3 días y 9 días, entre 4 días y 8 días, entre 5 días y 7 días, entre 2 días y 5 días, o entre 5 y 10 días. En algunas realizaciones, el virus se pone en contacto con uno o más agentes de inactivación química durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 32 días, 33 días, 34 días, 35 días, 36 días, 37 días, 38 días, 39 días, 40 días, 41 días, 42 días, 43 días, 44 días, 45 días, 46 días, 47 días, 48 días, 49 días, o al menos 50 días.

[0054] En algunas realizaciones, la inactivación química se lleva a cabo a aproximadamente +5°C, +10°C, +15°C, +20°C, +25°C, +30°C, +35°C, +40°C, o aproximadamente +45°C. En algunas realizaciones, la inactivación química se lleva a cabo a aproximadamente +4°C. En algunas realizaciones, la inactivación química se lleva a cabo a aproximadamente +22°C.

[0055] Cualquier agente químico de inactivación conocido en la técnica puede ser adecuado para inactivar el virus en los métodos aquí descritos. Un experto en la materia apreciará que factores como el agente químico de inactivación y la temperatura a la que se realiza la inactivación pueden afectar a la duración (número de días) necesaria para inactivar completamente el virus. Algunos ejemplos de agentes de inactivación química son el formaldehído, las enzimas, la β -propiolactona, el etanol, el ácido trifluoroacético, el acetonitrilo, la lejía, la urea, el clorhidrato de guanidina, el fosfato de tri-n-butilo, la etileno-imina o un derivado de ésta, y disolventes orgánicos como Tween, Triton, desoxicolato sódico y sulfobetaina. Una inactivación preferida es la inactivación con formaldehído a 22°C +/- 2°C durante aproximadamente 10 días.

[0056] En algunas realizaciones, el agente inactivador se neutraliza tras la inactivación química del virus. En algunas

realizaciones, el agente inactivador es formaldehído y se neutraliza tras la inactivación química utilizando tiosulfato sódico o metabisulfito sódico.

[0057] En algunas realizaciones, el virus se inactiva por inactivación térmica. En algunas realizaciones, la inactivación térmica implica exponer el virus al calor, como calor seco o calor de vapor, durante un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, la inactivación térmica implica exponer el virus a temperaturas de aproximadamente +40°C, +45°C, +50°C, +55°C, +60°C, +65°C, +70°C, +75°C, +80°C, +85°C, +90°C, +95°C, o aproximadamente +100°C. En algunas realizaciones, el virus se expone al calor durante al menos 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, unas 96 horas, o más tiempo. Una inactivación térmica preferida consiste en exponer el virus a temperaturas de aproximadamente +56°C durante 60 minutos.

[0058] En algunas realizaciones, el virus se inactiva exponiéndolo a condiciones ácidas o alcalinas durante un periodo de tiempo tal que el virus se inactiva completamente. El pH de una preparación vírica puede ajustarse a un pH deseado, por ejemplo mediante la adición de un ácido, una base o un tampón con un pH particular a la preparación vírica. En algunas realizaciones, el virus se inactiva a un pH ácido de aproximadamente 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o aproximadamente 5,5. En otras realizaciones, el virus se inactiva a un pH alcalino de aproximadamente 8, 8,5, 9, 9,5, 10 o aproximadamente 10,5.

[0059] En algunas realizaciones, el virus se inactiva mediante inactivación UV. La inactivación por UV consiste en exponer el virus a una radiación rica en energía, como la luz UV-A, UV-B o UV-C, durante un periodo de tiempo.

[0060] Se apreciará que dos o más métodos de inactivación pueden combinarse y realizarse simultáneamente o en serie.

[0061] El virus inactivado puede dializarse posteriormente para eliminar cualquier material no deseado, incluido el agente inactivador y cualquier agente neutralizante, y/o para sustituir el tampón por un tampón farmacéuticamente aceptable para su administración a los sujetos. En algunas realizaciones, el virus inactivado se dializa con PBS. Además o alternativamente, el virus inactivado puede filtrarse, por ejemplo de forma estéril, a través de un filtro de 0,22 µm.

[0062] Se cree que el proceso mejorado aquí descrito (que comprende el tratamiento PS en combinación con el gradiente de sacarosa optimizado) es aplicable y eficiente a cualquier purificación de virus y, en particular, eficiente para cualquier virus de tipo ARN (como los virus Zika y Chikungunya y de la fiebre amarilla aquí descritos) de tamaño similar (es decir, de aproximadamente 50 a 100 nm). Además, se cree que la combinación del tratamiento de PS con el gradiente de sacarosa optimizado que permite una separación completa (o casi completa) de PS proporciona una purificación de virus muy eficiente en el rango muy alto, p. ej., por encima del 70%, más preferiblemente 75%, 80% o 90%, incluso más preferiblemente 95%. Se cree que la reducción completa de PS en la fracción de virus mediante el proceso de la invención permite una inactivación muy eficaz con una pérdida viral casi nula o muy baja, p. ej., inferior al 30%, más preferiblemente inferior al 25%, 20% o 10% de pérdida, incluso más preferiblemente inferior al 15% de pérdida. Cualquiera de los métodos o usos aquí descritos puede ser para la prevención de una infección vírica en un sujeto. En el presente documento, los términos "prevenir" y "prevenir" incluyen la administración de una vacuna o composición vírica a un sujeto para reducir o retrasar la aparición de síntomas clínicos o subclínicos, complicaciones, patologías o indicios bioquímicos de una enfermedad o infección, o para reducir o inhibir la propagación/transmisión del virus. Tal como se utiliza aquí, "prevenir" también puede interpretarse como "proteger de". Tal como se utiliza en el presente documento, el antígeno o antígenos, como un virus inactivado, que se administra a un sujeto de forma profiláctica (p. ej., antes de la infección) puede denominarse vacuna.

Vacuna contra el Zika que no forma parte de la invención

[0063] Como se describe en el presente documento, el virus del Zika puede causar una variedad de síntomas tras la infección de un sujeto, y generalmente se caracteriza por fiebre leve; erupción cutánea (exantema) en la cara, tronco del cuello, parte superior de los brazos; dolor de cabeza; sensibilidad a la luz; dolor articular no inflamatorio; conjuntivitis; falta de apetito; diarrea; dolor abdominal; y/o mareos. Es probable que la infección por el virus de Zika durante el embarazo esté asociada a microcefalia en el feto/neonato. También existe una probable asociación entre la aparición del síndrome de Guillain-Barré o sus síntomas. El diagnóstico de la infección por el virus del Zika en sujetos expuestos al virus del Zika o sospechosos de estar expuestos al virus del Zika implica la detección de la presencia de anticuerpos específicos del virus y/o pruebas moleculares, como la detección del virus del Zika mediante PCR o PCR en tiempo real.

[0064] En el presente documento se proporcionan métodos para administrar una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna contra el virus del Zika a un sujeto que la necesite. El sujeto puede ser un mamífero, como un ser humano, un primate no humano, un roedor, un conejo, una oveja, un perro, un gato, un caballo o una vaca. El sujeto puede ser un ratón. El sujeto puede ser un ser humano, como un niño, un adulto o un anciano. El sujeto puede ser una mujer. La sujeto puede estar embarazada o planear quedarse embarazada. El sujeto puede estar expuesto al virus del Zika. El sujeto puede estar viviendo o viajando a una zona donde el virus Zika está presente o se cree que está presente.

[0065] El sujeto puede estar viviendo o viajando a una zona que esté experimentando un brote de infección por el virus Zika. El sujeto puede estar viviendo o viajando a una zona en la que esté presente o se crea que está presente un artrópodo vector capaz de transmitir el virus del Zika.

5 **[0066]** Cualquiera de las vacunas o composiciones contra el virus del Zika aquí descritas puede administrarse a un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz o en una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal y como se utiliza en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de vacuna es cualquier cantidad que produzca una respuesta o resultado deseado en un sujeto, como los descritos en el presente documento, incluida la prevención de la infección, una respuesta inmunitaria o una respuesta inmunitaria mejorada frente al virus del Zika, o la prevención o reducción de los síntomas asociados a la enfermedad del Zika.

10 **[0067]** La cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna o composición contra el virus del Zika descrita en el presente documento puede ser una cantidad suficiente para generar anticuerpos específicos contra el antígeno (p. ej., anticuerpos contra el virus del Zika). La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser suficiente para seroconvertir a un sujeto con al menos un 70% de probabilidad. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser suficiente para seroconvertir a un sujeto con al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o al menos 99% de probabilidad. La seroconversión de un sujeto puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica, como la obtención de una muestra de suero del sujeto y la realización de un ensayo para detectar anticuerpos contra el virus del Zika. Un sujeto puede estar seroconvertido si una muestra de suero del sujeto contiene una cantidad de anticuerpos contra el virus del Zika que supera un umbral o línea de base predeterminada. En general, se puede considerar que un sujeto ha seroconvertido si hay un aumento de al menos 4 veces en los anticuerpos contra el virus del Zika (es decir, anticuerpos IgG contra la proteína E del Zika) presentes en una muestra de suero del sujeto en comparación con una muestra de suero tomada previamente del mismo sujeto.

25 **[0068]** La seroconversión de un sujeto puede evaluarse realizando una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT). Brevemente, la PRNT se utiliza para determinar el título de suero necesario para reducir el número de placas del virus Zika en un 50% (PRNT50) en comparación con un suero/anticuerpo de control. La PRNT50 puede llevarse a cabo utilizando monocapas de células Vero o cualquier otro tipo/línea celular que pueda infectarse con el virus Zika. Los sueros de los sujetos se diluyen y se incuban con virus Zika vivos no inactivados. La mezcla de suero/virus puede aplicarse a las células Vero e incubarse durante un periodo de tiempo. Se cuentan las placas formadas en las monocapas de células Vero y se comparan con el número de placas formadas por el virus Zika en ausencia de suero o de un anticuerpo de control. Un umbral de anticuerpos neutralizantes de 1: 10 de dilución de suero en un PRNT50 se acepta generalmente como prueba de protección (Hombach et. al. Vaccine (2005) 23:5205-5211).

35 **[0069]** El virus Zika puede formularse para su administración en una composición, como una composición farmacéutica. El término "composición farmacéutica", tal como se utiliza aquí, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de al menos un ingrediente activo, como un virus Zika inactivado, y uno o más ingredientes inactivos, que pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 **[0070]** Las composiciones farmacéuticas producidas por el proceso descrito en el presente documento, incluidas las vacunas, pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos y practicados rutinariamente en la técnica (véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. 20th ed. 2000; e Ingredients of Vaccines - Fact Sheet from the Centers for Disease Control and Prevention, p. ej., adyuvantes y potenciadores como el alumbre para ayudar a la vacuna a mejorar su acción, conservantes y estabilizadores para ayudar a la vacuna a permanecer inalterada (p. ej., albúmina, fenoles, glicina)). Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferentemente en condiciones BPF. Típicamente se emplea una dosis terapéuticamente eficaz del preparado de virus Zika inactivado en la composición farmacéutica de la divulgación. El virus Zika inactivado se formula en formas farmacéuticas aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (p. ej., la respuesta profiláctica).

50 **[0071]** Las dosis de los principios activos en las composiciones farmacéuticas pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta farmacéutica deseada para un sujeto, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el sujeto. El nivel de dosificación seleccionado depende de diversos factores farmacocinéticos, como la actividad de las composiciones particulares empleadas, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y el historial médico previo del sujeto tratado, y factores similares.

55 **[0072]** Un médico, veterinario u otro profesional capacitado puede comenzar a administrar dosis de la vacuna inactivada contra el virus del Zika empleada en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado (p. ej., la producción de anticuerpos contra el virus del Zika). En general, las dosis eficaces de las composiciones, para el tratamiento profiláctico de grupos de personas como se describe en el presente documento varían en función de muchos factores diferentes, incluidos los medios de administración, el lugar de destino, el estado fisiológico del paciente, si el paciente es humano o animal, otros medicamentos administrados y el título de anticuerpos contra el virus de Zika deseado. Las dosis deben ajustarse para optimizar la seguridad y la eficacia. El régimen de dosificación puede implicar la administración subcutánea o intramuscular de una dosis de virus de Zika inactivado dos veces, una en el día 0 y otra aproximadamente en el día 7. El régimen de dosificación puede implicar la administración subcutánea de una dosis de virus Zika inactivado dos veces, una en el día 0 y otra aproximadamente en el día 14. El régimen de dosificación puede implicar la administración subcutánea de una

dosis de virus Zika inactivado dos veces, una en el día 0 y otra aproximadamente en el día 28. El virus Zika inactivado puede administrarse al sujeto una sola vez.

[0073] Cualquiera de las vacunas o composiciones contra el virus del Zika descritas en el presente documento puede administrarse a un sujeto con, antes de o después de la administración de uno o más adyuvantes. Un adyuvante es una molécula que potencia una respuesta en un sujeto, como una respuesta inmunitaria, a un antígeno u otra molécula. El adyuvante puede estabilizar un antígeno u otra molécula. La determinación de si una vacuna contra el virus de Zika o sus composiciones se administran con un adyuvante depende de varios factores (p. ej., el tipo y el alcance de la respuesta deseada) y será evidente para un experto en la materia. La administración de cualquiera de las vacunas o composiciones contra el virus del Zika descritas en el presente documento con, antes de o después de la administración de un adyuvante puede aumentar la producción de anticuerpos neutralizantes del virus (anti-virus del Zika). Un sujeto al que se le administre cualquiera de las vacunas o composiciones contra el virus del Zika descritas en el presente documento con, antes de o después de la administración de un adyuvante puede necesitar una sola administración de la vacuna o composición contra el virus del Zika para ser seroconvertido (producir un nivel de anticuerpos contra el virus del Zika). Ejemplos de adyuvantes pueden incluir sal de aluminio (hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio), hidróxido de fosfato de calcio, aceite de parafina, bacterias muertas, toxinas bacterianas, toxoides, subunidades de bacterias, escualeno, timerosal, detergentes, IL-1, IL-2, IL-12, adyuvantes de 2 componentes, como los adyuvantes de 2 componentes que contienen un péptido antibacteriano y un agonista TLR9 (p. ej., IC31®), y combinaciones como el adyuvante completo de Freund y el adyuvante incompleto de Freund. Las vacunas o composiciones contra el virus del Zika pueden administrarse con hidróxido de aluminio. La vacuna o composición inactivada contra el virus Zika puede administrarse con sal de fosfato de aluminio. Una sal de aluminio preferida es el hidróxido de aluminio con contenido reducido de Cu, p. ej., inferior a 1,25ppb basado en el peso de la composición de Zika, un adyuvante descrito en detalle en WO 2013/083726 o Schlegl et al., Vaccine 33 (2015) 5989-5996.

[0074] El adyuvante puede constar de dos componentes. El adyuvante de 2 componentes puede comprender un péptido antibacteriano y un agonista TLR9. El péptido antibacteriano puede estar constituido por la secuencia de aminoácidos KLKL5 KLK (SEQ ID N°: 71). El agonista TLR9 puede ser una molécula de ácido inmunoestimulador oligodeoxinucleico (I-ODN) que contiene desoxinosina. El I-ODN puede comprender la secuencia de ácido nucleico (dIdC)13 (SEQ ID N°: 70). El adyuvante puede ser IC31®. El adyuvante puede estar en forma de nanopartículas (véase, p. ej., la patente estadounidense n.º 8.765.148 B2). El adyuvante puede ser IC31®, es decir, KLKL5 KLK (SEQ ID N°: 71) y la secuencia de ácido nucleico (dIdC)13 (SEQ ID N°: 70), en combinación con una sal de aluminio como el hidróxido de aluminio.

[0075] Las vacunas o composiciones contra el virus del Zika descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto concomitantemente con una o más vacunas contra otro agente infeccioso, como por ejemplo otro agente infeccioso que esté presente o se crea que está presente en la misma área geográfica que el virus del Zika. El otro agente infeccioso puede ser uno con el que el sujeto también corra el riesgo de estar en contacto. El otro agente infeccioso puede ser transmitido por el mismo artrópodo vector que el virus Zika. El otro agente infeccioso puede ser el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue y/o el virus Chikungunya.

[0076] También dentro del alcance de la presente divulgación se encuentran los kits para su uso en la administración profiláctica a un sujeto, por ejemplo para prevenir o reducir la gravedad de la infección por el virus Zika. Dichos kits pueden incluir uno o más recipientes que contengan una composición con virus de Zika inactivado, como una vacuna con virus de Zika inactivado. El kit puede incluir además uno o más envases adicionales que contengan una segunda composición, como una segunda vacuna. La segunda vacuna puede ser una vacuna contra otro arbovirus. La segunda vacuna puede ser una vacuna contra el virus del dengue y/o una vacuna contra el virus de Chikungunya.

[0077] El kit puede comprender instrucciones de uso de acuerdo con cualquiera de los métodos aquí descritos. Las instrucciones incluidas pueden comprender una descripción de la administración de la composición que contiene virus de Zika inactivado para prevenir, retrasar la aparición o reducir la gravedad de la infección por el virus de Zika. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un sujeto adecuado para la administración basada en la identificación de si ese sujeto está en riesgo de exposición al virus del Zika o de contraer una infección por el virus del Zika. Las instrucciones pueden comprender una descripción de la administración de una composición que contenga virus del Zika inactivado a un sujeto con riesgo de exposición al virus del Zika o de contraer la infección por el virus del Zika.

[0078] Las instrucciones relativas al uso de la composición que contiene virus de Zika inactivado generalmente incluyen información sobre la dosis, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los envases pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (p. ej., paquetes multidosis) o subdosis unitarias. Las instrucciones suministradas en los kits suelen ser instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también se aceptan instrucciones legibles a máquina.

[0079] Los kits de la presente divulgación se presentan en envases adecuados. Los envases adecuados incluyen viales, botellas, tarros, envases flexibles y similares. También se contemplan envases para su uso en combinación con un dispositivo específico, como una jeringa o un dispositivo de infusión. El contenedor puede tener un puerto de acceso estéril, por ejemplo, el contenedor puede ser un vial con un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica. Al menos un agente activo de la composición es un virus Zika inactivado, tal como se describe en el presente documento.

[0080] A menos que se definan de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente divulgación tendrán los significados comúnmente comprendidos por los expertos en la materia. Además, salvo que el contexto exija lo contrario, los términos singulares incluirán los plurales y los plurales los singulares. Los métodos y técnicas de la presente divulgación se realizan generalmente según métodos convencionales bien conocidos en la técnica. En general, las nomenclaturas utilizadas en relación con las técnicas de bioquímica, enzimología, biología molecular y celular, microbiología, virología, cultivo de células o tejidos, genética y química proteínica y nucleica descritas en el presente documento son las conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Los métodos y técnicas de la presente divulgación se llevan a cabo generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente especificación a menos que se indique lo contrario.

[0081] La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos.

[0082] Sin embargo, la cita de cualquier referencia no pretende ser una admisión de que la referencia es estado de la técnica.

Tabla 1. Visión general de tampones y soluciones madre del proceso

Tampón	Composición	pH final	Conductividad final [mS/cm]
A	0.5 M NaOH		n.a.
B	0.1 M NaOH		n.a.
C	25 mM Tris, 150 mM NaCl	7.4±0.2	16.5
D	1 M Tris	7.4±0.2	n.a.
E	4.5 M NaCl	n.a.	n.a.
F	1 M NaCl	n.a.	n.a.
G	1 % SDS	n.a.	n.a.
H	50 % (p/p) Sacarosa en 25 mM Tris, 150 mM NaCl	7.4±0.2	n.a.
I	35 % (p/p) Sacarosa en 25 mM Tris, 150 mM NaCl	7.4±0.2	n.a.
J	15 % (p/p) Sacarosa en 25 mM Tris, 150 mM NaCl	7.4±0.2	n.a.
K	10 x PBS	7.4±0.2	n.a.
L	50 mg/ml de sulfato de protamina	7.4±0.2	n.a.
M	Tampón de formulación de sustancia farmacéutica (10mM Tris(hidroximetil)-aminometan, 5% de Sacarosa, 1% de (10 mg/ml) rHSA)	7.4±0.2	1.3

Tabla 2. Abreviaturas

5	°Bx	Grados Brix = contenido de azúcar (p/p) de una solución acuosa*
	BSA	Albúmina de suero bovino
	CC700	Capto™ Core 700
	CPE	Efecto citopático
10	EtOH	Etanol
	EU	Unidades de endotoxina
	DS	Substancia farmacéutica
	DP	Producto farmacéutico
	DSP	Proceso en sentido descendente
15	HCP	Proteína de la célula huésped
	hcDNA	ADN de la célula huésped
	hpi	Horas post infección
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	ID	Diámetro interno
20	JEV	Virus de la encefalitis japonesa
	LAL	Lisado de amebocitos de Limulus
	LDS buffer	Tampón de carga de muestras de dodecilsulfato de litio
	LOD	Límite de detección
	LOQ	Límite de cuantificación
25	MALLS	Dispersión de luz multiángulo
	mAU	Milli unidades de absorbancia
	MS	Espectroscopia de masas
	NIV	Virus inactivado neutralizado
30	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
	PD	Desarrollo del proceso
	PFU	Unidades formadoras de placa
	p.i.	Post-infección
	PS	Sulfato de protamina o sulfato de protamina
35	ref	Fuerza centrífuga relativa
	rHSA	Albúmina sérica humana recombinante
	Rms radio	Radio cuadrático medio de la raíz
	rMSB	Banco de semillas maestras de investigación
40	RSD	Desviación estándar relativa
	SEC	Cromatografía de exclusión por tamaño
	SGC	Centrifugación en gradiente de sacarosa
	SGP	Gradiente de sacarosa purificado
	SDS	Sulfato de dodecilo de sodio
45	TBS	Solución salina tamponada con Tris
	TFF	Filtración de flujo tangencial
	TCID50	50% de Dosis infecciosa de cultivo de tejidos
	UF/DF	Ultrafiltración/diafiltración
	WFI	Agua para inyección
50	ZikaV	virus zika
55	Brix: *Grados Brix (°Bx) es el contenido de azúcar de una solución acuosa. Un grado Brix es 1 gramo de sacarosa en 100 gramos de solución y representa la concentración de la solución como porcentaje en masa. °Bx corresponde al contenido de sacarosa en porcentaje (p/p), por ejemplo, 45 °Bx equivale a 45% (p/p) de sacarosa.	

Tabla A. Cebadores para la secuenciación del virus del Zika: las letras minúsculas indican bases no incluidas en ZIKA pero que contienen sitios de restricción para clonación posterior cuando sea necesario (por lo tanto, se proporcionan dos Tms).

ES 2 973 267 T3

Par de cebadores	Nombre de oligo	Sitios de restricción de secuencia de cebador (5'-3') (minúsculas)	Tm (específico del gen)	Tm (cebador completo)	Tamaño de amplicón [bp]
1	9320_Zika_P1F	SEQ ID N°: 74 ttagatccGTTGTTGATCTGTGTGAAT	69.9	74.6	707
	9321_Zika_P1R	SEQ ID N°: 75 taactcgagCGTACACAACCCAAGTT	69.3	75.6	
2	9322_Zika_P2F	SEQ ID N°: 76 ttaggatccTCTAGACGTGGGAGTG	70	73.9	704
	9323_Zika_P2R	SEQ ID N°: 77 taactcgagAAGCCATGTCYATATTGAT	69.8	73.7	
3	9324_Zika_P3F	SEQ ID N°: 78 ttaggatccGCATACAGCATCAGGTG	72.3	74.5	712
	9325_Zika_P3R	SEQ ID N°: 79 taactcgagTGTGGAGTTCCGGTGTCT	72	76.4	
4	9326_Zika_P4F	SEQ ID N°: 80 ttaggatccGAATAGAGCGAARGTTGAGATA	70.9	74	712
	9327_Zika_P4R	SEQ ID N°: 81 taactcgAGTGGTGGGTGATCTTCTTCT	70.5	73.7	
5	9328_Zika_P5F	SEQ ID N°: 82 ttaggatccCAGTCACAGTGGAGGTACAGTAC	70.3	75	704
	9329_Zika_P5R	SEQ ID N°: 83 taactcgagCRCAGATACCATCTTCCC	71.5	77.3	
6	9330_Zika_P6F	SEQ ID N°: 84 ttaggatccCCTTATGTGCTTGGCCTTAG	70.7	72.7	698
	9331_Zika_P6R	SEQ ID N°: 85 taactcgagTCTTCAGCCTCCATGTG	70.4	76.9	
7	9332_Zika_P7F	SEQ ID N°: 86 ttaggatccAATGCCCACTCAAACATAGA	71.9	75	716
	9333_Zika_P7R	SEQ ID N°: 87 taactcgagTCATTCTCTTCTTCAGCCCTT	71	74	
8	9334_Zika_P8F	SEQ ID N°: 88 ttaggatccAAGGGTGATCGAGGAAT	70.9	75.2	703
	9335_Zika_P8R	SEQ ID N°: 89 taactcgagTTCCCTTCAGAGAGAGGAGC	71.9	73.4	
9	9336_Zika_P9F	SEQ ID N°: 90 ttaggatccCTTTTGCAAAGTGGATC	71.9	75	699
	9337_Zika_P9R	SEQ ID N°: 91 taactcgagTCCAGCTGCAAAGGGTAT	71	74.9	
10	9338_Zika_P10F	SEQ ID N°: 92 ttaggatccGTGTGGACATGTACATTGA	71.4	75.8	706
	9339_Zika_P10R	SEQ ID N°: 93 taactcgagCCCATTGCCATAAAGTC	70.4	75.8	
11	9340_Zika_P11F	SEQ ID N°: 94 ttaggatccTCATACTGTGGTCCATGGA	71.6	78.1	692
	9341_Zika_P11R	SEQ ID N°: 95 taactcgagGCCCATCTCAACCCTTG	74	78	
12	9342_Zika_P12F	SEQ ID N°: 96 ttaggatccTAGAGGGCTTCCAGTGC	70.9	74	707
	9343_Zika_P12R	SEQ ID N°: 97 taactcgAGATACTCATCTCCAGGTTTGTG	70.2	72.2	
13	9344_Zika_P13F	SEQ ID N°: 98 ttaggatccGAAAACAAAACATCAAGAGTG	70.6	75.4	726
	9345_Zika_P13R	SEQ ID N°: 99 taactcgagGAATCTCTCTGTCATGTGTCCT	71.9	75.6	
14	9346_Zika_P14F	SEQ ID N°: 100 ttaggatccTTGATGGCAGACCAAC	73.1	75.6	715
	9347_Zika_P14R	SEQ ID N°: 101 ttaggatccGTTGTTGATCTGTGTGAAT	70.8	77.9	

(Continuación)

5	Par de cebadores	Nombre de oligo	Sitios de restricción de secuencia de cebador (5'-3') (minúsculas)	Tm (específico del gen)	Tm (cebador completo)	Tamaño de amplicón [bp]
10	15	9348_Zika_PF_15F	SEQ ID N°: 102 taactcgagCAGGTCAATGTCCATTG	71.9	75.4	719
15	16	9349_Zika_PF_15R	SEQ ID N°: 103 ttaggatccTGTTGTGTTCTATTGCTGGT	73.9	77.2	
20	17	9350_Zika_PF_16F	SEQ ID N°: 104 taactcgaGTGATCAGRGCCCCAGC	72.3	75.4	703
25	18	9351_Zika_PF_16R	SEQ ID N°: 105 ttaggatccTGCTGCCCAGAAGAGAA	72	76.3	
30	19	9352_Zika_PF_17F	SEQ ID N°: 106 taactcgaGCACCAACAYGGGTTCTT	73.6	76	705
35	20	9353_Zika_PF_17R	SEQ ID N°: 107 ttaggatccCTCAAGGACGGTGTGGC	72	75.5	
40	21	9354_Zika_PF_18F	SEQ ID N°: 108 taactcgagCAATGATCTTCATGTTGGG	71.7	75.8	699
	22	9355_Zika_PF_18R	SEQ ID N°: 109 ttaggatccTATGGGGGAGGACTGGT	71	74.1	
	23	9356_Zika_PF_19F	SEQ ID N°: 110 taactcGAGCCCAGAACCTTGGATC	73.3	75.5	711
	24	9357_Zika_PF_19R	SEQ ID N°: 111 ttaggatccCAGACCCCCAAGAAGGC	71.3	76.9	
	25	9358_Zika_PF_20F	SEQ ID N°: 112 taactcgagCCCCTTTGGTCTTGCTCT	71.7	75	706
	26	9359_Zika_PF_20R	SEQ ID N°: 113 ttaggatccAGGAAGGATGTATGCAGATG	71.9	73.9	
	27	9360_Zika_PF_21F	SEQ ID N°: 114 taactcgagACATTTGCGCATATGATTTTG	70.4	75.7	709
	28	9361_Zika_PF_21R	SEQ ID N°: 115 ttaggatccAGGAAGGACACACAAGAGT	71.8	75	
	29	9362_Zika_PF_22F	SEQ ID N°: 116 taactcgagACAGGCTGCACAGCTTT	70	79.1	581
	30	9363_Zika_PF_22R	SEQ ID N°: 117 ttaggatccTCTCTCATAGGGCACAGAC	74.8	81.1	

SECUENCIAS

[0083]

SEQ ID N°: 1

Una forma típica de protamina

PRRRRSSSRP VRRRRRPRVS RRRRRRGGR RR

A continuación, se proporcionan ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos de los genomas de los virus del zika que pueden usarse en los métodos, las composiciones o las vacunas descritos en la presente.

SEQ ID N°: 2

KU321639.1 CEPA DE VIRUS DEL ZIKA ZIKASPH2015, BRASIL, GENOMA COMPLETO

GTTGTACTGTTGCTGACTCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTGG
 ATTTGGAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAACG
 CGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCCCTTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTCTATGAGATGGGGTTCAGTG
 5 ATGGTCTTGGCAATTCTAGCCTTTTTGAGATTACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCAGTG
 GGGAAAAAGAGGCTATGGAAATAATAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTAGGA
 AGGAGAAGAAGAGACGGGGCGCAGATACTAGTGTGGAATTGTTGGCCTCCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGAGG
 TCACTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGACTTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCCAACCATTTG
 10 GGGATGAATAAGTGTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATGCT
 GGATGAGGGGGTGAACAGATGACGTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCAACTTGGGTTGTGTACGGAACCTGCCAT
 CACAAAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTCCCATTCCTAGGAAGCTGCAACGCGGT
 CGCAACCTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCTTC
 15 GCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGCT
 GATTGCCCGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACTTGG
 GTTGATATTGCTTGAACATGGAGGTTGTGTACCGTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTCGACATAGAGCTGGTTAC
 AACACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCGACAGCCGCT
 20 GCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAAGAACGTTAGTGGACAGAGGC
 TGGGGAAATGGATGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGTCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGACCG
 GGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTCATGGCTCCAGCACAGTGGGATGATCGT
 TAATGACACAGGACATGAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCCACC
 CTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTTCAGATTTGTATTACTTGACTATG
 25 AATAACAAGCACTGGTTGGTTCACAAGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGACACCGGAAC
 TCCCACTGGAACAACAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAACTGTCGTGGTTCTAGGG
 AGTCAAGAAGGAGCAGTTCACACGGCCCTGCTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAGGGGAAGGCTGTCTCT
 CTGGCCACTTGAAATGTCGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTCATACTCCTTGTGTACCGCAGCGTTCA
 30 CATTACCAAGATCCCGGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGCAGGGACAGATGGACCTTG
 CAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACTCTGACCCAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCCGTAATCA
 CTGAAAGCACTGAGAACTCTAAGATGATGCTGGAACCTGATCCACCAATTTGGGGACTCTTACATTGTATAGGAGTCGGG
 GAGAAGAAGATCACCCACCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCAATTGGAAAAGCATTGGAAGCCACTGTGAGAGGTGCCA
 35 AGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTCATTGGGCAAGGGCAT
 CCATCAAAATTTTGGAGCAGCTTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGTCCTGGTTCTCACAATTTCTATTGGAACGTTGCTG
 ATGTGGTTGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTTGATCTTCTATCC
 ACAGCCGTCTCTGCTGATGTGGGGTCTCGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTCTGCT
 40 ATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCA
 AGCCTGGGAAGATGGTATCTGCGGGATCTCCTCTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGGAG
 CTCAACGCAATCCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGGTC
 CACAGAGATTGCCCGTGCCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGCACTTCGTCAGAGCAGC
 45 AAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAACATAGAGCATGGAACAGCTTTC
 TTGTGGAGGATCATGGGTTGCGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCATTAGAGTGTGAT
 CCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTGATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAAGA
 ATGACACATGGAGGCTGAAGAGGGGCCATCTGATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCCACACATTGTGGAC
 AGATGGAATAGAAGAGAGTGATCTGATCATACCAAGTCTTATAGTGGGCCACTCAGCCATCACAATACCAGAGAGGGCT
 50 ACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTCGGTTTGAAGGAATGCCAGGCACTAAGGTCCA
 CGTGGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATGGTG
 CTGCAGGGAGTGACAATGCCCCACTGTCTGTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCCAGG
 AAAGAACCAGAAAGCAACTTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCACATGGATCACTTCTCCCTTGGAGT
 55 GCTTGTGATTCTGCTCATGGTGAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATATAAGCACATCAATGGCA
 GTGCTGGTAGCTATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGTATGGGTGCCACCTTCG

GGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTATCTT
 TCATCTTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTTTGCAAAGTGCATCTCCG
 CCTTGGAAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTTGCTTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACGCA
 CTGATAACATCACCTTGGCAATCCTGGCTGCTCTGACACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGGAGAGCAGGC
 5 CTTGCTACTTGGCGGGGGTTTATGCTCCTCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAACTTACCATTGTGCATGGC
 CCTGGGACTAACCCTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGGCTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAGCGG
 AGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCGCCAAGGCAGATATAGA
 GATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTCTGCTAATTGTGAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTG
 10 AAAGAGCAGGTGACATCAGATGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAGATG
 AGAGTGGTGATTTCTCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACCATC
 TGTGGCATGAACCAATAGCCATACCTTTGAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTGGTG
 CTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCGTAG
 15 ACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCACGTCAAAAAGGA
 TCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCTACTGTGGTC
 CATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGAGGA
 ACATCCAGACTCTGCCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGGAAC
 20 TTCAGGATCTCCAATCCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCTGTATCAAAAATGGGAGT
 TATGTTAGTGCCATCACCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAAGA
 AGCAGCTAACTGTCTTAGACTTGATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCCTCCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATA
 AAAACAAGACTCCGTACTGTGATCTTAGCTCCAACCAGGGTTGTCGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGCTTCC
 25 AGTGCGTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCAACCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTCCATGCCACCTTCAC
 TTCACGTCTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCAAGT
 ATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACCAG
 GAACCCGTGACGCATTTCCGGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGAAGTCCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCA
 30 GGCTTTGATTGGGTGACGGATTATCTGGAAAAACAGTTTGGTTTGTCCAAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAGC
 TTGTCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTCTACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCAGAAAAACAAACATC
 AAGAGTGGGACTTTGTCGTGACAACCTGACATTTAGAGATGGGCGCAACTTTAAAGCTGACCGTGTATAGATTCCAGG
 AGATGCCTAAAGCCGTCATCTTATGATGGCGAGAGAGTCACTTGGCTGGACCCATGCCTGTACACATGCCAGCGCTGC
 35 CCAGAGGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAACTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGAC
 TGACGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGCT
 CTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACCTTTGTG
 GAACTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGAATAACCTACACAGATAGAAG
 40 ATGGTGCTTTGATGGCACGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACACGGAGA
 GAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTTT
 GCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATT
 CAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGCGGCCCAAT
 45 TGCCGGAGACCCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTGTCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTTCGTCTTGATGAGG
 AACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGAAATTG
 AGCCAGCCAGAATTGCATGTGCTCCTATTGTTGTCTTCTATTGCTGGTGGTGTCTACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGAT
 CTCCCCAGGACAACCAATGGCAATCATCATGTTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCCAATGAACTCGGAT
 50 GGTTGGAGAGAACAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATGGGATTCTCAATGG
 ACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATGCTGCTTGACAACCTTTCATTACCCAGCCGTCCAACATGCAGT
 GACCACTTCATACAACAACTACTCCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTGTTTGGTATGGGCAAAGGGATGC
 CATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACGCCCTGACCCTAATAGTGG
 55 CCATCATTTTGTCTGTGGCGCACTACATGTACTTGATCCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGTGCCAGAAAGAGA
 ACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGACTGACATTGACACAATGACAATTGACCCCCA
 AGTGGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATGGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTGCGGACCGCCTGGGGG
 TGGGGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCCGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCGAACAAGTACTGGAATCCTC
 TACAGCCACTTCACTGTGTAACTTTTAGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACACAGTAACAAGAAACGC
 60 TGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAACAGATGTC
 GGCCCTGGAGTTCTACTCTACAAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTCAAGGAC
 GGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTGCAG
 CCCTATGGAAGGTCATTGATCTTGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGTTCAAGA
 AGTGAAAGGATACAAAAAGGAGGCCCTGGTATGAAGAACCCTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGTCCGT

CTTAAGAGTGGGGTGGACGTCTTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATC
 TAGTCCTGAAGTGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAAAAGACCAGGAGCC
 TTTTGTATAAAAGTGTGTGCCCCATACACCAGCACTATGATGGAAACCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGGGAG
 5 GACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCCGCAACTCTACACATGAGATGTACTGGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATAAAA
 AGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCTAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGATGTGA
 ATCTCGGCTCTGGCACGCGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCATTGAAAGG
 ATCCGCAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGCTATGA
 10 GGCCCCACACAAGGGTCAGCGTCTCTCTAATAAACGGGGTGTGAGGCTCCTGTCAAACCTGGGATGTGGTGACTG
 GAGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAGGAAAAAGTGGACACTAGGGT
 GCCAGACCCCCAAGAAGGTAAGTCTGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTGTGGAAAGAGCTAGGCAAACACAAAC
 GGCCACGAGTCTGTACCAAAGAAGAGTTCATCAACAAGGTTCTGAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTTGAAGAGGA
 15 AAAAGAGTGAAGACTGCAGTGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAGAGCACCA
 CCTGAGAGGAGAGTGCCAGAGTTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAGAAACAAGGGGAATTTGAAAGGC
 CAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTTGAAGCCCTTGGATTCTTGAACGAGG
 ATCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGTCCTAGAAG
 20 AGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGTTTGATCT
 GGAGAATGAAGCTCTAATACCAACCAAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACACATAC
 CAAAACAAAGTGGTAAAGGTCCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAAAACAGTTATGGACATTATTTGAGACAAGACCAAA
 GGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTATTGCGAATATGGAGGCT
 25 GAGGAAGTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGGTTGAGAGCAACGGA
 TGGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGCACATGCCCT
 CAGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAAACCTCAACTGGATGGGACAACCTGGGAA
 GAAGTTCGGTTTTGCTCCCACTCTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCCGCCACCA
 GATGAACTGATTGGCCGGGGCGCTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCTAGCAAAATCAT
 30 ATGCGCAAAATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTTCATCTGTGCCAG
 TTGACTGGGTTCAACTGGGAGAAGTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACATGCTTGT
 GGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCAGTTACGAAATGGACAGACATTCCC
 TATTTGGGAAAAGGGAAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACACCTGGGCTGAGAACATTA
 35 AAAACACAGTCAACATGGTGCGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCAAGTTGCTAC
 TTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGCTGTAAACCAATCTTAATGTTGTGAGGCTGCTAGTCAGCCACAGCTT
 GGGGAAAGCTGTGCAGCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGCCATGG
 CACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGGAGGCGCAGGAT
 40 GGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCAGAAGAGG
 GACTAGTGGTTAGAGGAGA

SEQ ID N°: 3

45 KU497555.1 Aislado del virus Zika Brazil-ZKV2015, Brasil, genoma completo

CCAATCTGTGAATCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTGGATTTG
 GAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCAAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAAACGCGGA
 50 GTAGCCCGTGTGAGCCCCCTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTCTATGGGCCCATCAGGATGG
 TCTTGGCGATTCTAGCCTTTTTGAGATTACGCGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCACTGGGGGA
 AAAAGAGGCTATGGAAATAATAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCCAGGAAGGA
 GAAGAAGAGACGAGGCGCAGATACTAGTGTGGAATCGTTGGCCTCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGAGGTCACT
 55 AGACGTGGGAGTGCATACTATATGTACTTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTCCAACCACATTGGGGAT
 GAATAAGTGTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATGCTGGATG
 AGGGGGTGAACAGATGACGTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCAACTGGGTTGTGTACGGAACCTGCCATCACAA
 AAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTCCATTCCACTAGGAAGCTGCAACCGCGGTGCGAA
 ACCTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCTTCGCGTT
 60 AGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGCTGATTGC
 CCCGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTGAGGTGGGACTTGGGTTGAT
 GTTGTCTTGAACATGGGGGTTGTGTACCGTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTGACATAGAGCTGGTTACAACAAC
 AGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCGGACAGCCGCTGCCAA
 65 CACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAGAACGTTAGTGGACAGAGGCTGGGG
 AAATGGATGTGGAATTTTTGGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGACCGGGAAG

AGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTCAAGTTCATGGCTCCCAGCACAGTGGGATGATCGTTAATGA
 CACAGGACATGAAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCCACCCTGGGG
 5 GGTTTTGGAAGCTTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTCAGATTTGTATTACTTGACTATGAATAAC
 AAGCACTGGTTGGTTCACAAGGAGTGGTTCACGACATTCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGACACCGGAACTCCACA
 CTGGAACAACAAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAAGTGTCTGTGGTTCTAGGGACTCAA
 GAAGGAGCAGTTCACACGGCCCTTGCTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGAAGGCTGTCCTCTGGCC
 10 ACTTGAAATGTCGCCTGAAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTCTACTCCTTGTGTACCGCAGCGTTACATTCA
 CCAAGATCCCGGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGCAGGGACAGATGGACCTTGCAAGGT
 TCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACCTTGACCCCAAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCCGTAATCACTGAAA
 GCACTGAGAACTCTAAGATGATGCTGGAACCTTGATCCACCATTGGGGACTCTTACATTGTCTATAGGAGTCGGGGAGAAG
 AAGATACCCCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGGAAGGCACTTGAAGCCACTGTGAGAGGTGCCAAGAGAA
 15 TGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTATTGGGCAAGGGCATCCATCAA
 ATTTTGGAGCAGCTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGTCTGGTTCTCACAATTTCTATTGGAACGTTGCTGATGTGGT
 TGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTTGATCTTCTTATCCACAGCCG
 TCTCTGCTGATGTGGGGTGTCTGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGTGGTACAGGGGTGTTCTGTATAACGA
 20 CGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCCTCTGACTCTCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCAAGCCTGG
 GAAGATGGTATCTGCGGGATCTCTCTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGGAGCTTAACG
 CAATCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTGGGATCTGTAACCAAGGCTGTTGAGAGGTCCACAGAG
 ATTGCCCCGTGCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTACTTCGTGAGAGCAGCAAGACA
 AATAACAGCTTTGCTGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCACTCAAACATAGAGCATGGAACAGCTTTCTTGTGGA
 25 GGATCATGGGTTGCGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCATTAGAGTGTGATCCAGCCG
 TTATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAGGAGGCTGTACACAGTGTCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAAGAATGACAC
 ATGGAGGCTGAAGAGGGCCATCTGATCGAGATGAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCACACATTGTGGACAGATGGA
 ATAGAAGAGAGTGTCTGATCATACCAAGTCTTAGCTGGGCCACTCAGCCATCACAATACCAGAGAGGGCTACAGGAC
 30 CCAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAATTCGGTTTGAAGGATGCCAGGCACTAAGGTCCACGTGGAG
 GAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGTTGATCGAGGAATGGTGTGAGG
 GAGTGCACATGCCCCACTGCTGTTCCGGGCTAAAGATGGTGTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCCAGGAAAGAAC
 CAGAAAGCACTTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCAGATGGATCACTTCTCCCTTGGAGTGCTTGTG
 35 ATTCTGCTCATGGTGCAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATCATAAGCACATCAATGGCAGTGTGG
 TAGCTATGATCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTATGGGTGCCACCTTCGCGGAAATG
 AACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTATCTTTCATCTTC
 AGAGCTAATTGGACACCCGTGAAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTGTTTTTGCAAAGTGCAGTCTCCGCTTGGAA
 40 GGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTTGCTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACGCACTGACAAC
 ATCACCTTGGCAATCTGGCTGCTCTGACCACTGGCCCCGGGACACTGCTTGTGGCGTGGAGAGCAGGCCTTGCTAC
 TTGCGGGGGTTTATGCTCCTCTCTGAAGGGAAGGAGCAGTGTGAAGAAGAACTTACCATTGTGATGGCCCTGGGAC
 TAACCGCTGTGAGGCTGGTCGACCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAGCGGAGCTGGCC
 45 CCCTAGCGAAGTACTCACAGTGTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCGCCAAGGCAGATATAGAGATGGCT
 GGGCCCATGGCCGCGTGGTCTGCTAATTGTGAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTGAAAGAG
 CAGGTGACATCAGTGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAGATGAGAGTG
 GTGACTTCTCCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACCATCTGTGGC
 ATGAACCAATAGCCATACCTTTGAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTGGTGCTCTATG
 50 GGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCGTAGACTGCTA
 GGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCACGTACAAAAAGGATCCGCGC
 TGAGAAGCGGTGAAGGGAGACTTGATCCATACTGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCTACTGTGGTCCATGGAA
 GCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCGGAGAGAGAGCGAGGAACATCCA
 55 GACTCTGCCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGGAACCTCAGGA
 TCTCCAATCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCTGTATAAAAAATGGGAGTTATGTTA
 GTGCCATACCCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAAGAAGCAGCT
 AACTGTCTTAGACTTGATCTTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATAAAAAACA
 GACTCCGTACTGTGATCTTAGCTCAACCAAGGTTGTGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGCTTCCAGTGCGT
 60 TATATGACAACAGCAGTCAATGTCAACCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTTCACTTACGT
 CTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCAAGCATAGCA
 GCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTCATGACCGCCACGCCACAGGAACCC
 GTGACGCATTTCCGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCAGGCTTT
 65

GATTGGGTGACGGATCATTCTGGAAAAACAGTTTGGTTTGTTCGAAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAGCTTGTCT
 GACAAAGGCTGGAAAACGGGTCATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCCAGAAAAACAAACATCAAGAG
 TGGGACTTTGTCTGACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCAACTTTAAAGCTGACCGTGTCATAGATTCAGGAGATG
 5 CCTAAAGCCGGTCATACTTGATGGCGAGAGAGTCACTTGGCTGGACCCATGCCTGTCACACATGCCAGCGCTGCCAGA
 GGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAAACCTGGAGATGAGTACCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGACTGACG
 AAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGCTCTATC
 GACCTGAGGCGGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACCTTTGTGGAAC
 10 TCATGAAAAGAGGAGATCTTCCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAGATAGAAGATGG
 TGCTTTGATGGCACGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACACGGAGAGAAAA
 AGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTTTGCCGC
 TGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATTCCAGGA
 AGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGGGCGGCCAATTGCCG
 15 GAGACCCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTTGCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTTCTGTTGATGAGGAACAA
 GGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAATTGAGCCA
 GCCAGAATTGCATGTGTCTCATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGCTCATACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGATCTCCC
 CAGGACAACCAATGGCAATCATCATCATGGTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCAATGAACTCGGATGGTT
 20 GGAGAGAACAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATAGGATTCTCAATGGACAT
 TGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACCTTATTACCCAGCCGTCCAACATGCAGTGAC
 CACTTCATACAACAACTACTCCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTTGTTTGGTATGGGCAAAGGGATGCCAT
 TCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACACCCCTGACCCTAATAGTGGCCA
 25 TCATTTTGTCTGTGGCGCACTACATGTACTTGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGCTGCCAGAAAGAGAACG
 GCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGACTGACATTGACACAATGACAATTGACCCCAAGT
 GGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTGCGGACCGCCTGGGGGTGG
 GGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCCGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAACCTCTTAC
 AGCCACTTCACTGTGTAAACATTTTTAGGGGAAGTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACACAGTAACAAGAAACGCTGG
 30 CTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCGCTTGAACCAAGATGTCGGC
 CCTGGAGTTCTACTCTACAAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGGCCCGCGCCCTCAAGGACGGT
 GTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTGCAGCCC
 TATGGAAAGGTCATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGTTCAAGAAG
 35 TGAAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTCATGAAGAACCCTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGTCCGTCT
 TAAGAGTGGGGTGGACGTCTTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATCTA
 GTCCTGAAGTGGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAAAAGACCAGGAGCCTT
 TTGCATAAAAGTGTTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAAACCCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGGGAGGA
 40 CTGGTCAGAGTGCCACTCTCCCGCAACTCTACACATGAGATGTAAGTGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATAAAAG
 TGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTTGGGGCGCATGGACGGGCTAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGATGTGAAT
 CTCGGCTCTGGCACGCGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCATTGAAAGGAT
 CCGCAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTTCTTTGACGAAAACCCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGCTATGTG
 45 GCCCCACACAAGGGTCAGCGTCTCTCTAATAAACGGGGTTGTGAGGCTCCTGTCAAAACCCTGGGATGTGGTGACTGG
 AGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAGGAAAAAGTGGACACTAGGGTG
 CCAGACCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTGTGGAAAGAGCTAGGCAAACACAAACG
 ACCACGAGTCTGTACCAAGAAGAGTTTCATCAACAAGGTTCTGAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTTGAAGAGGAA
 50 AAAGAGTGGAAGACTGCAGTGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAGAGCACCAC
 CTGAGAGGAGAGTGCCAGAGTTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGAAACAAGGGGAATTTGGAAGGGC
 AAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTCAAGGCCCTTGGATTCTGAACGAGGA
 TCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGCTCTAGAAGA
 55 GATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGTTTGATCTG
 GAGAATGAAGCTCTAATCACCACCAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACACATACC
 AAAACAAAGTGGTAAAGGTCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGGAAAAACAGTTATGGACATTATTCGAGACAAGACCAAAG
 GGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTGGAATATGGAGGCTG
 AGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGGTTGCAGAGCAACGGAT
 60 GGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGCACATGCCCTC
 AGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAACCCCTCACTGGATGGGACAACCTGGGAA
 GAAGTTCCGTTTTGCTCCCACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCCGCCACCAA
 GATGAACTGATTGGCCGGGCGCGCTCTCCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCTAGCAAAATCAT

ATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTTCATCTGTGCCAG
 TTGACTGGGTTCCAACCTGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACATGCTTGT
 5 GGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCCAAGTTACGAAATGGACAGACATTCCC
 TATTTGGGAAAAAGGGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACCACCTGGGCTGAGAACATTA
 AAAATACAGTCAACATGGTGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCAAGTTCGCTAC
 TTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGTGTGAGACCAATCTTAATGTTGTCAGGCCTGCTAGTCAGCCACAGCTT
 10 GGGGAAAGCTGTGCAGCCTGTGACCCCTCCAGGAGAAGCTGGGTAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGCCATGGC
 ACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGAGGGCGCAGGATG
 GGAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCCTTAATCTGGGGCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCAGAAGAGGG
 ACTAGTGGTTAGAGGAGACCCCCGAAAAACGAAAAACAGCATATTGACGCTGGGAAAGACCAGAGACTCCATGAGTTT
 CCACCACGCTGGCCGCCAGGCACAGATCGCCGAATAGCGGCGGCCGGTGTGGGGAAATCCA

SEQ ID N°: 4

KU501215.1 Cepa del virus del Zika PRVABC59, Puerto Rico, genoma completo

GTTGTTGATCTGTGTGAATCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTTG
 20 GATTTGGAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAAAAC
 GCGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCTTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTCTATGGGCCCATCAG
 GATGGTCTTGGCGATTCTAGCCTTTTTGAGATTCACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCAGT
 GGGGAAAAAGAGGCTATGGAAACAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAAATAATCAATGCTAGG
 25 AAGGAGAAGAAGAGACGAGGGCGAGATACTAGTGTGCGAATTGTTGGCCTCCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGAG
 GTCCTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGTAATTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCCAACCACATT
 GGGGATGAATAAGTGTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATGC
 TGGATGAGGGGGTGAACAGATGACGTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCAACTTGGGTTGTGTACGGAACCTGCCA
 30 TCACAAAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCCTCCATTCCACCAGGAAGCTGCAACCGCGG
 TCGCAAACTGTTTGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTAGGAACCTGGCTT
 CGCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGCT
 GATTGCCCCGGCATAACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACTTGG
 35 GTTGATGTTGTCTTGAACATGGAGGTTGTGTACCCTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTCGACATAGAGCTGGTTAC
 AACAACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCTGACAGCCGCT
 GCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAGAAGCTTAGTGGACAGAGGC
 TGGGGAAATGGATGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCAAGAAAATGACCG
 40 GGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTCATGGCTCCCAGCACAGTGGGATGATCGT
 TAATGACACAGGACATGAACTGATGAGAATAGAGCGAAAGTTGAGATAACGCCCAATTACCGAGAGCCGAAGCCACC
 CTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTTCAGATTTGATTACTTGACTATG
 AATAACAAGCACTGGTTGGTTCACAAGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGACACCGGAAC
 45 TCCCACTGGAACAACAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAAGTGTCTGTTTCTAGGG
 AGTCAAGAAGGAGCAGTTCACACGGCCCTTGTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAGGGGAAGGCTGTCTT
 CTGGCCACTTGAAATGTCGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTACTACTCTTGTGTACTGCAGCGTTCA
 CATTACCAAGATCCCGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGAGGGACAGATGGACCTTG
 50 CAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACTCTGACCCCAAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCGTAATCA
 CTGAAAGCACTGAGAAGCTAAGATGATGCTGGAAGTGTATCCACCATTTGGGGACTCTTACATTGTGATAGGAGTCGGG
 GAGAAGAAGATCACCCACCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGGAAAAGCATTGGAAGCCACTGTGAGAGGTGCCA
 AGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTCATTGGGCAAGGGCAT
 55 CCATCAAAATTTTTGGAGCAGCTTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGTCCTGGTTCTCACAATTTCTATTGGAACGTTGCTG
 ATGTGGTTGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTGATCTTCTATCC
 ACAGCCGTCTCTGCTGATGTGGGGTGTCTGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTCTGCT
 ATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCA
 AGCCTGGGAAGATGGTATCTGCGGGATCTCCTGTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGGAG
 60 CTCAACGCAATCCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGGTC
 CACAGAGATTGCCCGTCTGTGAACGAGCTGCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTATTTCTGTCAGAGCAGC
 AAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAAACATAGAGCATGGAACAGCTTTC
 TTGTGGAGGATCATGGGTTCTGGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCATTAGAGTGTGAT
 65 CCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTGATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAAGA
 ATGACACATGGAGGCTGAAGAGGGGCCCATCTGATCGAGATGAAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCACACATTGTGGAC

AGATGGAATAGAAGAGAGTGATCTGATCATACCCAAGTCTTTAGCTGGGCCACTCAGCCATCACAATACCAGAGAGGGCT
 ACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTCGGTTTGAGGAATGCCAGGCACTAAGGTCCA
 CGTGGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATGGTG
 5 CTGCAGGGAGTGACAATGCCCCACTGTCGTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCCAGG
 AAAGAACCAGAAAGCAACTTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCACATGGACCACTTCTCCCTTGGAGT
 GCTTGTGATCCTGCTCATGGTGAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATCATAAGCACATCAATGGCA
 GTGCTGGTAGCTATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGATGGGTGCCACCTTCGC
 10 GGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTATCTT
 TCATCTTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGCTTTTGCAAACCTGCGATCTCCG
 CCTTGGAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTTGCTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACGCA
 CTGATAACATCACCTTGGCAATCCTGGCTGCTGACACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGGAGAGCAGGC
 15 CTGTACTTGCGGGGGGTTTATGCTCCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAACTTACCATTGTGATGGC
 CCTGGGACTAACCGCTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAGCGG
 AGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCGCCAAGGCAGATATAGA
 GATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTGCGTCTGCTAATTGTAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTG
 20 AAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAGATG
 AGAGTGGTGATTTCTCCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACCATC
 TGTGGCATGAACCCAATAGCCATACCCCTTGCAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTGGTG
 CTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCGTAG
 25 ACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCACGTCACAAAAGGA
 TCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCTACTGTGGTC
 CATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGATGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGGAGGA
 ACATCCAGACTCTGCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGGAAC
 30 TTCAGGATCTCAATCCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCGTGATCAAAAACGGGAGT
 TATGTTAGTGCCATCACCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCCTCGATGCTGAAGAAGA
 AGCAGCTAACTGTCTTAGACTTGCATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTCTTCTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATA
 AAAACAAGACTCCGTAAGTGTGATCTTAGCTCCAACCAAGGGTGTGCTGCTGAAATGGAGGAGGCCCTTAGAGGGCTTCC
 35 AGTGCGTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCAACCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTTAC
 TTCACGTCTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTACAGATCCCTCAAGT
 ATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACAG
 GAACCCGTGACGCATTTCCGGACTCCAATCACCATTATGGACACCGAAGTGGAAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCA
 40 GGCTTTGATTGGGTGACGGATCATTCTGAAAAACAGTTTGGTTTGTTCAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAGC
 TTGCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCAGAAAAACAAACATC
 AAGAGTGGGACTTTGTCGTGACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCCAACTTTAAAGCTGACCGTGTCATAGATTCCAGG
 AGATGCCTAAAGCCGGTCATCTTGATGGCGAGAGAGTCAATCTGGCTGGACCCATGCCGTGCACACATGCCAGCGCTGC
 45 CCAGAGGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAACTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGAC
 TGACGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGCT
 CTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAGGAAGACCTTTGTG
 50 GAACTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAGATAGAAG
 ATGGTGCTTTGATGGCACGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGCGAGAGGTGTGGACCAGACACGGAGA
 GAAAAGAGTGTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTTT
 GCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATTC
 55 CAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGGCGGCCAAT
 TGCCGGAGACCCTAGAGACCATAATGCTTTTGGGGTGTGTTGGAAACAGTCTCGCTGGGAATCTTCTCGTCTTGATGAGG
 AACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAATTG
 AGCCAGCCAGAATTGCATGTGTCTCATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGCTCATACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGAT
 60 CTCCCAGGACAACCAATGGCAATCATCATGCTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCAATGAACTCGGAT
 GGTGGAGAGAAACAAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATAGGATTCTCAATGG
 ACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACCTTTCATTACCCAGCCGTCCAACATGCAGT
 GACCACCTCATACAACAACTACTCCTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTGTTTGGCATGGGCAAAAGGGATGC
 65 CATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACACCCCTGACCTAATAGTGG
 CCATCATTTTGTGCTGCTGGCGCACTACATGTAATTGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGTGCCCCAGAAGAGA
 ACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGAAGTACATTGACACAATGACAATTGACCCCCA
 AGTGGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTCGCGGACCGCCTGGGGG

TGGGGGGAGGCTGGGGCTCTGATCACAGCCGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAACCTCTC
 TACAGCCACTTCACTGTGAACATTTTATAGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACACAGTAACAAGAAACGC
 TGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAACCAGATGTC
 5 GGGCCTGGAGTTCTACTCTACAAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTCAAGGAC
 GGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCCAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTGCAG
 CCCTATGGAAGGTCAATTGATCTTGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGTGCGCCACCATCCGCAAAGTTCAAGA
 AGTGAAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTCATGAAGAACCCGTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGTCCGT
 10 CTTAAGAGTGGGGTGGACGTCTTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATC
 TAGTCCTGAAGTGGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGA AAAAAGACCAGGAGCC
 TTTTGTATAAAAGTGTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGA AACCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGGGAG
 GACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCCGCAACTCTACACATGAGATGTACTGGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATAAAA
 15 AGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCTAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGATGTGA
 ATCTCGGCTCTGGCAGCGGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCATTGAAAGG
 ATCCGCAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGCTATGA
 GGCCCCACACAAGGGTCAGCGTCTCTCTAATAAACGGGGTTGTGAGGCTCCTGTCAAAAACCTGGGATGTGGTGACTG
 20 GAGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAGGAAAAAGTGGACACTAGGGT
 GCCAGACCCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTGTGGAAAGAGCTAGGCAAAACACAAAC
 GGCCACGAGTCTGCACCAAAGAAGAGTTCATCAACAAGTTCTGTAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTTGAAGAGGA
 AAAAGAGTGGAAGACTGCAGTGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAGAGCACCA
 25 CCTGAGAGGAGAGTGCCAGAGCTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGAAACAAGGGGAATTTGGAAGGGC
 CAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTCTAGAGTTTGAAGCCCTTGGATTCTTGAACGAGG
 ATCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGTCCTAGAAG
 AGATGAGTCGTATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATTAGCAGGTTTGATCT
 30 GGAGAATGAAGCTCTAATCACCACCAAAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACACATAC
 CAAAACAAAGTGGTAAAGGTCCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAAAACAGTTATGGACATTATTCGAGACAAGACCAAA
 GGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTGGAATATGGAGGCT
 GAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGGTTGCAGAGCAACGGA
 TGGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGCACATGCCCT
 35 CAGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGA AACCTCAACTGGATGGGACAACCTGGGAA
 GAAGTTCCGTTTGTCTCCCACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCCGCCACCAA
 GATGAACTGATTGGCCGGGCGCGCTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCCTAGCAAAATCAT
 ATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTGTTCATCTGTGCCAG
 40 TTGACTGGGTTCCAAC TGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAGGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACATGCTTGT
 GGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCCAAGTTACGAAATGGACAGACATTCCC
 TATTTGGGAAAAAGGGAAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCAGACCCGCGCACCACCTGGGCTGAGAACATTA
 AAAACACAGTCAACATGGTGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCCAAGTTCGCTAC
 45 TTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGCTGTAAACCAATCTTAATGTTGTGAGGCTGCTAGTCAGCCACAGCTT
 GGGGAAAGCTGTGCAGCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGCCATGG
 CACGGAAGAAGCCATGCTGCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGGAGGCGCAGGAT
 GGGGAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCAGAAGAGG
 50 GACTAGTGGTTAGAGGA

SEQ ID N°: 5

KU509998.1 Cepa del virus del Zika Haiti/1225/2014, Haití, genoma completo

GTTGTACTGTTGCTGACTCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTGG
 ATTTGGAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAAACG
 55 CGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCTTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTGATGGGCCCATCAGG
 ATGGTCTTGGCAATTCTAGCCTTTTGTGATTACGCGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCAGTG
 GGGAAAAAGAGGCTATGGAAATAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTAGGA
 AGGAGAAGAAGAGACGAGGCGCAGATACTAGTGTGCGAATTGTTGGCCTCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGAGG
 TCACTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGTACTTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCCAACCACATTG
 60 GGGATGAATAAGTGTTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATGCT
 GGATGAGGGGGTGGAAACAGATGACGTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCAACTTGGGTTGTGTACGGAACCTGCCAT
 CACAAAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTCCATTCCACTAGGAAGCTGCAAACGCGGT

CGCAAACCTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCTTC
 GCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGCT
 GATTGCCCGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACTTGG
 5 GTTGATGTTGTCTTGGAAACATGGAGGTTGTGTACCCTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTCGACATAGAGCTGGTTAC
 AACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCGGACAGCCGCT
 GCCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAAGAACGTTAGTGGACAGAGGG
 TGGGGAAATGGATGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGTCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGACCG
 10 GGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTCAGTTCATGGCTCCCAGCACAGTGGGATGATCGT
 TAATGACACAGGACATGAAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCCACC
 CTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCCTGACTTTTCAGATTTGATTACTTGACTATG
 AATAACAAGCACTGGTTGGTTCACAAGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGACACCGGAAC
 15 TCCCACTGGAACAACAAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAACTGTCGTGGTTCTAGGG
 AGTCAAGAAGGAGCAGTTACACGCGCCCTTGTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAGGGGAAGGCTGTCTT
 CTGGCCACTTGAAATGTCGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTCTACTCTTGTGTACCGCAGCGTTCA
 CATTACCAAGATCCCGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGAGGGACAGATGGACCTTG
 CAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACTCTGACCCAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCCGTAATCA
 20 CTGAAAGCACTGAGAACTCTAAGATGATGCTGGAACCTTGATCCACCATTTGGGGACTCTTACATTGTCATAGGAGTCGGG
 GAGAAGAAGATCACCCACCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTTGAAAAGCATTGGAAGCCACTGTGAGAGGTGCCA
 AGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTCATTGGGCAAGGGCAT
 CCATCAAATTTTTGGAGCAGCTTTCAAATCATTGTTGGAGGAATGTCCTGGTTCTACAAATTTCTATTGGAACGTTGCTG
 25 ATGTGGTTGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTTGATCTTCTATCC
 ACAGCCGTCTCTGCTGATGTGGGGTCTCGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTCTGCT
 ATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCTGACTCCCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCA
 AGCCTGGGAAGATGGTATCTGCGGGATCTCTCTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGGAG
 30 CTCAACGCAATCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGGTC
 CACAGAGATTGCCCGTCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGCACTTCGTGAGAGCAGC
 AAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAAACATAGAGCATGGAACAGCTTTC
 TTGTGGAGGATCATGGGTTCTGGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCAATAGAGTGTGAT
 35 CCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTGATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAAGA
 ATGACACATGGAGGCTGAAGAGGGGCCATCTGATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCCACACATTGTGGAC
 AGATGGAATAGAAGAGAGTGATCTGATCATACCAAGTCTTTAGCTGGGCCACTCAGCCATCACAATACCAGAGAGGGCT
 ACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTCGGTTTGAGGAATGCCAGGCACTAAGGTCCA
 40 CGTGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATGGTG
 CTGCAGGGAGTGACAATGCCCCACTGTCTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCCAGG
 AAAGAACCAGAAAGCACTTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCACATGGATCACTTCTCCTTGGAGT
 GCTTGTGATTCTGCTCATGGTGAGGAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATATAAGCACATCAATGGCA
 45 GTGCTGGTAGCTATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGATGGGTGCCACCTTCG
 GGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTATCTT
 TCATCTTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTTGCAAACTGCGATCTCCG
 CCTTGGAAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTTGCTTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACGCA
 50 CTGATAACATCACCTTGGCAATCTGGCTGCTGACACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGAGAGCAGGC
 CTTGCTACTTGCGGGGGGTTTATGCTCCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAATTACCATTTGTCATGGC
 CCTGGGACTAACCGCTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGGTCTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAGCGG
 AGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCCGCCAAGGCAGATATAGA
 55 GATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTCTGCTAATTGTAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTG
 AAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAGATG
 AGAGTGGTGATTTCTCCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACCATC
 TGTGGCATGAACCAATAGCCATACCTTTGCAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTGGTG
 60 CTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCGTAG
 ACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCACGTCACAAAAGGA
 TCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCTACTGTGGTC
 CATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGGAGGA
 ACATCCAGACTCTGCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGGAAC
 65 TTCAGGATCTCAATCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCTGTATCAAAAATGGGAGT

TATGTTAGTGCCATCACCCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAAGA
 AGCAGCTAACTGTCTTAGACTTGCATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCCTCCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATA
 AAAACAAGACTCCGTACTGTGATCTTAGCTCCAACCAAGGGTTGTCGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGCTTCC
 5 AGTGCGTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCACCCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTTCAC
 TTCACGTCTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCAAGT
 ATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACCAG
 10 GAACCCGTGACGCATTTCCGGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCA
 GGCTTTGATTGGGTGACGGATTATTCTGGAAAAACAGTTTGGTTTGTTCAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAGC
 TTGTCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTCTACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCAGAAAAACAAACATC
 AAGAGTGGGACTTTGTCGTGACAACCTGACATTTAGAGATGGGCGCCAACTTTAAAGCTGACCGTGTATAGATTCCAGG
 15 AGATGCCTAAAGCCGGTCTACTTGTATGGGCGAGAGAGTCAATCTGGCTGGACCCATGCCTGTACACATGCCAGCGCTGC
 CCAGAGGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAAACCTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGAC
 TGACGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGCT
 CTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACCTTTGTG
 20 GAACTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAGATAGAAG
 ATGGTGCTTTGATGGCAGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGCGAGAGGTGTGGACCAGACACGGAGA
 GAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTTT
 GCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATTTC
 CAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCCTTACAAAGCCGCGGCGGCCCAAT
 25 TGCCGGAGACCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTGTGTTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTTCGTCTTGATGAGG
 AACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTCTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAATTG
 AGCCAGCCAGAATTGCATGTGTCCTATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGTCTACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGAT
 CCCCCAGGACAACCAAATGGCAATCATCATCATGGTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCCAATGAACTCGGAT
 30 GGTTGGAGAGAACAAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATGGGATTCTCAATGG
 ACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACCTTCATTACCCAGCCGTCACATGCAGT
 GACCACTTCATACAACAACCTACTCCTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTTGTTTGGTATGGGCAAAGGGATGC
 CATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAAATTAACGCCCTGACCTAATAGTGG
 35 CCATCATTTTGTCTGTGGCGCACTACATGTAATGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGTGCCAGAAAGAGA
 ACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGAAGTACATTGACACAATGACAATTGACCCCCA
 AGTGGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATGGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTGCGGACCGCCTGGGGG
 TGGGGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCCGCAACTTCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAACCTCTC
 TACAGCCACTTCACTGTGAACATTTTAGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTAATCTACACAGTAACAAGAAACGC
 40 TGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAAACAGATGTC
 GGCCCTGGAGTTCTACTCTACAAAAGTCAAGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTCAAGGAC
 GGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTGCAG
 CCCTATGGAAAGGTCAATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGTTCAAGA
 45 AGTGAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTGTGATGAAGAACCCGTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGTCCGT
 CTTAAGAGTGGGGTGACGTCTTTTATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATC
 TAGTCTGAAGTGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAAAAGACCAGGAGCC
 TTTTGTATAAAAGTGTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAACCCCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGGGAG
 50 GACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCCGCAACTCTACACATGAGATGTAAGTGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATAAAA
 AGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCTAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGATGTGA
 ATCTCGGCTCTGGCAGCGGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCATTGAAAGG
 ATCCGCAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGCTATGA
 55 GGCCCCACACAAGGGTCAGCGTCTCTAATAAACGGGGTGTGAGGCTCCTGTCAAAAACCTGGGATGTGGTGACTG
 GAGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTCAAGGAAAAAGTGGACACTAGGGT
 GCCAGACCCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTGTGGAAAGAGCTAGGCAAACACAAAC
 GGCCACGAGTCTGTACCAAAGAAGAGTTCATCAACAAGGTTCTGTAGCAATGCAGCATTAGGGGGCAATATTTGAAGAGGA
 60 AAAAGAGTGAAGACTGCAAGTGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAGAGACCA
 CCTGAGAGGAGAGTGCCAGAGTTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAGAAACAAGGGGAATTTGGAAGGC
 CAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTCTAGAGTTTGAAGCCCTTGGATTCTTGAACGAGG
 ATCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGTCCTAGAAG
 65 AGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGTTTGATCT
 GGAGAATGAAGCTCTAATACCAACCAAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACACATAC

CAAAACAAAGTGGTAAAGGTCCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAGACAGTTATGGACATTATTTGAGACAAGACCAAA
 5 GGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTGGAATATGGAGGCT
 GAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGGTTGCAGAGCAACGGA
 TGGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGCACATGCCCT
 CAGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAACCCTCAACTGGATGGGACAACCTGGGAA
 10 GAAGTCCGTTTTGCTCCCACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCCGCCACCAA
 GATGAACTGATTGGCCGGGCGCGTCTCTCCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCTAGCAAAATCAT
 ATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTGTTCATCTGTGCCAG
 TTGACTGGGTTCCAACCTGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACATGCTTGT
 15 GGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCAGTTACGAAATGGACAGACATTCCC
 TATTTGGGAAAAAGGGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACCACCTGGGCTGAGAACATTA
 AAAACACAGTCAACATGGTGGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCAAGTTCGCTAC
 TTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGTCTAAGCACCAATCTAATGTTGTGAGGCCTGCTAGTCAGCCACAGCTT
 20 GGGGAAAGCTGTGCAGCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGCCATGG
 CACGGAAGAAGCCATGCTGCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGAGGCGCAGGAT
 GGGAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCCTCAATCTGGGGCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCAGAAGAGG
 GACTAGTGGTTAGAGGAGA

SEQ ID Nº: 6

KU527068.1 Cepa del virus del Zika Natal RGN, Brasil: Rio Grande do Norte, Natal, genoma completo

AGTTGTTGATCTGTGTGAATCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTT
 GGATTTGGAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAAA
 30 CGCGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCCCTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTGATGGGCCATCA
 GGATGGTCTTGCAATTCTAGCCTTTTTGAGATTACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTGAG
 TGGGGAAAAAAGAGGCTATGGAATAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTAG
 GAAGGAGAAGAAGAGACGAGGCGCAGATACTAGTGTGGAATTGTTGGCCTCCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGA
 35 GGTCACTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGACTTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCAACCACAT
 TGGGGATGAATAAGTGTTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATG
 CTGGATGAGGGGGTGAACACAGATGACGTCGATTGTTGGTGAACACGACGTCAACTTGGGTTGTGTACGGAACCTGCC
 ATCACAAAAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTCCATTCCACTAGGAAGCTGCAAACGCG
 40 GTCGCAAACCTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCT
 TCGCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGC
 TGATTGCCCCGGCATAACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACTTG
 GGTGATGTTGCTTGGACATGGAGGTTGTGTACCGTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTGCACATAGAGCTGGTTA
 45 CAACAACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCGGACAGCCGC
 TGCCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAGAACGTTAGTGGACAGAGG
 CTGGGGAAATGGATGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGACC
 GGGAAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTTATGGCTCCAGCACAGTGGGATGATCG
 TTAATGACACAGGACATGAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTACCAAGAGCCGAAGCCAC
 50 CCTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTCAGATTTGTATTACTTGACTAT
 GAATAACAAGCACTGGTTGGTCCACAAGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGACACCGGAA
 CTCCACACTGGAACAACAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAACTGTCGTGGTTCTAGG
 GAGTCAAGAAGGAGCAGTTTACACGGCCCTTGTCTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGAAGGCTGTC
 55 CTCTGGCCACTTGAAATGTCGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTACTACTCTTGTGTACCGCAGCGTT
 CACATTACCAAGATCCCGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGAGGGACAGATGGACCT
 TGCAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACCTGACCCAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCCGTAAT
 CACTGAAAGCACTGAGAACTCTAAGATGATGCTGGAACCTTGATCCACCATTGGGGACTTTACATTGTCATAGGAGTCG
 GGGAGAAGAAGATCACCCACCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGGAAAAGCATTGGAAGCCACTGTGAGAGGTG
 60 CCAAGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTCATTGGGCAAGGG
 CATCCATCAAATTTTTGGAGCAGCTTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGTCTGTTTCTACAAATCCTCATTGGAACGTTG
 CTGATGTGGTTGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTGATCTTCTTA
 TCCACAGCCGTCTCTGCTGATGTGGGGTGTCTGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTG
 65 TCTATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAG
 CAAGCCTGGGAAGATGGTATCTGCGGGATCTCTGTTTCAAGAATGGAGAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGG

AGCTCAACGCAATCTTGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCGTTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGG
 TCCACAGAGATTGCCCGTGCCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTACTTCGTGAGAGCA
 GCAAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCGAACATAGAGCATGGAACAGCT
 5 TTTCTGTGGAGGATCATGGGTTTCGGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCATTAGAGTGT
 GATCCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTTAAGGGGAAGGAGGCTGTACACAGTGATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGA
 AGAATGACACATGGAGGCTGAAGAGGGCCCATCTAATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCCACACATTGTG
 GGCAGATGGAATAGAAGAGAGTGATCTGATCATTCCCAAGTCTTTAGCTGGGCCACTCAGCCATACAATACCAGAGAGG
 10 GCTACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTCGGTTTGAGGAATGCCCGGGCACTAAGGT
 CCACGTGGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATG
 GTGCTGCAGGGAGTGACAATGCCCCACTGTCGTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCC
 AGGAAAGAACCAGAAAGCAACTTAGTAAGGTCAGTGGTGACTGCAGGATCAACTGATCAGATGGATCACTTCTCCCTTG
 15 AGTGCTTGTGATTCTGCTCATGGTGCAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATATAAGCACATCAATG
 GCAGTGTGGTAGCTATGATCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGATGGGCGCCACCTT
 CGCGGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTA
 TCTTTTCATCTTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTTGCAAACCTGCGATCT
 20 CCGCCTTGGAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTGTCTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCAC
 GCACTGATAACATCACCTTGGAATCCTGGCTGCTCTGACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGAGAGCA
 GGCCTTGCTACTTGCGGGGGGTTTATGCTCCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAACTTACCATTGTGCTAT
 GGCCTGGGACTAACCGCTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAG
 25 CGGAGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTTCGCAAGGCAGATAT
 AGAGATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTCTGCTAATTGTGAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTAC
 ATTGAAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAG
 ATGAGAGTGGTGATTCTCCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACC
 ATCTGTGGCATGAACCAATAGCCATACCCTTTCAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTG
 30 GTGCTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCG
 TAGACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCACGTCACAAAA
 GGATCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCTACTGTG
 GTCCATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCACTCTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGA
 35 GGAACATCCAGACTCTGCCCGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGG
 AACTTCAGGATCTCCAATCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCTGATCAAAAATGGG
 AGTTATGTTAGTGCCATACCCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGA
 AGAAGCAGCTAACTGTCTAGACTTGCATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGCC
 40 ATAAAAACAAGACTCCGTAAGTGTGATCTTAGCTCAACACAGGGTGTGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGCT
 TCCAGTGCGTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCACCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTT
 CACTTCAGCTTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCA
 AGTATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTGTGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCAC
 45 CAGGAACCCGTGACGCATTTCCGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAG
 CTCAGGCTTTGATTGGGTGACGGATCATTCTGGAAAAACAGTTTGGTTTGTCCAAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCG
 CAGCTTGTCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTACATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCCAGAAAAACAA
 ACATCAAGAGTGGGACTTTGTCGTGACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCCAACCTTAAAGCTGACCGTGTCTAGATT
 50 CCAGGAGATGCCTAAAGCCGGTCATACTTGATGGCGAGAGAGTCAATTTGGCTGGACCATGCTGTACACATGCCAGC
 GCTGCCAGAGGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAACTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCA
 GAGACTGACGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGC
 CTCGCTCTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACC
 55 TTTGTGGAACCTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAGAT
 AGAAGATGGTGCTTTGATGGCACGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACAC
 GGAGAGAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCTGAAGTCATTCAAGG
 AGTTTGGCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGA
 60 GATTCCAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGCGGC
 CCAATTGCCGGAGACCCTAGAGACCATATGCTTTTGGGGTGTGCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTCTGCTTGT
 GAGGAACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGA
 AATTGAGCCAGCCAGAATTGCATGTGCTCATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGCTCATACCTGAGCCAGAAAAGCA
 AAGATCTCCCCAGGACAACCAATGGCAATCATCATGAGTAGGCTTCTGGGCTTGATTACCGCAATGAACT
 65 CGGATGGTTGGAGAGAACAAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGAGCAACCATAGGATTCTC

AATGGACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACTTTCATTACCCCAGCCGTCCAACA
 TGCAGTGACCACTTCATACAACAATACTCCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTTGTTTGGTATGGGCAAG
 GGATGCCATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACACCCCTGACCCCTAA
 5 TAGTGGCCATCATTTTGCTCGTGGCGCACTACATGTAATGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGCTGCCAG
 AAGAGAACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGAATGACATTGACACAATGACAATTG
 ACCCCCAAGTGGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATAGCAGTAGCAGTCTCCAGCGCCATACTGTCGCGGACCGC
 CTGGGGGTGGGGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCCGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGG
 10 AACTCCTCTACAGCCACTTCACTGTGTAAACATTTTAGGGGAAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACATAGTAACAA
 GAAACGCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAAC
 CAGATGTCGGCCCTGGAGTTCTACTCTACAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCC
 TCAAGGATGGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTGGTGGAGCGGGGAT
 15 ACCTGCAGCCCTATGGAAGGTCATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAA
 GTTCAAGAAAGTGAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTCATGAAGAACCCTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAAC
 ATAGTCCGTCTTAAGAGTGGGGTGGACGTCTTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGA
 GTCATCATCTAGTCTGAAGTGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAGAAAGA
 CCAGGAGCCTTTTGTATAAAAGTGTGTGCCATACACAGCACTATGATGGAACCCCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTA
 20 TGGGGGAGGACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCCGCAACTCTACACATGAGATGTAATGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAAC
 ACCATAAAAAGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCCTAGGAGGCCAGTGAATATGAGG
 AGGATGTGAATCTCGGCTCTGGCACGCGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGC
 ATTGAAAGGATCCGCACTGAGCACGCGGAAACGTGGTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATG
 25 GAAGCTATGAGGCCCCACACAAGGGTCAGCGTCTCTAATAAACGGGGTGTGAGGCTCCTGTCAAACCCCTGGGAT
 GTGGTGAATGAGTCAAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTCAAGGAAAAAGTGG
 AACTAGGGTGCCAGACCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTGTGGAAAGAGCTAGGC
 AAACACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAGAAGAGTTTCATCAACAAGGTTCTGATGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATT
 30 TGAAGAGGAAAAAGAGTGAAGACTGCAGTGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAG
 AGAGCACCACTGAGAGGAGAGTGCCAGAGTTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGAAAGGGGAATT
 TGGAAAGGCCAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTCAAGGCCCTTGGATTCT
 TGAACGAGGATCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATG
 35 TCCTAGAAGAGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAG
 GTTCGATCTGGAGAATGAAGCTCTAATCACCAACCAATGGAGAAAGGGCATAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGT
 ACACATACCAAAACAAAGTGGTAAAGGTCCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAAAACAGTTATGGACATTATTCGAGACAA
 GACCAAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTCCGAATAT
 40 GGAGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGTTTGCAGAG
 CAACGGATGGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCACTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGCA
 CATGCCCTCAGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAAACCCTCAACTGGATGGGACA
 ACTGGGAAGAAGTCCGTTTGTCTCCACCCTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCC
 45 GCCACCAAGATGAACTGATTGGCCGGGGCCGCTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCCTAGC
 AAAATCATATGCGCAAATGTGGCAGTCTTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTTCATC
 TGTGCCAGTTGACTGGGTTCCAAGTGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAGGGGAGAATGGATGACCACTGAAGAC
 ATGCTTGTGGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCCAAGTACGAAATGGACA
 GACATTCCCTATTTGGGAAAAAGGGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGACCACTGGGCTGA
 50 GAACATTAACCAACAGTCAACATGGTGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCCAAG
 TTCGCTACTTGGGTGAAGAAGGTCTACACCTGGAGTGTGTAAGCACAATCTAATGTTGTCAGGCCTGCTAGTCAGC
 CACAGCTTGGGGAAGCTGTGCAGCCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAAC
 GCCATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCCATGCGCTTGGAGGC
 55 GCAGGATGGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCCTTCAATCTGGGGCCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCA
 GAAGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAGACCCCCGAAAACGAAAACAGCATATTGACGCTGGGAAAGACCAGAGACTC
 CATGAGTTTCCACCACGCTGGCCGCCAGGCACAGATCGCCGAATAGCGGCGGCGGTGTGGGGAAATCCATGGGTCTT

SEQ ID N°: 7

60 KU681081.3 Aislado del virus del Zika virus Zika/H.sapiens-tc/THA/2014/SV0127- 14, Tailandia, genoma
 completo

AGTTGTTGATCTGTGTGAATCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTT
 65 GGATTTGAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCAAAAAAGAAATCCGAGGATTCCGATTGTCAATATGCTAAAA
 CGCGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCTTTGGGGGCTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTGATGGGCCCATCA

GGATGGTCTTGCGATTCTAGCCTTTTTGAGATTCACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTTCAG
 TGGGAAAAAAGAGGCTATGGAAATAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTAG
 GAAGGAGAAGAAGAGACGAGGCACAGATACTAGTGTGGAATTGTTGGCCTCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGA
 5 GGTCACTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGTACTTGGACAGAAGCGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCCAACCACAC
 TGGGGATGAATAAGTGTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATG
 CTGGATGAGGGGGTAGAACAGATGACGTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCACCTTGGGTTGTGTACGGAACCTGCC
 ATCACAATAAAGGTGAAGCACGGAGATCCAGAAGAGCTGTGACGCTCCCCTCCCATTCCTAGGAAGCTGCAAACGCG
 10 GTCGACAGACCTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCT
 TCGCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGC
 TGATTGCCCCGGCATAACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGTAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACTTG
 GGTTGATGTTGTCTTGGAAACATGGAGGTTGTGTACCGTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTCGACATAGAGCTGGTTA
 CAACAACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCCTACTGCTATGAGGCATCAATATCGGACATGGCTTCGGACAGCCG
 15 CTGCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAAGAACGTTAGTGGACAGAG
 GCTGGGGAAATGGATGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGAC
 CGGGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTCATGGCTCCAGCAGAGTGGATGATC
 GTTAATGACACAGGACATGAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCCA
 20 CCTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTCAGATTTGATTACTTGACTA
 TGAACAACAAGCACTGGTTGGTTCACAAGGAGTGGTTCCACGACATTCATTACCTTGGCAGACTGGGGCAGACACCGGA
 ACTCCCACTGGAACAACAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAACTGTCGTGGTTCTAG
 GGAGTCAAGAAGGAGCAGTTCACACGGCCCTTGTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGGAAGGCTGT
 25 CCTCTGGCCACTTGAAATGTCGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTACACTCCTTGTGTACCGCAGCGT
 TCACATTCACCAAGATCCCGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGCAGGGACAGATGGACC
 TTGCAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACTTGACCCCAAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCGTA
 TCACTGAAGGCACTGAGAACTTAAGATGATGCTGGAACCTGATCCACCATTTGGGGACTCTTACATTGTATAGGAGTCCG
 30 GGGAGAAGAAGATCACCCCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGGAAGCACTTGAAGCCACTGTGAGAGGTG
 CCAAGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGTTCTTAACCTATTGGGCAAGGG
 CATCCATCAAATTTTTGGAGCAGCTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGTCCTGGTTCTCAAAATTCATTGGAACGTTG
 CTGATGTGGTTGGGTCTGAATACAAAAGATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTGATCTTCTTA
 TCCACAGCCGTCTCCGCTGATGTGGGGTGTCTGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAAACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTCTG
 35 TCTATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCTCGTAGATTGGCAGCAGTAGTCAAG
 CAAGCCTGGGAAGATGGTATCTGTGGGATCTCCTCTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGG
 AGCTCAACGCAATCCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGG
 TCCACAGAGATTGCCCCTGCTGTGAACGAGCTGCCCAACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTACTTCGTCAGAGCA
 40 GCAAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAAACATAGAGCATGGAACAGCTT
 TCTTGTGGAGGATCATGGGTTGCGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATCACTAGAGTGTG
 ATCCAGCCGTCAATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAA
 GAACGACACATGGAGGCTGAGGAGGGCCACCTGATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCACACATTGTGG
 45 ACAGATGGAATAGAAGAGAGTGATCTGATCATACCAAGTCTTAGCTGGGCCACTCAGCCATCACAACACCAGAGAGG
 GCTACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTCGGTTTGAGGAATGCCAGGCACTAAGGT
 CCAGTGGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATG
 GTGCTGCAGGGAGTGACAATGCCCCACTGTCGTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCC
 50 AGGAAAGAACCAGAAAGTAACCTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCACATGGATCACTTTTCCCTTGG
 AGTGCTTGTGATTCTGCTCATGGTGCAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATATAAGCACATCAATG
 GCAGTGTGGTAGCTATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGATCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGATGGGTGCCACCTT
 GCGGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGCTGGTAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTAT
 55 CTTTCATCTTCAGAGCTAATTGGACACCCGTGAAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTTTCAAACCTGCGATCTC
 CGCCTTGAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTGTCTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACG
 CACTGACAATATCACCTTGGCAATCCTGGCTGCTGTGACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGGAGAGCAG
 GCCTTGTACTTGGCGGGGGTTTATGCTCTCTCTGAAGGGGAAAGGCAGTGTGAAGAAGAAGTACCATTGTGTCATG
 GCCCTGGGACTAACCGCTGTGAGGCTGGTGCACCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTACAAGGAGTGGGAAGC
 60 GGAGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCGCCAAGGCAGATAT
 AGAGATGGCTGGGCCATGGCCGCGGTGGTCTGCTAATTGTGAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTAC
 ATTGAAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAAGATGCGGAAGTTACTGGAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCACTAG
 ATGAGAGTGGTGATTCTCCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCACTCAAAGTGGTCTGATGACC

65

ATCTGTGGCATGAACCCAATAGCCATACCCCTTTCAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAAACTGGAAAAAGGAGTG
 GTGCTCTATGGGATGTGCCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCG
 TAGACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCATGTCACAAAAG
 5 GATCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCACTACTGTGG
 TCCATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGAG
 GAACATCCAGACTCTGCCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGACTATCCAGCAGGA
 ACTTCAGGATCTCCAATCCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTCTATGGCAATGGGGTCGTGATCAAGAATGGGA
 10 GTTATGTCAGTGCCATCACCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAA
 GAAGCAGCTAACTGTCTTAGACTTGATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCA
 TAAAAACGAGACTCCGTAAGTGTATCTTAGCTCCAACAGGGTTGTGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGCTT
 CCAGTGCGTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCACCCATTCTGGGACAGAAATCGTTGACTTAATGTGCCATGCCACCTTC
 15 ACTTCACGTCTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCAA
 GTATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCAGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACC
 AGGAACCCGTGACGCATTCCCGGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGC
 TCAGGCTTTGATTGGGTGACGGATCATTCTGGA AAAACAGTTTGGTTTGTCCCAAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGC
 20 AGCTTGTCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTGCATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCCAGAAAAACAAA
 CATCAAGAGTGGGACTTCGTCGTGACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCCAACCTTTAAAGCTGACCGTGTATAGATTC
 CAGGAGATGCCTAAAGCCGGTCATACTTGATGGCGAGAGAGTCATTCTGGCTGGACCCATGCCTGTACACATGCCAGCG
 CTGCCAGAGGAGGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAAACCTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAG
 25 AGACTGATGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCT
 CGCTCTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACCTT
 TGTGGAACCTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAGATA
 GAAGATGGTGCTTTGATGGCATGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACACG
 30 GAGAGAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGA
 GTTTGCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACGGAGAG
 ATTCCAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGCGGCC
 CAATTGCCGGAGACCCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTTGCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTCGTCCTGATG
 CGGAACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAA
 35 TTGAGCCAGCCAGAATTGCATGCTCCTCATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGCTCATACCTGAGCCAGAAAAGCAAA
 GATCCCCCAGGACAACCAATGGCAATCATCATGTTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCCAATGAACCTCG
 GATGGTTGGAGAGAACAAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATAGGATTCTCAA
 TGGACATTGACCTGCGGCCAGCCTCGGCTGGGCCATCTATGCTGCCCTGACAACTTTCAATACCCAGCCGTCACATG
 40 CAGTGACCACTTCATAACAACACTACTCCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTTGTTTGGTATGGGCAAAGGG
 ATGCCATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACACCCCTGACCCTAATA
 GTGGCTATCATTTTGTCTGTGGCGCACTACATGTAATTGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGCTGCCAGAA
 GAGAACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGACTGACATTGACACAATGACTATTGAC
 45 CCCCAGTGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTCGCGGACCGCCT
 GGGGGTGGGGGGAAGCTGGGGCCCTGATCACAGCTGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAA
 CTCCTCTACAGCCACTTCACTGTGCAACATTTTATGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACACAGTAACAAGA
 AACGCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAACCA
 50 GATGTCGGCCCTGGAGTTCTACTCCTACAAAAGTCAAGGCATACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTC
 AAGGACGGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCGAGGAAGTGCAAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATAC
 CTGCAGCCCTATGGAAAGGTCAATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGT
 TCAAGAAGTGAAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTCATGAAGAACCCTGTTGGTGCAAAAGCTATGGGTGGAACATA
 GTCCGTCTTAAGAGTGGGGTGGACGTCTTTCATATGGCGGTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTC
 55 ATCATCTAGTCCTGAAGTGGAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCTCTCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAAAAAGACCA
 GGAGCCTTTTGTGTAAGTGTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAAACCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGG
 GGGAGGACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCGCAACTCTACACATGAGATGTACTGGGTCTCTGGAGCGAAAAAGCAACACC
 ATAAAAAGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGGCCAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAG
 60 GATGTGAATCTCGGCTCTGGCAGCGGGGTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCAT
 TGAAAGGATCCGCAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTTCTTTGACGAGAACCACCATATAGGACATGGGCTTACCATGGA
 AGCTATGAGGCCCTACACAAGGGTCAGCGTCTCTAATAAACGGGGTGTGAGGCTCCTGTCAAAACCTGGGATGT
 GGTGACTGGAGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTCAAGGAAAAAGTGAC
 65 ACCAGGGTGCCAGACCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTCTGTTGTGGAAAGAGCTAGGCA

AACACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAAGAAGAGTTTCATCAACAAGGTTCTGTAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTT
 GAAGAGGAAAAAGAGTGGAAGACCGCAGTGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGA
 GAGCACCACCTGAGAGGAGAGTGCCAGAGCTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGAAACAAGGGGAATTT
 5 GGAAAGGCCAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTTCAAGCCCTTGGATTCTT
 AAATGAGGATCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGT
 CCTAGAAGAGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAG
 GTTTGATCTGGAGAATGAAGCTTAAACCAACCAAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTAGCATTGGCCATAATCAAGT
 10 ACACATACCAAAACAAAGTGGTAAAGGTCCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAGACAGTTATGGACATTATTTCAAGACAA
 GACCAAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTTCGGAATAT
 GGAGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTCAGAGAAAAGTGACCAACTGGTTGCAGAG
 CAACGGATGGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGCA
 CATGCCCTCAGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAACCCTCAACTGGATGGGACA
 15 ACTGGGAAGAAGTTCCGTTTTGTTCCCACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCC
 GCCACCAAGATGAACTGATTGGCCGGGCCCCGTGTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCCTAGC
 AAAGTCATATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATCTGTTTCATC
 TGTGCCAGTTGACTGGGTTCCAACCTGGGAGAATACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGAC
 20 ATGCTTGTGGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCCAAGTTACGAAATGGACA
 GACATTCCCTATCTGGGAAAAAGGGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACCACTGGGCTG
 AGAACATTAACACAGTCAACATGGTGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCCAA
 GTTCGCTACTTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGCTATAAGCACCAATCTTAGTGTGTGAGGCTGCTAGTCAG
 25 CCACAGCTTGGGAAAAGCTGTGCAGCCTGTGACCCCCCAGGAGAGGCTGGGAAACCAAGCCCATAGTCAGGCCGAGAA
 CGCCATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGGAGG
 CGCAGGATGGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCC
 AGAAGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAGACCCCCCGGAAAACGCAAAACAGCATATTGACGCTGGGAAAAGACCAGAGACT
 30 CCATGAGTTTCCACCAGCTGGCCGCCAGGCACAGATCGCCGAATAGCGGCGCGCGGTGTGGGGAAATCCATGGGTCT

SEQ ID Nº: 8

KU681082.3 Aislado del virus del Zika virus del Zika/H.sapiens-tc/PHL/2012/CPC-0740, Filipinas, genoma completo

AGTTGTTGATCTGTGTGAATCAGACTGCGACAGTTGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTT
 35 GGATTGGAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAAA
 CGCGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCCCTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGCCATGGGCCCATCA
 GGATGGTCTTGGCGATACTAGCCTTTTGAATTCACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCA
 GTGGGGAAAAAAGAGGCTATGGAAATAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTA
 40 GGAAGGAGAAGAAGAGACGAGGCGCAGATACTAGCGTCGGAATTGTTGGCCTCCTCCTGACCACAGCCATGGCAGTAG
 AGGTCACTAGACGTGGGAGTGCACTATATGTACTTGGACAGAAGCGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCAACCACA
 CTGGGGATGAATAAGTGTTACATACAAATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTAT
 GTTGATGAGGGGTAGAACCAGATGACGTCGATTGCTGGTGAACACGACATCACTTGGGTTGTGTATGGAACCTGC
 45 CACCACAAAAAAGGTGAAGCACGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCCTCCATTCCACTAGGAAGCTGCAACGC
 GGTGCGACACTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACCTGATTAGAGTTGAAAATTGGATATTAGGAACCTGG
 CTTGCGGTTAGCAGCAGCTGTCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGTTCAACGAGCCAAAAAGTCATATATCTGGTCATGATACT
 GCTGATTGCCCCGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACT
 50 TGGGTTGATGTTGCTTGGAAACATGGAGGTTGTGTTACCGTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTGACATAGAGCTGGT
 TACAACAACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCCTACTGCTATGAGGCATCAATATCGGATATGGCTTCGGACAGCC
 GCTGCCCAACACAAGGTGAGGCCTACCTTGACAAGCAGTCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAAGAACGTTAGTGGACAGA
 GGCTGGGGAAATGGATGTGGACTTTTGGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTGATGCTCCAAGAAAAATGA
 CCGGGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTTATGGCTCCCAGCACAGTGGGATGAT
 55 CGTTAATGACACAGGACATGAAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCC
 ACCCTGGGGGGTTTTGGGAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTCAGATTTGTATTACCTGACT
 ATGAATAACAAGCACTGTTTGGTTCAAGGAGTGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCATGCTGGGGCAGACACTGG
 AACTCCACATTGGAACAACAAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCAAAAAGGCAAACTGTCGTGGTTCTA
 60 GGGAGTCAAGAAGGAGCAGTTACACGGCCCTTGTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGAGCCAAGGGAAGGCTG
 TCCTCTGGCCACTTGAATGTGCTGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGCATACTCCTTGTGCACTGCAGCG
 TTCACATTACCAAGATCCCGGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGAGGGACAGATGGAC
 65 CTGCAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGATATGCAAACTCTGACCCCAAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCTGTA

ATCACTGAAAGCACCGAGAAGCTAAGATGATGCTGGAACCTTGATCCACCATTGGGGACTCTTACATTGTCATAGGAGTC
 GGGGAGAAGAAGATCACCCATCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGAAAAAGCATTGAAAGCCACTGTGAGAGGT
 GCCAAGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGGGGTGCTCTCAACTCATTGGGCAAGG
 5 GCATCCATCAAATTTTTGGAGCAGCTTTCAAATCATTGTTGCGGAGGAATGTCCTGGTTCTCAAAATTTCTCATTGGAACGTT
 GCTGGTGTGGTTGGGTCTGAATACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTACGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTTGATCTTCTT
 ATCCACAGCCGTTTCTGCTGATGTGGGGTGTCTGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAAACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTT
 GTCTATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCTCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAA
 10 GCAAGCCTGGGAAGATGGGATCTGTGGGATCTCTCTGTCTCAAGAATGAAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGG
 GAGCTCAACGCAATCCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCGTTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAG
 GTCCACAGAGATTGCCCCTGCCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTACTTCGTCAGAGC
 AGCAAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAAACATAGAGCATGGAACAGC
 TTTCTTGTGGAGGATCATGGGTTTGGGGTATTTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCATTAGAGTGT
 15 GATCCAGCCGTCATTGGAACAGCTGCTAAGGGAAAGGAGGCTGTGCACAGCGATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGA
 AGAACGACACATGGAGGCTGAAGAGGGGCCACCTGATCGAGATGAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCCACACATTGTG
 GACAGATGGAGTAGAAGAAAGTGATCTGATCATACCAAGTCTTTAGCTGGCCCACTCAGCCATCACAACACCAGAGAG
 GGCTACAGGACTCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTCGGTTTGAGGAATGCCAGGCACTAAGG
 20 TCCACGTGGAGGAAACATGTGGGACAAGAGGACCATCCCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAAT
 GGTGCTGCAGGGAATGCACAATGCCCCCACTGTGTTCCGAGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCC
 CAGGAAAGAACCAGAAAGTAAGTAACTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCACATGGATCACTTCTCTTG
 GAGTGCTTGTGATTTTGTCTCATGGTGCAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATCATAAGCACATCAAT
 25 GGCAGTGCTGGTAGCCATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGTGGGTGCCACCT
 TCGCGGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCTGCGTTGCTGGTA
 TCTTTTCTTCTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAGAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTCTGCAAACTGCGATCT
 CCGCCTTGGAAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTGTCTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCAC
 30 GCACTGACAACATCACCTTGGCAATCCTGGCTGCTGTGACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGAGAGCA
 GGCCTTGCTACTTGCGGGGGGTTGATGCTCCTCTCTGAAGGGGAAAGGCAAGTGTGAAGAAGAACTACCATTTGTAT
 GGCCTTGGGACTAAGTGTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAG
 CGGAGCTGGCCCCCTAGTGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTGCGCAAGGCGGATA
 TAGAGATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTGGTCTGCTAATTGTGAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTA
 35 CATTGAAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAAGATGCGGAAATCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCACTA
 GATGAGAGTGGTGATTTCTCCCTAGTGGAGGATGATGGTCCACCCATGAGAGAGATCATACTCAAAGTGGTCTGATGAC
 CATCTGCGGCATGAACCAATAGCCATACCTTTGAGCTGGAGCGTGGTACGTGTATGTGAAGACTGGAAAAAGGAGT
 GGTGCTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTC
 40 GTAGACTGCTTGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTCAATGCAAGAGGGGGTCTTCCACACTATGTGGCACGTCACAAA
 AGGATCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTACTACTGT
 GGTCCGTGGAAGCTAGACGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCG
 AGGAACATCCAGACTCTGCCGGGAACATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCAGTTGCGCTGGACTACCCAGCAG
 45 GAACCTCAGGATCTCCAATCCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTCTATGGTAATGGGGTCTGATAAAAAATGG
 GAGTTATGTTAGTGCCATCACCCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAG
 AAGAAGCAGCTAACTGTCTTAGACCTGCATCCTGGAGCCGGGAAAAACCAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGC
 CATAAAAAACAAGACTCCGTAAGTGTGATCTTAGCTCCAACAGGGTCTGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGC
 50 TTCCAGTTGCTTATATGACAACAGCAGTCAATGTACCCATTCTGGGACAGAAATCGTTGACTTAATGTGCCATGCTACCTT
 CACTTCACGCCTACTACAACCAATCAGAGTCCCCAACTATAATTTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCA
 AGTATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCAC
 CAGGAACCCGTGACGCATTCCCGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAGGTGGAAGTCCCAGAGAGAGCCTGGAG
 CACAGGCTTTGATTGGGTGACGGATCATTCTGGGAAAACAGTCTGTTTGTTCAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATC
 55 GCAGCTTGTCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCAGAAAACGA
 AAAATCAAGAGTGGGACTTCGTGCTGACAACCGACATTTACAGAGATGGGCGCCAACCTTTAAAGCTGACCGTGTCTAGAT
 TCCAGGAGATGCTTAAAGCCGGTCACTTGTGAGGAGAGAGTCAATTTGGCTGGACCCATGCCTGTACACATGCCAG
 CGCTGCTCAGAGGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAAACCTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGC
 60 AGAGACTGATGAAGATCACGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTTCTTGACAACATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAG
 CTTTGTGGAACCTCATGAAAAGAGGAGATCTTCCGGTTTGGTTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAG
 ATAGAAGATGGTGCTTTGATGGCATGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGATA

CGGAGAGAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAA
 GAGTTTGCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCCTTTGGAGTGATAGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAG
 AGATTCCAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGGCGG
 5 CCAATTGCCGAGACCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTTGCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTCGTCTTGA
 TGCGGAACAAGGGCATGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGAAGTCTGGGGCCAGCGCATGGCTTATGTGGCTCTCGGA
 AATTGAGCCAGCCAGAATTGCATGTGTCTCATTTGCTGTCTCTATTGCTGGTGGTGCTCATACCTGAGCCAGAAAAGCA
 AAGATCTCTCAGGACAACCAAATGGCAATCATCATGTTAGCAGTGGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCCAATGAAGT
 10 CGGATGGTTGGAGAGAACAAAAAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCACAGGATTCTC
 AATGGACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCTATCTATGCTGCTCTGACAACCTTTCATCACCCAGCCGTCCAACA
 TGCGGTGACCACTTCATACAACAATACTCCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGGGTGTGTTTGGTATGGGCAAG
 GGATGCCATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCCTGCTAATGATGGGTTGCTACTCACAATTAACACCTCTGACCTAA
 TAGTGGCCATCATTTTGTCTGTGGCGCACTACATGTACTTGATCCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGGGCTGCCAG
 15 AAGAGAACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGAAGTGAACATTGACACAATGACAATTG
 ACCCCAAGTGGAAGAAAGATGGGGCAGGTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTGCGGGACCGC
 CTGGGGGTGGGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCTGCAACTCCACCTTGTGGGAAGGCTCTCGAACAAGTACTGG
 AACTCTCCACAGCCACTTCACTGTGTAACATTTTGGGGAAAGTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACACAGTAACAA
 20 GAAACGCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACGGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTGAAC
 CAGATGTGCGCCCTGGAGTTCTACTCTACAAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGTGCCCT
 CAAGGACGGTGTGGCAACAGGAGGCCATGCTGTGTCCCGAGGAAGTGCAAAGCTTAGATGGCTGTGTGAGAGAGGATA
 CCTGCAGCCCTATGGAAGGTGATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTATGCCGCCACCATCCGCAAG
 25 TTCAGGAAGTGAAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTGTGATGAAGAACCCTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACAT
 AGTCCGTCTAAGAGTGGGGTGGAGTCTTTCACATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACTTGTGTGTGATATAGGTGAGT
 CATCATCTAGTCTGAAGTGGAAGAACGACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTAAAAAAGACC
 AGGAGCCTTTGTATAAAAGTGTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAAACCCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATG
 30 GGGGAGGACTGGTCAGGGTGCCACTCTCCGCAACTCTACACATGAGATGTACTGGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACAC
 CATAAAAGTGTGTCCACCAGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCCAGGAGGCCAGTGAATATGAGGAG
 GATGTGAATCTCGGCTCTGGCAGCGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCAT
 TGAGAGGATCCGAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTTCTTTGACGAGAACCACCATATAGGACATGGGCTTACCATGGA
 35 AGCTATGAGGCCCTACACAAGGGTCAGCGTCTCTAATAAACGGGGTGTGAGGCTCCTGTCAAACCTGGGATGT
 GGTGACTGGAGTCACAGGAATAGCCATGACTGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTCAAGGAAAAAGTGGAC
 ACTAGGGTGCCAGACCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTATGGAAGGAGCTAGGCAA
 ACACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAGAAGAGTTCATCAACAAGTTCTGATGCAATGCAGCATTAGGGGCAATTTTG
 40 AAGAGGAAAAAGAGTGAAGACTGCAGTGGAAGCTGTGAATGATCCAAGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAG
 AGCATCACCTGAGAGGAGAGTGTGAGAGCTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAGAAACAGGGGAATTTG
 GAAAGGCCAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTCTAGAGTTGGAAGCCCTTGGATTCTTG
 AATGAGGATCATTGGATGGGGAGAGAGAATTGAGGAGGTGGTGTGGAAGGACTGGGATTACAAAGACTCGGATATGTC
 CTAGAAGAGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGATACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGT
 45 TTGATCTGGAGAATGAAGCTCTAATACCAACCAAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTAC
 ACATACCAAAACAAAGTGGTAAAGGTCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAGACAGTTATGGACATTATTTCAAGACAAG
 ACCAAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTACGCTCTAATACATTACCAACCTGGTGGTGCAGCTATTTCGGAATATG
 GAGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGCCAGAGAAAGTGACCAACTGGTTGCAAAGC
 50 AACGGATGGGATAGGCTCAAAAGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAACCAATTGATGATAGGTTTGCAC
 ATGCCCTCAGGTTCTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAACCCCTCAACTGGATGGGACAA
 CTGGGAAGAAGTTCCGTTTTGCTCCACCACTTCAACAACTCCATCTAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTTCCCTGCCG
 CCACCAAGATGAAGTATTGGCCGAGCCCGCTATCACAGGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCCTAGCA
 55 AAATCATATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTCTCT
 GTGCCAGTTGATTGGGTTTCAACTGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACA
 TGCTTGTGGTATGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAAAACGACCACATGGAAGACAAGACCCAGTTACAAAATGGACAGA
 CATTCCCTATTTGGGAAAAAGAGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCTACTACCTGGGCTGAGA
 ACATCAAAAATACAGTCAACATGATGCGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCCAGGTT
 60 CGCTACTTGGGTGAAGAAGGGTCCACACCTGGAGTGTGTAAGCACCAATCTTAGTGTGTGAGGCCTGCTAGTCAGCCA
 CAGCTTGGGAAAAGCTGTGCAGCCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGC
 CATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAACCCACGCGCTTGGAGGCGC
 AGGATGGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCCTGAAGTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCAGA

AGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAGACCCCCGAAAAACGAAAACAGCATATTGACGCTGGGAAAGACCAGAGACTCCA
TGAGTTTCCACCACGCTGGCCGCCAGGCACAGATCGCCGAATAGCGGCGGCCGGTGTGGGGAAATCCATGGGTCT

SEQ ID Nº: 9

KU707826.1 Aislado del virus del Zika SSABR1, Brasil, genoma completo

5 GACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTTGGATTTGGAAACGAGAGTTTCTGGTCAT
GAAAAACCCAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAAAACGCGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCTTT
GGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGGACTTCTGCTGGGTCATGGGCCATCAGGATGGTCTTGCGATTCTAGCCTTTTT
10 GAGATTCACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCACTGGGGAAAAAGAGGCTATGGAAATA
ATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTAGGAAGGAGAAGAAGAGACGAGGCGCA
GATACTAGTGTGCGAATTGTTGGCCTCCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGAGGTCACTAGACGTGGGAGTGCATACTA
TATGTACTTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTTCAACCACATTGGGGATGAATAAGTGTTATATACAGA
15 TCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATGCTGGATGAGGGGGTGGAAACCAGATGAC
GTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCAACTTGGGTTGTGTACGGAACTGCCATCACAAAAAGGTGAAGCACGGAGAT
CTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTCCCATTCCTAGGAAGCTGCAAACGCGGTGCGAAACCTGGTTGGAATCAAGAGAA
TACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCTTCGCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTG
GCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGCTGATTGCCCCGGCATAACGATCAGGT
20 GCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACCTGGGTTGATGTTGTCTTGGAAACATGGAGG
TTGTGTACCGTAATGGCACAGGACAAACCGACTGTCGACATAGAGCTGGTTACAACAACAGTCAGCAACATGGCGGAG
GTAAGATCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCGGACAGCCGCTGCCAACACAAGGTGAAGCCTACCT
TGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAGAAGCTTGTGAGGACAGAGGCTGGGGAAATGGATGTGGACTTTTT
25 GGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGACCGGGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATC
TGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTTATGGCTCCAGCACAGTGGGATGATTGTTAATGACACAGGACATGAACTGAT
GAGAATAGAGCGAAAGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCCACCTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGAC
TTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTCAAGATTGTATTACTTGACTATGAATAACAAGCACTGGTTGGTTCACA
30 AGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGACACCGGAACCTCCACTGGAACAACAAGAAGC
ACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAACTGTCGTGGTTCTAGGGAGTCAAGAAGGAGCAGTTCACACG
GCCCTTGCTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGGAAGGCTGTCCTTGCCACTTGAAATGTCGCTGA
AAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTACTACTCTTGTACTGCAGCGTTCACATTACCAAGATCCCGGCTGAAA
35 CACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTACGACGGGACAGATGGACCTTGCAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGT
GGACATGCAAACTCTGACCCAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCCGTAATCACTGAAAGCACTGAGAACTTAAGA
TGATGCTGGAACCTTGATCCACCATTGGGGACTTTACATTGTATAGGAGTCCGGGAGAGAAGATCACCCACCACTGG
CACAGGAGTGGCAGCACCATTGAAAAGCATTGGAAGCCACTGTGAGAGGTGCCAAGAGAATGGCAGTCTTGGGAGAC
ACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTATTGGGCAAGGGCATCCATCAATTTTGGAGCAGCTTT
40 CAAATCATTGTTTGGAGGAATGTCCTGGTTCTCAAAATTCTATTGGAACGTTGCTGATGTGGTTGGGTCTGAACACAAA
GAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTGATCTTCTTATCCACAGCCGCTCTGCTGATGTGGG
GTGCTCGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTCTGCTATAACGACGTTGAAGCCTGGAGG
GACAGGTACAAGTACCATCTGACTCCCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCAAGCCTGGGAAGATGGTATCTGCG
45 GGATCTCCTCTGTTTCAAGAATGGAAGACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGGAGCTCAACGCAATCCTGGAAGAGAA
TGGAGTTCAACTGACGGTCTTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGGTCCACAGAGATTGCCCGTGCCTGTGA
ACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTACTTCTGTCAGAGCAGCAAAGACAAATAACAGCTTTGTCGT
GGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCACTCAAAACATAGAGCATGGAACAGCTTTCTTGTGGAGGATCATGGGTTGGGG
50 GTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGATTATTCATTAGAGTGTGATCCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTT
AAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTGATCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAAGAATGACACATGGAGGCTGAAGAGG
GCCCATCTGATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCACACATTGTGGACAGATGGAATAGAAGAGAGTGATC
TGATCATACCAAGTCTTAGCTGGGCCACTCAGCCATCACAATACCAGAGAGGGGTACAGGACCCAAATGAAAGGGCCA
TGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATCGGTTTGAAGGAATGCCAGGCACTAAGGTCCACGTGGAGGAAACATGTGGAACAA
55 GAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATGGTGCTGCAGGGAGTGCACAATGCCCCC
ACTGTCGTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCAGGAAAGAACAGAAAGCACTTAGTA
AGGTCAATGGTGACTGCAGGATCACTGATCAGATGGACCACTTCTCCCTTGGAGTGCTTGTGATTCTGCTCATGGTGACG
GAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATATAAGCACATCAATGGCAGTGCTGGTAGCTATGATCTGGGAG
60 GATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTTGTGGGTGCCACCTTCGCGGAAATGAACACTGGAGGAGATGTA
GCTCATCTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTATCTTTTCTTCTCAGAGCTAATTGGACACCC
CGTGAAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTTTCAAAGTGCAGTCTCCGCTTGGAAAGGCGACCTGATGGTTCTC

ATCAATGGTTTTGCTTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACGCACTGATAACATCACCTTGGCAATCCTG
 GCTGCTCTGACACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGGAGAGCAGGCCTTGCTACTTGGGGGGGTTTATGCT
 CCTCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAACTTACCATTGTGCATGGCCCTGGGACTAACCCTGTGAGGCTGG
 5 TCGACCCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAGCGGAGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCAC
 AGCTGTTGGCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCGCCAAGGCAGATATAGAGATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTC
 GGTCTGCTAATTGTCAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTGAAAGAGCAGGTGACATCACATGGG
 AAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAGATGAGAGTGGTGATTTCTCCCTGGTGGA
 10 GGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACCATCTGTGGCATGAACCCAATAGCCATAC
 CCTTTGAGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTGGTGCTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAA
 GGAAGTAAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCGTAGACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGG
 AGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCAGTCACAAAAGGATCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGG
 15 GAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCACTGTGGTCCATGGAAGCTAGATGCCGCTGG
 GACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGAGGAACATCCAGACTCTGCCGGAATAT
 TTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGGAACCTCAGGATCTCCAATCCTAGACAA
 GTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCTGATCAAAAATGGGAGTTATGTTAGTGCCATCACCCAAGGG
 20 AGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAAGAAGCAGCTAACTGTCTTAGACTTGC
 ATCCTGGAGCTGGGAAAAACCAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATAAAAAACAAGACTCCGTACTGTGATC
 TTAGCTCCAACCAGGGTTGTCGCTGCTGAAATGGAGGAGGCCCTTAGAGGGCTTCCAGTGCGTTATATGACAACAGCAGT
 CAATGTCACCCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTTCACTTCACGTCTACTACAGCCAATCAGA
 25 GTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTCACAGATCCCTCAAGTATAGCAGCAAGAGGATACATTTCA
 ACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACCAGGAACCCGTGACGCATTTCCGGACT
 CCAACTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCAGGCTTTGATTGGGTGACGGATCA
 TTCTGAAAAACAGTTTGGTTTGTTCGAAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAGCTTGTCTGACAAAGGCTGAAAAAC
 GGGTCATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCAGAAAAACAAACATCAAGAGTGGGACTTTGTCTGAC
 30 AACTGACATTTAGAGATGGGCGCCAACTTTAAAGCTGACCGTGTATAGATTCCAGGAGATGCCTAAAGCCGGTCATAC
 TTGATGGCGAGAGAGTCATTCTGGCTGGACCCATGCCTGTACACATGCCAGCGCTGCCAGAGGAGGGGGCGCATAGG
 CAGGAATCCCAACAACTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGACTGACGAAGACCATGCACACTGG
 CTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGCTCTATCGACCTGAGGCCGACAAA
 35 GTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAGGAAGACCTTTGTGGAACATGAAAAGAGGAGAT
 CTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGAATAACCTACACAGATAGAAGATGGTGCTTTGATGGCACGACC
 AACAAACACATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACACGGAGAGAAAAGAGTGCTCAAACCGAGG
 TGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTTTGCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGG
 40 CTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATTCCAGGAAGCCATTGACAACCTCGC
 TGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGCGGCCCAATTGCCGGAGACCCTAGAGACCATT
 ATGCTTTTGGGGTTGCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTCTCGTCTTGATGAGGAACAAGGGCATAGGGAAGATGG
 GCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAATTGAGCCAGCCAGAATTGCATGTGTC
 45 CTCATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGTCTACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGATCTCCCAGGACAACCAATGGCA
 ATCATCATCATGGTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCAATGAACTCGGATGGTTGGAGAGAACAAGAGTGA
 CCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATAGGATTCTCAATGGACATTGACCTGCGGCCAGCCTCA
 GCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACCTTCATTACCCAGCCGTCCAACATGCAGTGACCACTTCATACAACAATACT
 50 CCTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTGTTTGGTATGGGCAAGGGATGCCATTCTACGCATGGGACTTTGGA
 GTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACACCCCTGACCCTAATAGTGGCCATCATTTTGTCTGTGGCGCACT
 ACATGTACTTGATCCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGTGCCAGAGAAGAACGGCAGCTGGCATCATGAAGAA
 CCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGACTIONGACATTGACACAATGACAATTGACCCCCAAGTGGAGAAAAAGATGGGACAG
 GTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTGCGGACCGCCTGGGGGTGGGGGGAGGCTGGGGCCCTGA
 55 TCACAGCCGCAACTTCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAACCTCTACAGCCACTTCACTGTGTAACA
 TTTTAGGGGAAGTACTTGGCTGGAGCTTCTTAATCTACACAGTAACAAGAAACGCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGGG
 GGTGGAACAGGAGAGACCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTGAACCAGATGTCGGCCCTGGAGTTCTACTCTACA
 AAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTCAAGGACGGTGTGGCAACGGGAGGCCATG
 60 CTGTGTCCCAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTGCAGCCCTATGGAAAGGTCAATTGATCT
 TGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGTTCAAGAAGTGAAAGGATACACAAAAGG
 AGGCCCTGGTCATGAAGAACCCGTGTTGGTGAAGCTATGGGTGGAACATAGTCCGTCTTAAGAGTGGGGTGGACGTC
 TTTATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATCTAGTCTGAAAGTGGAAGAAGC
 65 ACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTAAAAAAGACCAGGAGCCTTTGTATAAAGGTGTTGTGCC

5 CATAACACAGCACTATGATGGAAACCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGGGAGGACTGGTCAGAGTGCCACTCTC
 CCGCAACTCTACACATGAGATGTATTGGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATAAAAAAGTGTGTCCACCACGAGCCAGC
 TCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCTAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGATGTGAATCTCGGCTCTGGCAGCGGGG
 10 TGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCATTGAAAGGATCCGCAGTGAGCACGCGGAA
 ACGTGGTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGCTATGAGGCCCCACACAAGGGTCAGC
 GTCCTCTCTAATAAACGGGGTTGTGAGGCTCCTGTCAAAACCTGGGATGTGGTGACTGGAGTCACAGGAATAGCCATGA
 CCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAGGAAAAAGTGGACACTAGGGTGCCAGACCCCCAAGAAGGCAC
 15 TCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTGTGGAAAGAGCTAGGCAAACACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAAG
 AAGAGTTCATCAACAAGGTTCTGAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTTGAAGAGGAAAAAGAGTGGAAGACTGCAGT
 GGAAGCTGTGAACGATCCAAGTTCTGGGCTCTAGTGGATAAGGAAAGAGAGCACCACCTGAGAGGAGAGTGCCAGAG
 TTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGAAACAAGGGGAATTTGAAAGGCCAAGGGCAGCCGCGCCATCTG
 20 GTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTCAAGCCCTTGGATTCTTGAACGAGGATCACTGGATGGGGAGAGAG
 AACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGTCCTAGAAGAGATGAGTCGTATACCAGGAG
 GAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGTTTGATCTGGAGAATGAAGCTCTAATCAC
 AACCAAATGGAAAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACACATACCAAACAAAGTGGTAAAGGTCC
 25 TTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAAAACAGTTATGGACATTATTCGAGACAAGACCAAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTAC
 TTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTGCGAATATGGAGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAAG
 ACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGGTTGAGAGCAACGGATGGGATAGGCTCAAACGAATGG
 CAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGACATGCCCTCAGGTTCTTGAATGATATGGGA
 30 AAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAACCTCAACTGGATGGGACAAGTGGGAAGAAGTTCCGTTTTGCTCCACC
 ACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGTTCCCTGCCGCCACCAAGATGAAGTATTGGCCGGGCC
 CGCGTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCTAGCAAAATCATATGCGCAAATGTGGCAGCTCCT
 TTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTCTGTGCCAGTTGACTGGGTTCCAAGTGGGAG
 AACTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACATGCTTGTGGTGTGGAACAGAGTGTGGATT
 35 GAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCAGTTACGAAATGGACAGACATCCCCTATTTGGGAAAAAGGGAAGACT
 TGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACCCTGGGCTGAGAACATTAACACAGTCAACATGGTGC
 AGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCAAGTTGCTACTTGGGTGAAGAAGGGTCTACACC
 TGGAGTGCTGTAAGCACCAGTCTAATGTTGTGAGGCTGCTAGTCAGCCACAGCTTGGGGAAAGCTGTGCAGCCTGTGA
 40 CCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGCCATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGT
 GAGCCCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGGAGGCGCAGGATGGGAAAAAGAGTGGCGACCTTC
 CCCACCTTCAATCTGGGGCCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCAGAAGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAG

SEQ ID N°: 10

40 KU744693.1 Aislado del virus del Zika VE_Ganxian, China, genoma completo

45 GTTGTACTGTTGCTGACTCAGACTGCGACAGTTCGAGTTTGAAGCGAAAGCTAGCAACAGTATCAACAGGTTTTATTGG
 ATTTGAAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAAGAAATCCGGAGGATTCCGATTGTCAATATGCTAAAACG
 CGGAGTAGCCCGTGTGAGCCCTTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTATGGGCCATCAGG
 50 ATGGTCTTGGCAATTCTAGCCTTTTGAAGATTACGGCAATCAAGCCATCACTGGGTCTCATCAATAGATGGGGTTCAGTG
 GGGAAAAAAGATGCTATGGAAATAATAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATGCTGAGAATAATCAATGCTAGGA
 AGGAGAAGAAGAGACGAGGCGCAGATACTAGTGTGGAATTGTTGGCTCCTGCTGACCACAGCTATGGCAGCGGAGG
 TCACTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGACTTGGACAGAAACGATGCTGGGGAGGCCATATCTTTCCAACCACATTG
 55 GGGATGAATAAGTGTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCATGAGCTATGAATGCCCTATGCT
 GGATGAGGGGGTGAACCAGATGACGTCGATTGTTGGTGAACACGACGTCACCTTGGGTTGTGTACGGAACCTGCCAT
 CACAAAAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTTCCCATTCCTAGGAAGCTGCAAACGCGGT
 CGCAAACCTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGGATATTCAGGAACCTGGCTTC
 60 GCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTGCT
 GATTGCCCGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAGGTATGTCAGGTGGGACTTGG
 GTTGATGTTGTCTTGAACATGGAGGTTGTGTACCGCAATGGCACAGGACAAACCGACTGTCGACATAGAGCTGGTTAC
 AACAAAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCTACTGCTATGAGGCATCAATATCAGACATGGCTTCGACAGCCGCT
 65 GCCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTTTGCAAAAGAAGCTTAGTGGACAGAGGC
 TGGGGAAATGGATGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGTCTGGTGACATGCGCTAAGTTTGCATGCTCCAAGAAAATGACCG
 GGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTGAGTTCATGGCTCCAGCACAGTGGGATGCTCGTT
 AATGACACAGGACATGAAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATTCACCAAGAGCCGAAGCCACCC
 TGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCCTGACTTTTCAGATTTGTATTACTTGACTATGA

5 ATAACAAGCACTGGTTGGCTCACAAGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCACGCTGGGGCAGCCACCGGAACT
 CCACACTGGAACAACAAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGGCAAAGTGTCTGGTTCTAGGGA
 GTCAAGAAGGAGCAGTTCACACGGCCCTTGGTGGAGCTCTGGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGAAGGCTGTCTC
 10 TGGCCACTTGAAATGTCGCCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTCTACTCCTTGTGTACCGCAGCGTTTAC
 ATTCACCAAGATCCCGGCTGAAACAGTGGACGGGACAGTCAAGTGGAGGGACAGTACGGAGGGACAGATGGACCTTG
 CAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAGACTCTGACCCAGTTGGGAGGTTGATAACCGCTAACCCGTAATCA
 CTGAAAGCACTGAGAACTCTAAGATGATGCTGGAACCTGATCCACCATTGGGGACTTTACATTGTCTAGGAGTGGG
 15 GAGAAGAAGATCACCCACCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGGAAAAGCATTGAAGCCACTGTGAGAGGTGCCA
 AGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCTCAACTCATTGGGCAAGGGCAT
 CCATCAAATTATTGGAGCAGCTTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGCTCTGGTTCTCACAATTTCTATTGGGACGTTGCTG
 ATGTGGTTGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGGGGGAGTGTGATCTTCTATCC
 ACAGCCGTCTCAGGTGGTGTGGGGTGTCTGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGATGCGGTACAGGGGTGTTCTGTCT
 20 ATAACGATGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCCGTAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCA
 AGCCTGGGAAGATGGTATCTGCGGGATCTCCTCTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAGATCAGTAGAAGGGGAG
 CTCAACGCAATCCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTGGGATCTGTAAAAAACCCATGTGGAGAGGTC
 CACAGAGATTGCCCGTGCCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAATCGTACTTCTGTCAGAGCAGC
 AAAGACAAATAACAGCTTTGTCGTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAAACATAGAGCATGGAACAGCTTTC
 25 TTGTGGAGGATCATGGGTTGCGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGACTATTGGTTAGAGTGTGAT
 CCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTGTCTAGGCTACTGGATTGAGAGTGAGAAGA
 ATGACACATGGTGGCTGAAGAGGGCCCATCTGATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCCCACACATTGTGGAC
 AGATGGAATAGAAGAGAGTGTCTGATCATACCAAGTCTTTAGCTGGGCCACTCAGCCATCACAATGCCAGAGAGGGCT
 30 ACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAATTCGGTTTGAAGGAATGCCAGGCACTAAGGTCCA
 CGTGGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAGGGTGATCGAGGAATGGTG
 CTCAGGGAGTGACAATGCCCCCACTGTCTTCCAGGCTAAAGATGGCTGTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCCAGG
 AAAGAACCAGAAAGCACTTAGTAAGGTCAATGGTGACTGCAGGATCAACTGATCACATGGATCACTTCTCCTTGGAGT
 35 GCTTGTGATTCTGCTCATGGTGCAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATCATAAGCACATCAATGGCA
 GTGCTGGTAGCTATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGAATTTTATGGGTGCCACCTTCG
 GGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGACCAGCGTTGCTGGTATCTT
 TCATCTTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTCGTGTCTTTGCAAACGCGATCTCCG
 40 CCTTGGAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTTGCTTGGCCTGGTTGGCAATACGAGCGATGGTTGTTCCACGCA
 CTGATAACATCACCTTAGCAATCCTGGCTGCTCTGACACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTGTGGCGTGGAGAGCAGGC
 CTTGCTACTTGGCGGGGGTTTATGCTCCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAACTTACCATTTGTCATGGC
 CCTGGGACTAACCGCTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCACAAGGAGTGGGAAGCGG
 45 AGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTCGCCAAGGCAGATATAGA
 GATGGCTGGGCCCATGGCCGCGGTGCTGCTAATTGTGAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTG
 AAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCTCGATGTGGCGCTAGATG
 AGAGTGGTGATTTCTCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGACCATC
 50 TGTGGCATGAACCAATAGCCATACCTTTGACAGTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGACTGGAAAAAGGAGTGGTG
 CTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTAATGACTCGCAG
 ACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGTGGCACGTCACAAAAGGA
 TCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATCTGGTGTCTACTGTGGTC
 55 CATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCCCGGAGAGAGAGCGAGGA
 ACATCCAGACTCTGCCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCACTGGATTACCCAGCAGGAAC
 TTCAGGATCTCAATCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCTGATCAAAAATGGGAGT
 TATGTTAGTGCCATCACCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAAGA
 AGCAGCTAACTGTCTTAGACTTGCATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCCTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATA
 60 AAAACAAGACTCCGTACTGTGATCTTGGCTCCAACAGGGTTGTGCTGCTGAAATGGAGGAGGCCCTTAGAGGGCTTCC
 AGTGCCTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCAACCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTTAC
 TTCACGTCTACTACAGCAATTAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCCACTTACAGATCCCTCAAGT
 ATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACAG
 65 GAACCCGTGACGCATTTCCGGAAGTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAAGTCCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCA
 GGCTTTGATTGGGTGACGGAGTATTCTGAAAAACAGTTTGGTTTGTCCACGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAG
 CTTGTCTGACAAAGGCTGGAAAACGGGTACACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGGAGACAGAGTCCAGAAAACAAAACAT
 CAAGAGTGGGACTTTGTCGTGACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCAACTTTAAAGCTGACCGTGTCTAGATTCCAG

GAGATGCCTAAAGCCGGTCATACTTGGTGGCGAGAGAGTCATTCTGGCTGGACCCATGCCTGTCACACATGCCAGCGCTG
 CCCAGAGGAGGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAACTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGA
 CTGACGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGC
 5 TCTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACCTTTGT
 GGAACCTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGAATAACCTACACAGATAGAA
 GATGGTGCTTTGATGGCAGCAGCAACACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACACGGAG
 AGAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTT
 TGCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATT
 10 CCAGGAAGCCATTGACAACCTCGTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGGCGGCCCAA
 TTGCCGGAGACCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTGTCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTTCTGCTTGTATGAGG
 AACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAATTG
 AGCCAGCCAGAATTGCATGTGTCCTATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGTCTACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGAT
 15 CTCCCAGGACAACCAAATGGCCATCATCATCATGGTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCCAATGAACTCGGAT
 GGTTGGAGAGAAACAAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATGGGATTCTCAATGG
 ACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATCCTGCCTTGACATCTTTCATTACCCAGCCGTCCAACATGCAGT
 GACCACTTCATAACAACACTACTCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTGTTTGGTATGGGCAAAGGGATGC
 20 CATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACGCCCTGACCCTAATAGTGG
 CCATCATTTTGTCTGCTGGCGCACTACATGACTTGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGTGCCAGAAAGAGA
 ACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCCTGTTGTGGAGGGAATAGTGGTGACTGACATTGACACAATGACAATTGACCCCC
 AAGTGGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATGGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTCGAGGACCCTGGGG
 25 GTGGGGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCCGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAACCTC
 TCTACAGCCACCTCACTGTGTAACATTTTAGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTAATCTACACAGTAACAAGAAAC
 GCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAACCAGAT
 GTCGGCCCTGGAGTTCTACTCTACAAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTCAAG
 30 GACGGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTG
 CAGCCCTATGGAAGGTCAATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGTTCA
 AGAAGTGAAAGGATACAAAAAGGAGGCCCTGGTCAATGAAGAACCCTGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGT
 CCGTCTTAAGAGTGGGGTGGACGTCTTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCAT
 CATCTAGTCCTGAAGTGGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAAAAGACCAGG
 35 AGCCTTTTGTATAAAGTGTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAACCCCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGG
 GAGGACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCGCAACTCTACACATGAGATGTAAGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATA
 AAAAGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGCCTAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGAT
 GTGAATCTCGGCTCTGGCACGCGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTGGTAACCGCATTGA
 40 AAGGATCCGCGCTGAGAAAAGCGGAAACGTGGTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGC
 TATGATGCCGCCACACAAGGTGACGCTCTCTAATAAACGGGGTGTGACGGCTCCTGTCAAACCCCTGGGATGTGGT
 GACTGGAGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAGGAAAAAGTGGACACT
 AGGGTGCCAGACCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTGTGGAAAGAGCTAGGCAAAC
 45 ACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAAGAAGAGTTCATCAACAAGGTTCGTAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTTGAA
 GAGGAAAAAGAGTGGAAGACTGCAGTGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAGAG
 CACCACCTGAGAGGAGAGTGCCAGAGTTGTGTGTACATCAATGGGAAAAAGAGAAAAAGAAAGGGGAATTTGGA
 AAGGCCAAGGGCAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTCGAAGCCCTTGGATTCTTGAA
 50 CGAGGATCACTGGATGGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGTAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGTCCT
 AGAAGAGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGTTT
 GATCTGGAGAATGAAGCTCTAATCAACAACCAAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACA
 CATACCAAAACAAAGTGGTAAGGTCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAGACAGTTATGGACATTATTTTCAGACAAGA
 55 CCAAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTCAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTCATTCCGAATATGG
 AGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTACCAACTGGTTGCAGAGCA
 ACGGATGGGATAGGCTCAAACGAATGGCGGTGAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAACCAATTGATGATAGGTTTGCACA
 TGCCCTCAGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAAACCCTCAACTGGATGGGACAAC
 TGGGAAGAAGTTCCTTCTGCTCCCACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGTTTCCCTGCCGC
 60 CACCAAGATGAACTGATTGGCCGGGCGCGCTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCCTAGCAA
 AATCATATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTTCATCTG
 TGCCAGTTGACTGGGTTCCAACCTGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACAT
 GCTTGTGGCGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACACCACATGGAAGACAAGACCCAGTCACGAAATGGACAGA

CATTCCCTATTTGGGAAAAAGGGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACCACCTGGGCTGAGA
 ACATTA AAAACACAGTCAACATGGT GCGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCCAAGTT
 CGCTACTTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGCTGTAAGCACCAATCTTAATGTTGTCAGGCCTGCTAGTCAGCCA
 5 CAGCTTGGGGAAAAGCTGTGCAGCCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAACGC
 CATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGAGGGCGC
 AGGATGGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCCTGAACTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCAGA
 AGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAGA

SEQ ID Nº: 11

LC002520.1 ARN genómico del virus Zika, cepa: MR766-NIID, Uganda, genoma completo

AGTTGTTGATCTGTGTGAGTCAGACTGCGACAGTTCGAGTCTGAAGCGAGAGCTAACAACAGTATCAACAGGTTTAATTT
 GGATTTGGAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAGAAGAAATCCGGAGGATTCCGGATTGTCAATATGCTAAA
 15 ACGCGGAGTAGCCCGTGTAAACCCCTTGGGAGGTTTGAAGAGGTTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTCATGGACCCATCA
 GAATGGTTTTGGCGATACTAGCCTTTTGGAGTTTACAGCAATCAAGCCATCACTGGGCCTTATCAACAGATGGGGTCCG
 TGGGGAAAAAAGAGGCTATGGAAATAATAAGAAGTTCAAGAAAGATCTTGCTGCCATGTTGAGAATAATCAATGCTAG
 GAAAGAGAGGAAGAGACGTGGCGCAGACACCAGCATCGGAATCATTGGCCTCCTGCTGACTACAGCCATGGCAGCAGA
 20 GATCACTAGACGCGGGAGTGCATACTACATGTACTTGGATAGGAGCGATGCCGGGAAGGCCATTTGTTTGTACCATAT
 TGGGAGTGAACAAGTGCCACGTACAGATCATGGACCTCGGGCACATGTGTGACGCCACCATGAGTTATGAGTGCCCTATG
 CTGGATGAGGGAGTGAACAGATGATGTCGATTGCTGGTGCAACACGACATCAACTGGGTTGTGTACGGAACCTGTC
 ATCACAAAAAGGTGAGGCACGGCGATCTAGAAGAGCCGTGACGCTCCCTTCTCACTCTACAAGGAAGTTGCAAACGCG
 25 GTCGCAGACCTGGTTAGAATCAAGAGAATACACGAAGCACTTGATCAAGGTTGAAAACCTGGATATTCAGGAACCCCGGG
 TTTGCGCTAGTGGCCGTTGCCATTGCCTGGCTTTTGGGAAGCTCGACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTG
 CTGATTGCCCGGCATACAGTATCAGGTGCATTGGAGTCAGCAATAGAGACTTCGTGGAGGGCATGTCAGGTGGGACCT
 GGGTTGATGTTGTCTTGAACATGGAGGCTGCGTTACCGTGATGGCACAGGACAAGCCAACAGTTGACATAGAGTTGGT
 30 CACGACGACGGTTAGTAACATGGCCGAGGTAAGATCCTATTGCTACGAGGCATCGATATCGGACATGGCTTCGGACAGTC
 GTTGCCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAGAACATTAGTGACAGA
 GGTTGGGGAAACGGTTGTGGACTTTTGGCAAAGGGAGCTTGGTGACATGTGCCAAGTTTACGTGTTCTAAGAAGATGA
 CCGGGAAGAGCATTCAACCGGAAAAATCTGGAGTATCGGATAATGCTATCAGTGCATGGCTCCAGCATAGCGGGATGAC
 35 TGTCATGATATAGGATATGAACTGACGAAAAATAGAGCGAAAGTTCAGGTTACGCCTAATTCACCAAGAGCGGAAGCA
 ACCTTGGGAGGCTTTGGAAGCTTAGGACTTGACTGTGAACCAAGGACAGGCCTTGACTTTTCAGATCTGTATTACCTGACC
 ATGAACAATAAGCATTGGTTGGTGACAAAAGAGTGGTTTCATGACATCCATTGCCTTGGCATGCTGGGGCAGACACTGG
 AACTCCACACTGGAACAACAAAGAGGCATTGGTGAATTCAGGATGCCACGCCAAGAGGCAACCGTCGTCGTTCTG
 40 GGGAGCCAGGAAGGAGCCGTTACACCGCTCTCGCTGGAGCTCTAGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGAAAGCTG
 TTCTCTGGCCATTTGAAATGCCGCCTAAAAATGGACAAGCTTAGATTGAAGGGCGTGTCATATTCCTTGTGCACTGCGGCA
 TTCACATTACCAAGGTCCAGCTGAAACACTGCATGGAACAGTCACAGTGGAGGTGAGTATGCAGGGACAGATGGAC
 CCTGCAAGATCCCAGTCCAGATGGCGGTGGACATGCAGACCCTGACCCAGTTGGAAGGCTGATAACCGCAACCCCGTG
 45 ATTACTGAAAGCACTGAGAATCAAGATGATGTTGGAGCTTGACCCACCATTTGGGGATTCTTACATTGTCATAGGAGTT
 GGGGACAAGAAAATCACCCACCACTGGCATAGGAGTGGTAGCACCATCGGAAAGGCATTGAGGCCACTGTGAGAGGC
 GCCAAGAGAATGGCAGTCTGGGGGATACAGCCTGGGACTTCGGATCAGTCGGGGGTGTGTTCAACTCACTGGGTAAGG
 GCATTACCAAGATTTTGGAGCAGCCTTCAATCACTGTTTGGAGGAATGTCCTGGTTCTACAGATCCTCATAGGCACGC
 50 TGCTAGTGTGGTTAGGTTTGAACACAAAGAATGGATCTATCTCCCTCACATGCTTGGCCCTGGGGGGAGTGATGATCTTCC
 TCTCCACGGCTGTTTCTGCTGACGTGGGGTGTCTAGTGGACTTCTCAAAAAAGGAAACGAGATGTGGCACGGGGGATTTC
 ATCTATAATGATGTTGAAGCCTGGAGGGACCGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCCGCAGATTGGCAGCAGCAGTCAA
 GCAGGCCTGGGAAGAGGGGATCTGTGGGATCTCATCCGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGGAAATCAGTAGAAGGG
 55 GAGCTCAATGCTATCCTAGAGGAGAATGGAGTTCAACTGACAGTTGTTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAG
 GTCCACAAAGATTGCCAGTGCCTGTGAATGAGCTGCCCCATGGCTGGAAAGCCTGGGGGAAATCGTATTTTGTAGGGCG
 GCAAAGACCAACAACAGTTTGTGTCGACGGTGACACACTGAAGGAATGTCCGCTTGAGCACAGAGCATGGAATAGTTT
 TCTTGTGGAGGATCACGGGTTTGGAGTCTTCCACACCACTGTCTGGCTTAAGGTCAGAGAAGATTACTCATTAGAATGTG
 ACCCAGCCGTCATAGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGGAGGCCGCGCACAGTGATCTGGGCTATTGGATTGAAAGTGAAAA
 60 GAATGACACATGGAGGCTGAAGAGGGGCCACCTGATTGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCTCACACATTGTGG
 ACAGATGGAGTAGAAGAAAGTGATCTTATCATACCAAGTCTTTAGCTGGTCCACTCAGCCACCACAACACCAGAGAGGG
 TTACAGAACCAAGTGAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATCCGGTTTGAGGAATGTCCAGGCACCAAGGTT
 TACGTGGAGGAGACATGCGGAACTAGAGGACCATCTCTGAGATCAACTACTGCAAGTGGAAGGGTCATTGAGGAATGGT
 65 GCTGTAGGGAATGCACAATGCCCCACTATCGTTTCGAGCAAAAGACGGCTGCTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCAG

5 GAAAGAACCAGAGAGCAACTTAGTGAGGTCAATGGTGACAGCGGGGTCAACCGATCATATGGACCACTTCTCTCTTGGAG
 GTGCTTGTGATTCTACTCATGGTGAGGAGGGGTTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATCATGAGCACATCAATGG
 CAGTGCTGGTAGTCATGATCTTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCCAAGCTTGTGATCCTGATGGGTGCTACTTTCC
 CAGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCACTTGGCATTGGTAGCGGCATTTAAAGTCAGACCAGCCTTGCTGGTCTCC
 10 TTCATTTTCAGAGCCAATTGGACACCCCGTGAGAGCATGCTGCTAGCCCTGGCTTCGTGTCTTCTGCAAACCTGCGATCTCT
 GCTCTTGAAGGTGACTTGATGGTCCTCATTAATGGATTTGCTTTGGCCTGGTTGGCAATTCGAGCAATGGCCGTGCCACGC
 ACTGACAACATCGCTCTACCAATCTTGGCTGCTCTAACACCACTAGCTCGAGGCACACTGCTCGTGGCATGGAGAGCGGG
 CCTGGCTACTTGTGGAGGGATCATGCTCCTCTCCCTGAAAGGGAAAGGTAGTGTGAAGAAGAACCTGCCATTTGTCATGG
 15 CCCTGGGATTGACAGCTGTGAGGGTAGTAGACCTATTAATGTGGTAGGACTACTGTTACTCACAAGGAGTGGGAAGCG
 GAGCTGGCCCCCTAGTGAAGTTCTCACAGCCGTTGGCCTGATATGTGCACTGGCCGGAGGGTTTGCCAAGGCAGACATTG
 AGATGGCTGGACCATGGCTGCAGTAGGCTTGCTAATTGTGAGCTATGTGGTCTCGGGAAGAGTGTGGACATGTACATT
 GAAAGAGCAGGTGACATCACATGGGAAAAGGACGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCTCGGCTTGACGTGGCACTGGAT
 20 GAGAGTGGTGATTCTCTTGGTAGAGGAAGATGGTCCACCCATGAGAGAGATCATACTAAGGTGGTCTGATGGCCAT
 CTGTGGCATGAACCCAATAGCTATACCTTTTGTGCGAGGAGCGTGGTATGTGTATGTGAAGACTGGGAAAAGGAGTGGC
 GCCCTCTGGGACGTGCTGCTCCCAAAGAAGTGAAGAAAGGAGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTGTGACTCGCA
 GACTGCTAGGTTCAACACAGGTTGGAGTGGGAGTCAAGAGGGAGTCTTCCACACCATGTGGCAGTTACAAAAGG
 25 AGCCGCACTGAGGAGCGGTGAGGGAAGACTTGATCCATACTGGGGGATGTCAAGCAGGACTTGGTGTCTACTGTGG
 GCCTTGGAAGTTGGATGCAGCTTGGGATGGACTCAGCGAGGTACAGCTTTTGGCCGTACCTCCCGGAGAGAGGGCCAGA
 AACATTGAGCCCTGCCTGGAATATTCAAGACAAAGGACGCGGGACATCGGAGCAGTTGCTCTGGAATACCTGCAGGGA
 CCTCAGGATCTCCGATCTAGACAAATGTGGAAGAGTGATAGGACTCTATGGCAATGGGGTTGTGATCAAGAATGGAAG
 30 CTATGTTAGTGCTATAACCCAGGGAAAGAGGGAGGAGACTCCGTTGAATGTTTGAACCTCGATGCTGAAGAAG
 AAGCAGCTAACTGTCTTGGATCTGCATCCAGGAGCCGGAACCAAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCAT
 AAAAAAGAGACTCCGGACAGTGATCTTGGCACCACTAGGGTTGTGCTGCTGAGATGGAGGAGGCCTTGAGAGGACTT
 CCGGTGCGTTACATGACAACAGCAGTCAACGTCAACCTTCTGGGACAGAAATCGTTGATTTGATGTGCCATGCCACTTTC
 35 ACTTCACGCTTACTACAACCCATCAGAGTCCCTAATTACAATCTCTACATCATGGATGAAGCCCACTTCACAGACCCCTCAA
 GTATAGCTGCAAGAGGATATATATCAACAAGGGTTGAAATGGGCGAGGCGGCTGCCATTTTATGACTGCCACACCACCA
 GGAACCCGTGATGCGTTTCTGACTCTAACTACCAATCATGGACACAGAAGTGGAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGCTC
 AGGCTTTGATTGGGTGACAGACCATCTGGGAAAACAGTTTGGTTCTGTTCCAAGCGTGAGAAACGGAATGAAATCGCA
 40 GCCTGTCTGACAAAGGCTGGAAGCGGGTCATACAGCTCAGCAGGAAGACTTTTGAGACAGAAATTCAGAAAAACAAAA
 ATCAAGAGTGGGACTTTGTCTATAACCACTGACATCTCAGAGATGGGCGCCAACCTCAAGGCTGACCGGGTCATAGACTCT
 AGGAGATGCCTAAACCAAGTCATACTTGATGGTGAGAGAGTCATCTTGGCTGGGCCATGCCTGTACGCATGCTAGTGC
 TGCTCAGAGGAGAGGACGTATAGGCAGGAACCTAACAACCTGGAGATGAGTACATGTATGGAGGTGGGTGTGCAGA
 45 GACTGATGAAGGCCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTTCTTGACAACATCTACCTCCAGGATGGCCTCATAGCCTC
 GCTCTATCGGCCTGAGGCCGATAAGGTAGCCGCCATTGAGGGAGAGTTTAAAGCTGAGGACAGAGCAAAGGAAGACCTTC
 GTGGAATCATGAAGAGAGGAGACCTTCCCGTCTGGCTAGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACTTACACAGACAG
 AAGATGGTGCTTTGATGGCACAACCAACAACACCATAATGGAAGACAGCGTACCAGCAGAGGTGTGGACAAAGTATGGA
 50 GAGAAGAGAGTGCTCAAACCGAGATGGATGGATGCTAGGGTCTGTTAGACCATGCGGCCCTGAAGTCGTTCAAAGAAT
 TCGCCGTGGAAAAAGAGGAGCGGCTTTGGGAGTAATGGAGGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGGT
 TTCAGGAAGCCATTGACAACCTCGCCGTGCTCATGCGAGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTATAAGGCAGCGGCAGCCCA
 ACTGCCGGAGACCCTAGAGACCATTATGCTCTTAGGTTTGTGGAACAGTTTCACTGGGGATCTTCTTCTGCTTGTGCG
 55 GAATAAGGGCATCGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTAACCTTGGGGCCAGTGCATGGCTCATGTGGCTTTCGGAATTT
 GAACCAAGCCAGAAATGTCATGTGTCCTCATTGTTGTGTTTTATTACTGGTGGTGCTCATACCCGAGCCAGAGAAGCAAAGA
 TCTCCCCAAGATAACCAAGATGGCAATTATCATCATGGTGGCAGTGGGCTTCTAGGTTTGATAACTGCAAACGAACTTGG
 TGGCTGGAAAGAACAAAAATGACATAGCTCATCTAATGGGAAGGAGAGAAGAAGGAGCAACCATGGGATTCTCAATG
 60 GACATTGATCTGCGGCCAGCCTCCGCCTGGGCTATCTATGCCGCATTGACAACTCTCATACCCCAAGCTGTCCAACATGCG
 GTAACCACTTCATACAACAACACTACTCCTTAATGGCGATGGCCACACAAGCTGGAGTGCTGTTTGGCATGGGCAAAGGGAT
 GCCATTTTATGCATGGGACCTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATGGGTTGCTATTACAAATTAACACCCCTGACTCTGATAGT
 AGCTATCATTCTGCTTGTGGCGCACTACATGTACTTGATCCAGGCCTACAAGCGGCAGCAGCGCGTGTGCCAGAAAA
 65 GGACAGCAGCTGGCATCATGAAGAATCCCGTTGTGGATGGAATAGTGGTAACTGACATTGACACAATGACAATAGACCC
 CCAGGTGGAGAAGAAGATGGGACAAGTGTACTCATAGCAGTAGCCATCTCAGTGCTGTGCTGCTGCGGACCCGCTGG
 GGATGGGGGGAGGCTGGAGCTCTGATCACAGCAGCGACCTCCACCTTGTGGGAAGGCTCTCCAACAAATACTGGAACCT
 CCTCTACAGCCACCTCACTGTGCAACATCTTCAAGGAAGCTATCTGGCAGGAGCTTCCCTTATCTATACAGTGACGAGAA
 ACGCTGGCCTGGTTAAGAGACGTGGAGGTGGGACGGGAGAGACTCTGGGAGAGAAGTGGAAAGCTCGTCTGAATCAGA
 TGTGCGCCCTGGAGTTCTACTCTTATAAAAAAGTCAGGTATCACTGAAGTGTGTAGAGAGGAGGCTCGCCGTGCCCTCAAG

5 GATGGAGTGGCCACAGGAGGACATGCCGTATCCCGGGGAAGTGCAAAGCTCAGATGGTTGGTGGAGAGAGGATATCTG
 CAGCCCTATGGGAAGGTTGTTGACCTCGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGCTATTATGCCGCCACCATCCGCAAAGTGC
 AGGAGGTGAGAGGATACACAAAGGGAGGTCCCGGTCATGAAGAACCCATGCTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAG
 TTCGTCTCAAGAGTGGAGTGGACGCTTCCACATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACTCTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCA
 10 TCATCTAGTCTGAAGTGGAGAGACACGAACACTCAGAGTGCTCTCTATGGTGGGGGACTGGCTTGAAAAAAGACCAG
 GGGCCTTCTGTATAAAGGTGCTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAAACCATGGAGCGACTGCAACGTAGGCATGG
 GGGAGGATTAGTCAGAGTGCCATTGTCTCGCAACTCCACACATGAGATGTACTGGGTCTCTGGGGCAAAGAGCAACATCA
 TAAAAAGTGTGTCCACCACAAGTCAGCTCCTCTGGGACGCATGGATGGCCCCAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGA
 15 TGTGAACCTCGGCTCGGGTACACGAGCTGTGGCAAGCTGTGCTGAGGCTCCTAACATGAAAATCATCGGCAGGCGCATTG
 AGAGAATCCGCAATGAACATGCAGAAACATGGTTTCTTGATGAAAACCAACCATACAGGACATGGGCCTACCATGGGAGC
 TACGAAGCCCCACGCAAGGATCAGCGTCTTCCCTCGTGAACGGGGTTGTTAGACTCCTGTCAAAGCCTTGGGACGTGGT
 GACTGGAGTTACAGGAATAGCCATGACTGACACCACACCATACGGCCAAACAAAGAGTCTTCAAAGAAAAAGTGGACACC
 20 AGGGTGCCAGATCCCAAGAAGGCACTCGCCAGGTAATGAACATAGTCTTCTTCTGGCTGTGGAAGGAGCTGGGGAAC
 GCAAGCGGCCACGCTCTGCACCAAGAAGAGTTTATCAACAAGGTGCGCAGCAATGCAGCACTGGGAGCAATATTTGA
 AGAGGAAAAAGAATGGAAGACGGCTGTGGAAGCTGTGAATGATCCAAGGTTTTGGGCCCTAGTGGATAGGGAGAGAGA
 ACACCACCTGAGAGGAGAGTGTACAGCTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGCAAGGAGAGTTTCGG
 25 GAAAGCAAAAGGTAGCCGCGCCATCTGGTACATGTGTTGGGAGCCAGATTCTTGGAGTTTGAAGCCCTTGGATTCTTGA
 ACGAGGACCATTGGATGGGAAGAGAAAACTCAGGAGGTGGAGTCGAAGGGTTAGGATTGCAAAGACTTGGATACATTC
 TAGAAGAAATGAATCGGGCACCAGGAGGAAAGATGTACGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATTAGTAAGTT
 TGATCTGGAGAATGAAGCTCTGATTACCAACCAATGGAGGAAGGGACAGAACTCTGGCGTTGGCCGTGATTAAATAC
 30 ACATACCAAAACAAAGTGGTGAAGGTTCTCAGACCAGCTGAAGGAGGAAAAACAGTTATGGACATCATTTCAAGACAAG
 ACCAGAGAGGGAGTGGACAAGTTGCACTTATGCTCTCAACACATTACCAACTTGGTGGTGCAGCTTATCCGGAACATG
 GAAGCTGAGGAAGTGTAGAGATGCAAGACTTATGGTTGTTGAGGAAGCCAGAGAAAGTGACCAGATGGTTGCAGAGC
 AATGGATGGGATAGACTCAAACGAATGGCGGTCACTGGAGATGACTGCGTTGTGAAGCCAATCGATGATAGGTTTGCAC
 35 ATGCCCTCAGGTTCTTGAATGACATGGGAAAAGTTAGGAAAGACACAGGAGTGGAAACCTCGACTGGATGGAGCAA
 TTGGGAAGAAGTCCCGTTCTGCTCCACCACTTCAACAAGCTGTACCTCAAGGATGGGAGATCCATTGTGGTCCCTTGCCG
 CCACCAAGATGAACTGATTGGCCGAGCTCGCGTCTCACCAGGGGCAGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCCTGTCTTGCA
 AAATCATATGCGCAGATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGAGACCTTCGACTGATGGCTAATGCCATTTGCTCGGT
 40 GTGCCAGTTGACTGGGTACCACTGGGAGAACCACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAGGACA
 TGCTCATGGTGTGGAATAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCATATGGAGGACAAGACTCCTGTAACAAAATGGACAGA
 CATTCCCTATCTAGGAAAAAGGGAGGACTTATGGTGTGGATCCCTTATAGGGCACAGACCCCGCACCCTTGGGTGAAA
 ACATCAAAGACACAGTCAACATGGTGGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTATCTATCCACCCAAGTC
 45 CGCTACTTGGGTGAGGAAGGGTCCACACCCGGAGTGTGTAAGCACCAATTTAGTGTTGTACAGGCCTGCTAGTCAGCCA
 CAGTTTGGGAAAAGCTGTGCAGCCTGTAACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCTCATAGTCAGGCCGAGAACGC
 CATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGAAGCGC
 AGGATGGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCCTGAACTGGAGACTAGCTGTGAATCTCCAGC
 AGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAGACCCCCGAAAACGCAAAACAGCATATTGACGCTGGGAAAGACCAGAGACTCCA
 TGAGTTTCCACCACGCTGGCCGCCAGGCACAGATCGCCGAACAGCGGCGCGGTGTGGGAAATCCATGGTTTCT

SEQ ID N°: 12

AY632535.2 NC_012532.1 Cepa del virus del Zika MR 766. Uganda, genoma completo

50 AGTTGTTGATCTGTGTGAGTCAGACTGCGACAGTTTCAGTCTGAAGCGAGAGCTAACAACAGTATCAACAGGTTTAATTT
 GGATTTGGAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCCAAAGAAGAAATCCGAGGATCCGGATTGTCAATATGCTAAA
 ACGCGGAGTAGCCCGTGTAAACCCCTTGGGAGGTTTGAAGAGGTTGCCAGCCGACTTCTGCTGGGTGATGGACCCATCA
 55 GAATGGTTTTGGCGATACTAGCCTTTTTGAGATTTACAGCAATCAAGCCATCACTGGGCCTTATCAACAGATGGGGTTCCG
 TGGGGAAAAAAGAGGCTATGGAAATAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTTGTGCTGATGTTGAGAATAATCAATGCTAG
 GAAAGAGAGGAAGAGACGTGGCGCAGACACCAGCATCGGAATCATTGGCCTCCTGCTGACTACAGCCATGGCAGCAGA
 GATCACTAGACGCGGAGTGCATACTACATGTACTTGGATAGGAGCGATGCCGGGAAGGCCATTTCTGTTGCTACCACAT
 60 TGGGAGTGAACAAGTGCCACGTACAGATCATGGACCTCGGGCACATGTGTGACGCCACCATGAGTTATGAGTGCCCTATG
 CTGGATGAGGGAGTGGAAACCAGATGATGTCGATTGCTGGTGAACACGACATCAACTTGGGTTGTGTACGGAACCTGTC
 ATCACAACAAAAGGTGAGGCACGGCGATCTAGAAGAGCCGTGACGCTCCCTTCTCACTCTACAAGGAAGTTGCAAACGCG
 GTCGCAGACCTGGTTAGAATCAAGAGAATACACGAAGCACTTGATCAAGGTTGAAAACCTGGATATTCAGGAACCCCGGG
 65 TTTGCGCTAGTGGCCGTTGCCATTGCCTGGCTTTTGGGAAGCTCGACGAGCCAAAAAGTCATATACTTGGTCATGATACTG
 CTGATTGCCCGGCATACAGTATCAGGTGCATTGGAGTCAGCAATAGAGACTTCGTGGAGGGCATGTCAGGTGGGACCT

GGGTTGATGTTGTCTTGGAAACATGGAGGCTGCGTTACCGTGATGGCACAGGACAAGCCAACAGTCGACATAGAGTTGGT
 CACGACGACGGTTAGTAACATGGCCGAGGTAAGATCCTATTGCTACGAGGCATCGATATCGGACATGGCTTCGGACAGTC
 GTTGCCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAAAGAACATTAGTGACAGA
 5 GGTGGGGAAACGGTTGTGGACTTTTTGGCAAAGGGAGCTTGGTGACATGTGCCAAGTTTACGTGTTCTAAGAAGATGA
 CCGGGAAGAGCATTCAACCGGAAAATCTGGAGTATCGGATAATGCTATCAGTGCATGGCTCCAGCATAGCGGGATGAT
 TGGATATGAACTGACGAAGATAGAGCGAAAGTCGAGGTTACGCCTAATTCACCAAGAGCGGAAGCAACCTTGGGAGGC
 TTTGGAAGCTTAGGACTTGACTGTGAACCAAGGACAGGCCCTTGACTTTTCAGATCTGTATTACCTGACCATGAACAATAAG
 CATTGGTTGGTGACAAAGAGTGGTTTCATGACATCCCATTGCCTTGGCATGCTGGGGCAGACACCGGAACTCCACACTG
 10 GAACAACAAAGAGGCATTGGTAGAATTCAAGGATGCCACGCCAAGAGGCAAACCGTCGTCGTTCTGGGGAGCCAGGAA
 GGAGCCGTTTACACGGCTCTCGCTGGAGCTCTAGAGGCTGAGATGGATGGTGCAAAGGGAAAGGCTGTTCTCTGGCCATT
 TGAAATGCCGCTAAAAATGGACAAGCTTAGATTGAAGGGCGTGTATTCCTTGTGCACTGCGGCATTACATTACCA
 AGGTCCAGCTGAAACACTGCATGGAACAGTCACAGTGGAGGTGCAGTATGCAGGGACAGATGGACCCTGCAAGATCCC
 15 AGTCCAGATGGCGGTGGACATGCAGACCCTGACCCAGTTGGAAGGCTGATAACCGCAACCCCGTGATTACTGAAAGC
 ACTGAGAACTCAAAGATGATGTTGGAGCTTGACCCACCTTTGGGGATTCTTACATTGTCATAGGAGTTGGGGACAAGAA
 AATCACCCACCACTGGCATAGGAGTGGTAGCACCATCGGAAAGGCATTTGAGGCCACTGTGAGAGGCGCCAAGAGAATG
 GCAGTCTGGGGGATACAGCCTGGGACTTCGGATCAGTCGGGGGTGTGTTCAACTCACTGGGTAAGGGCATTACACAGA
 20 TTTTGGAGCAGCCTTCAAATCACTGTTTGGAGGAATGTCTGGTTCTCAGATCCTCATAGGCACGCTGCTAGTGTGGT
 TAGGTTTGAACACAAAGAATGGATCTATCTCCCTCACATGCTTGGCCCTGGGGGAGTGATGATCTTCTCTCCACGGCTG
 TTTCTGCTGACGTGGGGTGCTCAGTGGACTTCTAAAAAAGGAAACGAGATGTGGCACGGGGGATTATCTATAATGAT
 GTTGAAGCCTGGAGGGACCGGTACAAGTACCATCTGACTCCCCCGCAGATTGGCAGCAGCAGTCAAGCAGGCCTGGG
 25 AAGAGGGGATCTGTGGGATCTCATCGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTGAAATCAGTAGAAGGGGAGCTCAATGC
 TATCTAGAGGAGAATGGAGTTCAACTGACAGTTGTTGTGGGATCTGTAAAAAACCCCATGTGGAGAGGTCCACAAAGAT
 TGCCAGTGCCTGTGAATGAGCTGCCCCATGGCTGGAAAGCCTGGGGGAAATCGTATTTTGTAGGGCGGCAAAGACCAA
 CAACAGTTTTGTTGTCGACGGTGACACACTGAAGGAATGTCGCTTGAGCACAGAGCATGGAATAGTTTTCTTGTGGAGG
 ATCAGGGTTTGGAGTCTTCCACACCAAGTGTCTGGCTTAAGGTGAGAGAAGATTACTCATTAGAATGTGACCCAGCCGTCA
 30 TAGGAACAGCTGTTAAGGGAAGGGAGGCCGCGCACAGTGTCTGGGCTATTGGATTGAAAGTGAAAAGAATGACACAT
 GGAGGCTGAAGAGGGGCCACCTGATTGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAAAGTCTCACACATTGTGGACAGATGGAGT
 AGAAGAAAGTGATCTTATCATACCAAGTCTTTAGCTGGTCCACTCAGCCACCACAACACCAGAGAGGGTTACAGAACCC
 AAGTGAAAGGGCCATGGCAGAGTGAAGAGCTTGAATCCGGTTTGAGGAATGTCCAGGCACCAAGGTTTACGTGGAGG
 35 AGACATGCGGAAC TAGAGGACCATCTCTGAGATCAACTACTGCAAGTGGAAGGGTCATTGAGGAATGGTGCTGTAGGGA
 ATGCACAATGCCCCACTATCGTTTCGAGCAAAAGACGGCTGCTGGTATGGAATGGAGATAAGGCCCAGGAAAGAACCA
 GAGAGCAACTTAGTGAGGTCAATGGTGACAGCGGGTCAACCGATCATATGGACCACTTCTCTTGGAGTGCTTGTGAT
 TCTACTCATGGTGAGGAGGGGTTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATCATGAGCACATCAATGGCAGTGCTGGTA
 40 GTCATGATCTTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCCAGCTTGTGATCCTGATGGGTGCTACTTTCGCAGAAATGAA
 CACTGGAGGAGATGTAGCTCACTTGGCATTGGTAGCGGCATTTAAAGTCAGACCAGCCTTGCTGGTCTCCTTCATTTTCAG
 AGCCAATTGGACACCCCGTGAGAGCATGCTGCTAGCCCTGGCTTCGTGTCTTCTGCAAACTGCGATCTCTGCTCTTGAAGG
 TGACTTGATGGTCTCATTAAATGGATTGCTTTGGCCTGGTTGGCAATTCGAGCAATGGCCGTGCCACGCACTGACAACAT
 45 CGCTCTACCAATCTTGGCTGCTCTAACACCACTAGCTCGAGGCACACTGCTCGTGGCATGGAGAGCGGGCTGGCTACTT
 GTGGAGGGATCATGCTCTCTCCCTGAAAGGGAAAGGTAGTGTGAAGAAGAACCTGCCATTTGTATGGCCCTGGGATT
 GACAGCTGTGAGGGTAGTAGACCCTATTAATGTGGTAGGACTACTGTTACTACAAGGAGTGGGAAGCGGAGCTGGCCC
 CCTAGTGAAGTTCTCACAGCCGTTGGCCTGATATGTGCACTGGCCGGAGGGTTTGCCAAGGCAGACATTGAGATGGCTG
 50 GACCCATGGCTGCAGTAGGCTTGCTAATTGTGAGCTATGTGGTCTCGGGAAAGAGTGTGGACATGTACATTGAAAGAGCA
 GGTGACATCACATGGGAAAAGGACGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCTCGGCTTGACGTGGCACTGGATGAGAGTGGT
 GACTTCTCCTTGGTAGAGGAAGATGGTCCACCCATGAGAGAGATCATACTCAAGGTGGTCTGATGGCCATCTGTGGCAT
 GAACCCAATAGCTATACCTTTTGTGTCAGGAGCGTGGTATGTGTATGTGAAGACTGGGAAAAGGAGTGGCGCCCTCTGG
 GACGTGCTGCTCCCAAAGAAGTGAAGAAAGGAGAGACCACAGATGGAGTGTACAGAGTGATGACTCGCAGACTGCTA
 55 GGTTCACACAGGTTGGAGTGGGAGTCATGCAAGAGGGAGTCTTCCACACCATGTGGCACGTTACAAAAGGAGCCGCAC
 TGAGGAGCGGTGAGGGAAGACTTGATCCATACTGGGGGGATGTCAAGCAGGACTTGGTGTCTACTGTGGGCCCTTGGA
 GTTGGATGCAGCTTGGGATGGACTCAGCGAGGTACAGCTTTTGGCCGTACCTCCCGGAGAGAGGGGCCAGAAACATTGAG
 ACCCTGCCTGGAATATTCAAGACAAAGGACGGGGACATCGGAGCAGTTGCTCTGGACTACCTGCAAGGACCTCAGGAT
 60 CTCCGATCTAGACAAATGTGGAAGAGTGATAGGACTCTATGGCAATGGGGTTGTGATCAAGAATGGAAGCTATGTTAGT
 GCTATAACCCAGGGAAAGAGGGAGGAGGAGACTCCGGTTGAATGTTTCGAACCCTCGATGCTGAAGAAGAAGCAGCTA
 ACTGTCTTGGATCTGCATCCAGGAGCCGGAAAAACAGGAGAGTTCTTCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATAAAAAAGAG
 ACTCCGACAGTGATCTTGGCACCAACTAGGGTTGTCGCTGCTGAGATGGAGGAGGCCTTGAAGGACTTCCGGTGCCT

65

TACATGACAACAGCAGTCAACGTCACCCATTCTGGGACAGAAATCGTTGATTTGATGTGCCATGCCACTTTCAC TTCACGC
 TTA CTACAACCCATCAGAGTCCCTAATTACAATCTCAACATCATGGATGAAGCCCACTTCACAGACCCCTCAAGTATAGCTG
 CAAGAGGATACATATCAACAAGGGTTGAAATGGGCGAGGCGGCTGCCATTTTTATGACTGCCACACCACAGGAACCCGT
 5 GATGCGITTCCTGACTCTAACTACCAATCATGGACACAGAAGTGGAAGTCCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCAGGCTTTGA
 TTGGGTGACAGACCATTCTGGGAAAACAGTTTGGTTCGTTCCAAGCGTGAGAAACGGAAATGAAATCGCAGCCTGTCTGA
 CAAAGGCTGGAAAGCGGGTCATACAGCTCAGCAGGAAGACTTTTGAGACAGAATTCAGAAAACAAAAAATCAAGAGTG
 GGACTTTGTCATAACAACTGACATCTCAGAGATGGGCGCCAACTTCAAGGCTGACCGGGTCATAGACTCTAGGAGATGCC
 10 TAAAACCACTCATACTTGATGGTGAGAGAGTCATCTTGGCTGGGCCCATGCCTGTCACGCATGCTAGTGCTGCTCAGAGG
 AGAGGACGTATAGGCAGGAACCCTAACAAACCTGGAGATGAGTACATGTATGGAGGTGGGTGTGCAGAGACTGATGAA
 GGCCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTTCTTGACAACATCTACCTCCAGGATGGCCTCATAGCCTCGCTCTATCGG
 CCTGAGG6CCGATAAGGTAGCCGCCATTGAGGGAGAGTTAAGCTGAGGACAGAGCAAAGGAAGACCTTCGTGGAACCTC
 ATGAAGAGAGGAGACCTTCCCGTCTGGCTAGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACTTACACAGACAGAAGATGGTG
 15 CTTTGATGGCACAACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTACCAGCAGAGGTTTGGACAAAGTATGGAGAGAAGAGA
 GTGCTCAAACCGAGATGGATGGATGCTAGGGTCTGTTAGACCATGCGGCCCTGAAGTCGTTCAAAGAATTCGCCGCTGG
 AAAAAGAGGAGCGGCTTTGGGAGTAATGGAGGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGGTTTCAGGAAGC
 CATTGACAACCTCGCCGTGCTCATGCGAGCAGAGACTGGAAGCAGGCCCTTATAAGGCAGCGGCAGCCCAACTGCCGGAG
 20 ACCCTAGAGACCATTATGCTCTTAGGTTTGCTGGGAACAGTTTCACTGGGGATCTTCTCGTCTTGATGCGGAATAAGGGC
 ATCGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTAACCTTGGGGCCAGTGCATGGCTCATGTGGCTTTCGGAATTAAGCCAGCCA
 GAATTGCATGTGTCTCATTGTTGTGTTTTATTACTGGTGGTGCTCATACCCGAGCCAGAGAAGCAAAGATCTCCCAAG
 ATAACCATGAGCAATTATCATCATGGTGGCAGTGGGCTTCTAGGTTTGATAACTGCAAACGAACCTTGGATGGCTGGAA
 25 AGAACAAAAATGACATAGCTCATCTAATGGGAAGGAGAGAAGGAAGGAGCAACCATGGGATTCTAATGGACATTGATC
 TGCGGCCAGCCTCCGCTGGGCTATCTATGCCGCATTGACAACCTCTCATCACCCAGCTGTCCAACATGCGGTAACCACTT
 CATAACAACACTACTCCTAATGGCGATGGCCACACAAGCTGGAGTGCTGTTGGCATGGGCAAAGGGATGCCATTTATG
 CATGGGGACCTTGGAGTCCCGCTGCTAATGATGGGTTGCTATTCACAATTAACACCCCTGACTCTGATAGTAGCTATCATT
 30 CTGCTTGTTGGCGCACTACATGTACTTGATCCAGGCCTACAAGCGGCAGCAGCGCTGCTGCCAGAAAAGGACAGCAG
 CTGGCATCATGAAGAATCCCGTTGTGGATGGAATAGTGGTAAGTACATTGACACAATGACAATAGACCCCAAGTGGA
 GAAGAAGATGGGACAAGTGTTACTCATAGCAGTAGCCATCTCCAGTGCTGTGCTGCTGCGGACCGCCTGGGGATGGGGG
 GAGGCTGGAGCTCTGATCAGCAGCGACCTCCACCTTGTGGGAAGGCTCTCCAAACAATACTGGAACCTCTCTACAGC
 CACCTCACTGTGCAACATCTTCAGAGGAAGCTATCTGGCAGGAGCTTCCCTTATCTATACAGTGACGAGAAACGCTGGCCT
 35 GGTAAAGAGACGTGGAGGTGGGACGGGAGAGACTCTGGGAGAGAAGTGGAAGCTCGTCTGAATCAGATGTGGGCCCT
 GGAGTTCTACTCTTATAAAAAGTCAGGTATCACTGAAGTGTTAGAGAGGAGGCTCGCCGTGCCCTCAAGGATGGAGTG
 GCCACAGGAGGACATGCCGTATCCCGGGGAAGTGCAAAGATCAGATGGTTGGAGGAGAGAGGATATCTGCAGCCCTAT
 GGGAAAGTTGTTGACCTCGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGCTATTATGCCGCCACCATCCGCAAAGTGACAGGAGGTG
 40 AGAGGATACACAAAGGGAGGTCCCGGTATGAAGAACCATGCTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGTTCTGTCTCA
 AGAGTGAGTGAGCTCTTCCACATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACTCTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATCTAGT
 CCTGAAGTGGAAGAGACACGAACACTCAGAGTGCTCTATGGTGGGGGACTGGCTTGAAAAAAGACCAGGGGCTTCT
 GTATAAAGGTGCTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAAACCATGGAGCGACTGCAACGTAGGCATGGGGGAGGATT
 45 AGTCAGAGTGCCATTGTGTGCAACTCCACACATGAGATGTAAGGTTCTGTTGGGCAAAGAGCAACATCATAAAAAGTG
 TGTCCACCACAAGTCAGCTCCTCTGGGACGCATGGATGGCCCCAGGAGGCCAGTGAAATATGAGGAGGATGTGAACCT
 CGGCTCGGGTACACGAGCTGTGGCAAGCTGTGCTGAGGCTCCTAACATGAAAATCATCGGCAGGCGCATTGAGAGAATC
 CGCAATGAACATGCAGAAACATGGTTTCTTGATGAAAACCAACCCATACAGGACATGGGCCCTACCATGGGAGCTACGAAGC
 50 CCCCACGCAAGGATCAGCGTCTTCCCTCGTGAACGGGGTTGTTAGACTCCTGTCAAAGCCTTGGGACGTGGTGACTGGAG
 TTACAGGAATAGCCATGACTGACACCACACCATACGGCCAAACAAAGAGTCTTCAAAGAAAAAGTGGAACACCAGGGTGCC
 AGATCCCCAAGAAGGCACTCGCCAGGTAATGAACATAGTCTTCTTGCTGTGGAAGGAGCTGGGGAAACGCAAGCGG
 CCACGCTGTGCACCAAAGAAGAGTTTATCAACAAGGTGCGCAGCAATGCAGCACTGGGAGCAATATTTGAAGAGGAAA
 AAGAATGGAAGACGGCTGTGGAAGCTGTGAATGATCCAAGGTTTTGGGCCCTAGTGATAGGGAGAGAGAACACCACC
 55 TGAGAGGAGAGTGTACAGCTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAGAAGCAAGGAGAGTTGGGAAAGCA
 AAAGGTAGCCGCGCCATCTGGTACATGTGGTTGGGAGCCAGATTCTTGAGTTTGAAGCCCTTGGATTCTGAACGAGGA
 CCATTGGATGGGAAGAGAAAACCTCAGGAGGTGGAGTGAAGGGTTAGGATTGCAAAGACTTGGATACATTCTAGAAGA
 AATGAATCGGGCACCAGGAGGAAAGATGTACGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATTAGTAAGTTTGATCTG
 60 GAGAATGAAGCTCTGATTACCAACCAATGGAGGAAGGGCACAGAAGCTCTGGCGTTGGCCGTGATTAAATACACATACC
 AAAACAAAGTGGTGAAGGTTCTCAGACCAGCTGAAGGAGGAAAAACAGTTATGGACATCATTTCAAGACAAGACCAGAG
 AGGGAGTGGACAAGTTGCACTTATGCTCTCAACACATTACCAACTTGGTGGTGACGCTTATCCGGAACATGGAAGCTG
 AGGAAGTGTTAGAGATGCAAGACTTATGGTTGTTGAGGAAGCCAGAGAAAGTGACCAGATGGTTGCAGAGCAATGGAT

GGGATAGACTCAAACGAATGGCGGTCACTGGAGATGACTGCGTTGTGAAGCCAATCGATGATAGGTTTGACATGCCCT
 CAGGTTCTTGAATGACATGGGAAAAGTTAGGAAAAGACACACAGGAGTGGAAACCCTCGACTGGATGGAGCAATTGGGA
 AGAAGTCCCGTTCTGCTCCACCACTTCAACAAGCTGTACCTCAAGGATGGGAGATCCATTGTGGTCCCTTGCCGCCACCA
 5 AGATGAACTGATTGGCCGAGCTCGCGTCTCACCAGGGGAGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCCTGTCTTGCAAAATCA
 TATGCGCAGATGTGGCAGCTCCTTTATTTCCACAGAAGAGACCTTCGACTGATGGCTAATGCCATTTGCTCGGCTGTGCCA
 GTTGAAGTGGGTACCAACTGGGAGAACCACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAATGGATGACCACTGAGGACATGCTCA
 TGGTGTGGAATAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCATATGGAGGACAAGACTCCTGTAACAAAATGGACAGACATTCC
 10 CTATCTAGGAAAAAGGGAGGACTTATGGTGTGGATCCCTTATAGGGCACAGACCCCGCACCCTTGGGCTGAAAACATCA
 AAGACACAGTCAACATGGTGGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTATCTATCCACCCAAGTCCGCTAC
 TTGGGTGAGGAAGGGTCCACACCCGGAGTGTGTAGCACCAATTTTGTGTTGTAGGCTGCTAGTCAGCCACAGTTT
 GGGGAAAGCTGTGCAGCCTGTAACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCTCATAGTCAGGCCGAGAACGCCATGG
 CACGGAAGAAGCCATGCTGCTGTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGAAAGCGCAGGAT
 15 GGGAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCTGAACTGGAGACTAGCTGTGAATCTCAGCAGAGG
 GACTAGTGGTTAGAGGAGACCCCCGGAAAACGCAAAACAGCATATTGACGTGGGAAAGACCAGAGACTCCATGAGTTT
 CCACCACGCTGGCCGCCAGGCACAGATCGCCGAACCTCGGCGGCCGGTGTGGGAAATCCATGGTTTCT

SEQ ID N°: 13

KJ776791.1, Cepa del virus del Zika H/PF/2013 gen de poliproteína, cds completo

AGTATCAACAGTTTTATTTGGATTGGAAACGAGAGTTTCTGGTCATGAAAAACCCAAAAAGAAATCCGGAGGATTC
 CGGATTGTCAATATGCTAAACCGCGAGTAGCCCCGTGTAGCCCCCTTGGGGGCTTGAAGAGGCTGCCAGCCGACTTCT
 25 GCTGGGTATGGGCCATCAGGATGGTCTTGGCGATTCTAGCCTTTTGGAGATTACCGCAATCAAGCCATCACTGGGTCT
 CATCAATAGATGGGGTTCACTGGGGAAAAAGAGGCTATGAAATAATAAAGAAGTTCAAGAAAGATCTGGCTGCCATG
 CTGAGAATAATCAATGCTAGGAAGGAGAAGAAGAGACGAGGCGCAGATACTAGTGTGGAATTGTTGCCTCCTGCTGA
 CCACAGCTATGGCAGCGGAGGTCACTAGACGTGGGAGTGCATACTATATGTACTTGGACAGAAACGACGCTGGGGAGGC
 CATATCTTTTCAACCACATTGGGGATGAATAAGTGTATATACAGATCATGGATCTTGGACACATGTGTGATGCCACCAT
 30 GAGCTATGAATGCCCTATGCTGGATGAGGGGGTGAACAGATGACGTCGATTGTTGGTGCAACACGACGTCAACTTGG
 GTTGTGTACGGAACCTGCCATCAGAAAAAGGTGAAGCACGGAGATCTAGAAGAGCTGTGACGCTCCCTCCATTCCAC
 TAGGAAGCTGCAACGCGGTGCAAACTGGTTGGAATCAAGAGAATACACAAAGCACTTGATTAGAGTCGAAAATTGG
 ATATTCAGGAACCTGGCTTCGCGTTAGCAGCAGCTGCCATCGCTTGGCTTTTGGGAAGCTCAACGAGCCAAAAAGTCAT
 35 ATACTTGGTCATGATACTGCTGATTGCCCCGGCATAACAGCATCAGGTGCATAGGAGTCAGCAATAGGGACTTTGTGGAAG
 GTATGTCAGGTGGGACTTGGGTTGATGTTGTCTTGGAAATGGAGGTTGTGTACCCGTAATGGCACAGGACAAACCGACT
 GTCGACATAGAGCTGGTTACAACAACAGTCAGCAACATGGCGGAGGTAAGATCCTACTGCTATGAGGCATCAATATCGG
 ACATGGCTTCGGACAGCCGCTGCCAACACAAGGTGAAGCCTACCTTGACAAGCAATCAGACACTCAATATGTCTGCAAA
 40 AGAACGTTAGTGACAGAGGCTGGGGAAATGGATGTGGACTTTTGGCAAAGGGAGCCTGGTGACATGCGCTAAGTTTG
 CATGCTCCAAGAAAATGACCGGAAGAGCATCCAGCCAGAGAATCTGGAGTACCGGATAATGCTGTCAAGTTATGGCTCC
 CAGCACAGTGGGATGATCGTTAATGACACAGGACATGAACTGATGAGAATAGAGCGAAGGTTGAGATAACGCCCAATT
 CACCAAGAGCCGAAGCCACCTGGGGGGTTTTGGAAGCCTAGGACTTGATTGTGAACCGAGGACAGGCCTTGACTTTTCA
 45 GATTTGTATTACTTGAATGAATAACAAGCACTGGTTGGTTCAACAGGAGTGGTTCCACGACATTCCATTACCTTGGCAC
 GCTGGGGCAGACACCGGAACCTCCACTGGAACAACAAAGAAGCACTGGTAGAGTTCAAGGACGCACATGCCAAAAGG
 CAACTGTCGTGGTCTAGGGAGTCAAGAAGGAGCAGTTACACGGCCCTTGTGAGGCTCTGGAGGCTGAGATGGATG
 GTGCAAAGGGAAGGCTGCTCTGGCCACTTGAAATGTGCGCTGAAAATGGATAAACTTAGATTGAAGGGCGTGTACATC
 50 TCCTTGTGTACCGCAGCGTTACATTACCAAGATCCCGGCTGAAACACTGCACGGGACAGTCACAGTGGAGGTACAGTA
 CGCAGGGACAGATGGACCTTGCAAGGTTCCAGCTCAGATGGCGGTGGACATGCAAACTTGACCCAGTTGGGAGGTTG
 ATAACCGCTAACCCGTAATCACTGAAAGCACTGAGAACTTAAGATGATGCTGGAACCTTGATCCACCATTTGGGGACTCT
 TACATTGTATAGGAGTCGGGGAGAAGAAGATCACCCACCACTGGCACAGGAGTGGCAGCACCATTGGAAAAGCATTTG
 55 AAGCCACTGTGAGAGGTGCCAAGAGAATGGCAGTCTTGGGAGACACAGCCTGGGACTTTGGATCAGTTGGAGGCGCTCT
 CAACTCATTGGGCAAGGGCATCCATCAAAATTTTGGAGCAGCTTCAAATCATTGTTTGGAGGAATGCTCTGGTTCTACA
 AATTCTCATTGGAACGTTGCTGATGTGGTTGGGTCTGAACACAAAGAATGGATCTATTTCCCTTATGTGCTTGGCCTTAGG
 GGGAGTGTGATCTTCTATCCACAGCTGTCTGCTGATGTGGGGTGTCTCGGTGGACTTCTCAAAGAAGGAGACGAGAT
 GCGGTACAGGGGTGTTCTGCTATAACGACGTTGAAGCCTGGAGGGACAGGTACAAGTACCATCCTGACTCCCCCGTAGA
 60 TTGGCAGCAGCAGTCAAGCAAGCCTGGGAAGATGGTATCTGTGGGATCTCCTCTGTTTCAAGAATGGAAAACATCATGTG
 GAGATCAGTAGAAGGGGAGCTCAACGCAATCCTGGAAGAGAATGGAGTTCAACTGACGGTCTGTTGGGGATCTGTAAAA
 AACCCCATGTGGAGAGGTCCACAGAGATTGCCCGTGCCTGTGAACGAGCTGCCCCACGGCTGGAAGGCTTGGGGGAAAT
 CGTACTTCGTGAGAGCAGCAAGACAAATAACAGCTTTGTCTGGATGGTGACACACTGAAGGAATGCCCACTCAAACAT

AGAGCATGGAACAGCTTTCTTGTGGAGGATCATGGGTTCTGGGGTATTTCACTAGTGTCTGGCTCAAGGTTAGAGAAGA
 TTATTCATTAGAGTGTGATCCAGCCGTTATTGGAACAGCTGTTAAGGGAAAGGAGGCTGTACACAGTGTCTAGGCTACT
 GGATTGAGAGTGAGAAGAATGACACATGGAGGCTGAAGAGGGCCCATCTGATCGAGATGAAAACATGTGAATGGCCAA
 5 AGTCCACACATTGTGGACAGATGGAATAGAAGAGAGTGTCTGATCATACCCAAGTCTTTAGCTGGGCCACTCAGCCAT
 CACAATACCAGAGAGGGGCTACAGGACCCAAATGAAAGGGCCATGGCACAGTGAAGAGCTTGAAATTGGTTTGAGGAAT
 GCCCAGGCACTAAGGTCCACGTGGAGGAAACATGTGGAACAAGAGGACCATCTCTGAGATCAACCACTGCAAGCGGAAG
 GGTGATCGAGGAATGGTGCTGCAGGGAGTGCACAATGCCCCACTGTCTGTTCCGGGCTAAAGATGGCTGTTGGTATGGA
 10 ATGGAGATAAGGCCAGGAAAGAACCAGAAAGTAACCTAGTAAGGTCAATGGTACTGCAGGATCAACTGATCACATGG
 ATCACTTCTCCCTTGGAGTGCTTGATTCTGCTCATGGTGAGGAAGGGCTGAAGAAGAGAATGACCACAAAGATCATC
 ATAAGCACATCGATGGCAGTGTGGTAGCTATGATCCTGGGAGGATTTTCAATGAGTGACCTGGCTAAGCTTGCAATTTT
 GATGGGTGCCACCTTCGCGGAAATGAACACTGGAGGAGATGTAGCTCATCTGGCGCTGATAGCGGCATTCAAAGTCAGA
 15 CCAGCGTTGCTGGTATCTTTTCTCAGAGCTAATTGGACACCCCGTGAAGCATGCTGCTGGCCTTGGCCTGCTGCTTT
 TGCAAATGCGATCTCCGCTTGAAGGCGACCTGATGGTTCTCATCAATGGTTTTGCTTTGGCCTGGTTGGCAATACGAG
 CGATGGTTGTTCCACGCACTGATAACATCACCTTGGCAATCCTGGCTGCTGACACCACTGGCCCGGGGCACACTGCTTG
 TGGCGTGGAGAGCAGGCCCTTGCTACTTGGGGGGGTTTATGCTCCTCTCTGAAGGGAAAAGGCAGTGTGAAGAAGAA
 CTTACATTTGTATGGCCCTGGGACTAACCCTGTGAGGCTGGTCGACCCCATCAACGTGGTGGGACTGCTGTTGCTCAC
 20 AAGGAGTGGGAAGCGGAGCTGGCCCCCTAGCGAAGTACTCACAGCTGTTGGCCTGATATGCGCATTGGCTGGAGGGTTC
 GCCAAGGCAGATATAGAGATGGCTGGGCCCATGGCCGCGTGGTCTGCTAATTGTCAGTTACGTGGTCTCAGGAAAGA
 GTGTGGACATGTACATTGAAAGAGCAGGTGACATCATGGGAAAAAGATGCGGAAGTCACTGGAAACAGTCCCCGGCT
 CGATGTGGCGCTAGATGAGAGTGGTGATTTCTCCCTGGTGGAGGATGACGGTCCCCCATGAGAGAGATCATACTCAAG
 25 GTGGTCTGATGACCATCTGTGGCATGAACCAATAGCCATAACCTTTGACGCTGGAGCGTGGTACGTATACGTGAAGAC
 TGGAAAAAGGAGTGGTGCTCTATGGGATGTGCTGCTCCCAAGGAAGTAAAAAGGGGGAGACCACAGATGGAGTGTA
 CAGAGTAATGACTCGTAGACTGCTAGGTTCAACACAAGTTGGAGTGGGAGTTATGCAAGAGGGGGTCTTTCACACTATGT
 GGCACGTCAAAAAAGGATCCGCGCTGAGAAGCGGTGAAGGGAGACTTGATCCATACTGGGGAGATGTCAAGCAGGATC
 30 TGGTGTCTACTGTGGTCCATGGAAGCTAGATGCCGCTGGGACGGGCACAGCGAGGTGCAGCTCTTGGCCGTGCCCCC
 CGGAGAGAGAGCGAGGAACATCCAGACTCTGCCCGGAATATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGTTGCGCT
 GGATTACCCAGCAGGAACCTCAGGATCTCCAATCTAGACAAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTC
 GTGATCAAAAAAGGAGTTATGTTAGTGCCATCACCAAGGGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGC
 35 CTTGATGCTGAAGAAGAAGCAGCTAAGTGTCTTAGACTTGATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCTTCTGAA
 ATAGTCCGTGAAGCCATAAAAAACAAGACTCCGTACTGTGATCTTAGCTCCAACCAAGGGTGTGCTGCTGAAATGGAGGA
 AGCCCTTAGAGGGCTTCCAGTGCGTTATATGACAACAGCAGTCAATGTCAACCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAAT
 GTGCCATGCCACCTTCACTTACGTCTACTACAGCCAATCAGAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCAC
 40 TTCACAGATCCCTCAAGTATAGCAGCAAGAGGATACATTTCAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCAT
 GACCGCCACGCCACCAGGAACCCGTGACGCATTTCCGACTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAAGTCCAG
 AGAGAGCCTGGAGCTCAGGCTTTGATTGGGTGACGGATCATTCTGGAACCAAGTGGTTGTTTCCAAGCGTGAGGAAC
 GGCAATGAGATCGCAGCTTGTCTGACAAAGGCTGGAAAAACGGGTATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGT
 45 TCCAGAAAAACAAACATCAAGAGTGGGACTTTGTCTGACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCAACTTTAAAGCTGAC
 CGTGTCTAGATTCCAGGAGATGCCTAAAGCCGGTCACTTGATGGCGAGAGAGTCACTTGGCTGGACCATGCTGT
 CACACATGCCAGCGCTGCCAGAGGAGGGGCGCATAGGCAGGAATCCCAACAAACCTGGAGATGAGTATCTGTATGGA
 GGTGGGTGCGCAGAGACTGACGAAGACCATGCACACTGGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGA
 50 TGGCCTCATAGCCTCGCTCTATCGACCTGAGGCCGACAAAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAG
 CAAAGGAAGACCTTTGTGGAACCTCATGAAAAGAGGAGATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGAAT
 AACCTACACAGATAGAAGATGGTGCTTTGATGGCACGACCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTG
 TGGACCAGACACGGAGAGAAAAAGAGTGCTCAAACCGAGGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTAGATCATGCGGCCCTGA
 AGTCATTCAAGGAGTTTGCCGCTGGGAAAAGAGGAGCGGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACA
 55 CATGACAGAGAGATTCCAGGAAGCCATTGACAACCTCGCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAA
 GCCGCGGCGGCCCAATTGCCGGAGACCCTAGAGACCATTATGCTTTTGGGGTGTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTT
 TTTCTGCTTGTGAGGAACAAGGGCATAGGGAAGATGGGCTTTGGAATGGTACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATG
 TGGCTCTCGGAAATTGAGCCAGCCAGAAATGTCATGTGCTCCTATTGTTGTTCTATTGCTGGTGGTGTCTACCTGAG
 60 CCAGAAAAGCAAAGATCTCCCAAGGACAACCAATGGCAATCATCATGAGTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTAC
 CGCCAATGAACTCGGATGGTTGGAGAGAAACAAAGAGTGACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAAC
 CATAGGATTCTCAATGGACATTGACCTGCGGCCAGCCTCAGCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACCTTTCATTACCCCA
 GCCGTCCAACATGCAGTGACCACTTCATAACAACACTACTCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTGTTTGGT
 ATGGGCAAAGGGATGCCATTCTACGCATGGGACTTTGGAGTCCCCTGCTAATGATAGGTTGCTACTACAATTAACACC

CCTGACCCTAATAGTGGCCATCATTTTGTCTGCTGGCGCACTACATGTAATTGATCCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGC
 GTGCTGCCCAGAAGAGAACGGCAGCTGGCATCATGAAGAACCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGACTGACATTGACAC
 AATGACAATTGACCCCCAAGTGGAGAAAAAGATGGGACAGGTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGT
 5 CGCGGACCGCTGGGGGTGGGGGAGGCTGGGGCCCTGATCACAGCGGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGA
 ACAAGTACTGGAACCTCTCTACAGCCACTTCACTGTGTAACTTTTAGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTAATCTA
 CACAGTAACAAGAAACGCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGGGGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGG
 CCCGCTTGAACCAGATGTCGGCCCTGGAGTTTCTACTCTACAAAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCC
 10 CGCCGCGCCCTCAAGGACGGTGTGGCAACGGGAGGCCATGCTGTGTCCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTG
 GAGCGGGGATACCTGCAGCCCTATGGAAGGTCATTGATCTTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCA
 CCATCCGCAAGTTCAAGAAGTGAAAGGATACACAAAAGGAGGCCCTGGTCATGAAGAACCCATGTTGGTGCAAAGCTA
 TGGGTGGAACATAGTCCGTCTTAAGAGTGGGGTGGACGCTTTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTG
 ACATAGGTGAGTCATCATCTAGTCTGAAGTGGAAGAAGCACGGACGCTCAGAGTCCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTT
 15 GAAAAAAGACCAGGAGCCTTTTGTATAAAAGTGTTGTGCCATACACCAGCACTATGATGGAACCCCTGGAGCGACTGCA
 GCGTAGGTATGGGGGAGGACTGGTCAGAGTGCCACTCTCCCGCAACTCTACACATGAGATGTAAGTGGTCTCTGGAGCG
 AAAAGCAACACCATAAAAAAGTGTGTCCACCACGAGCCAGCTCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGGCCAGGAGGCCAGTGA
 AATATGAGGAGGATGTGAATCTCGGCTCTGGCACGCGGGCTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCAT
 20 TGGTAACCGCATTGAAAGGATCCGCAGTGAGCACGCGGAAACGTGGTTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGG
 GCTTACCATGGAAGCTATGAGGCCCCACACAAGGGTCAGCGTCTCTCTAATAAACGGGGTGTGTCAGGCTCCTGTCAAA
 ACCCTGGGATGTGGTGACTGGAGTCACAGGAATAGCCATGACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAG
 GAAAAAGTGGACACTAGGGTGCCAGACCCCCAAGAAGGCACTCGTCAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGTTGTGGA
 25 AAGAGCTAGGCAACACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAGAAGAGTTTCATCAACAAGGTTCTAGCAATGCAGCATT
 AGGGGCAATATTTGAAGAGGAAAAAGAGTGGAAGACTGCAGTGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGT
 GGACAAGGAAAGAGAGCACCCTGAGAGGAGAGTGCCAGAGTTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAAGA
 AACAAGGGGAATTTGGAAGGGCAAGGGGAGCCGCGCCATCTGGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTCTGA
 30 AGCCCTTGATTCTTGAACGAGGATCACTGGATGGGAGAGAGAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACA
 AAGACTCGGATATGTCCTAGAAGAGATGAGTCGCATACCAGGAGGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGAC
 ACCCGCATCAGCAGGTTTGATCTGGAGAATGAAGCTCTAATCAACAACCAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCAT
 TGGCCATAATCAAGTACACATACCAAAACAAAGTGGTAAAGGTCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAGACAGTTATGGA
 CATTATTTGAGACAAGACCAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTCACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGC
 35 AACTCATTGGAATATGGAGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAAGACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGAC
 CAACTGGTTGCAGAGCAACGGATGGGATAGGCTCAAACGAATGGCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATT
 GATGATAGGTTTGACATGCCCTCAGGTTCTTGAATGATATGGGAAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAAACCTT
 CAACTGGATGGGACAACCTGGGAAGAAGTTCCGTTTTGCTCCCACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCC
 40 ATTGTGGTTCCCTGCCGCCACCAAGATGAAGTATTGGCCGGGCGCGTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGG
 AGACTGCTTGCTAGCAAAATCATATGCGCAAATGTGGCAGCTCCTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCA
 ATGCCATTTGTTACTGTGCCAGTTGACTGGGTTCCAACCTGGGAGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAAGGGAGAAATGG
 45 ATGACCACTGAAGACATGCTTGTGGTGTGGAACAGAGTGTGGATTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCCA
 GTTACGAAATGGACAGACATTCCCTATTTGGGAAAAAGGGAAGACTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGC
 GCACCACCTGGGCTGAGAACATTAACACACAGTCAACATGGTGCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGA
 CTACCTATCCACCAAGTTTCGCTACTTGGGTGAAGAAGGGTCTACACCTGGAGTGTGTAAGCACCAATCTTAGTGTGTC
 AGGCCTGTAGTCAGCCACAGCTTGGGGAAAGCTGTGCAGCCTGTGACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTA
 50 TAGTCAGGCCGAGAACGCCATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCTGTGAGCCCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACC
 CCACGCGCTTGAGGGCGCAGGATGGGAAAAAGAAGGTGGCGACCTTCCCCACCTTCAATCTGGGGCTGAACTGGAGAT
 CAGCTGTGGATCTCCAGAAGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAG

[0084] En algunas realizaciones, el virus Zika tiene un genoma de ARN correspondiente a la secuencia de ADN
 55 proporcionada por la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de los SEQ ID N°: 2-13, o 78. En algunas realizaciones,
 el virus Zika tiene un genoma variante que es al menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,
 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% o 99,9% idéntico a cualquiera de los
 SEQ ID N°: 2-13, o 78.

[0085] A continuación se proporcionan secuencias de aminoácidos de las proteínas E de las cepas de Zika que pueden
 60 utilizarse en los métodos, composiciones y/o vacunas descritos en el presente documento.

SEQ ID N°: 14
 65 isol-ARB15076.AHF49784.1.República Centroafricana/291-788 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCI GVS NRDFVEGMSGGTWVDV VLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVR SYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVD RGWNGCGLFGKGS LVTCAKFTCSKKMTGKSIQ PENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDENRAKVEVT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAK
RQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LFSGHLKCR LKMDKLR LKGVSYSLCTAAFTFTKVPAETLHGT VTVVEVQYAG
TDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGR LITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRS GSTIGKA FEATVRG
AKRMAVLGDTAWDFG SVGGVFNSLGKGIHQIFGA AFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGVMIFLSTA
VSA

5
10 SEQ ID Nº: 15
isoHbH_30656.AEN75265.1.Nigeria/291-788 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCI GVS NRDFVEGMSGGTWVDV VLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVR SYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVD RGWNGCGLFGKGS LVTCAKFTCSKKMTGKSIQ PENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDENRAKVEVT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAK
RQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LSSGHLKCR LKMDKLR LKGVSYSLCTAAFTFTKVPAETLHGT VTVVEVQYAG
RDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGR LITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRS GSIIIGKA FEATVRG
AKRMAVLGDTAWDFG SVGGVFNSLGKGIHQIFGA AFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGVMIFLSTA
VSA

15
20 SEQ ID Nº: 16
ArB1362.AHL43500.1.-/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCI GVS NRDFVEGMSGGTWVDV VLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVR SYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVD RGWNGCGLFGKGS LVTCAKFTCSKKMTGKSIQ PENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDXXXXXXNR
AEVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LFSGHLKCR LKMDKLR LKGVSYSLCTAAFTFTKVPAETLHGT VTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGR LITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRS GSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFG SVGGVFNSLGKGIHQIFGA AFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
MIFLSTAVSA

25
30 SEQ ID Nº: 17
ArD128000.AHL43502.1.-/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCI GVS NRDFVEGMSGGTWVDV VLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVR SYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVD RGWNGCGLFGKGS LVTCAKFTCSKKMTGKSIQ PENLEYRIMLSVHGSQHSGMXXXXXGHETDEN
RAKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LFSGHLKCR LKMDKLR LKGVSYSLCTAAFTFTKVPAETLHGT VTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGR LITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGDKKITHHWLKKGS SIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFG SVGGVFNSLGKGVHQIFGA AFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGG
VMIFLSTAVSA

35
40 SEQ ID Nº: 18
ArD158095.AHL43505.1.-/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCI GVS NRDFVEGMSGGTWVDV VLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVR SYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVD RGWNGCGLFGKGS LVTCAKFTCSKKMTGKSIQ PENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDIGHETDENR
AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LFSGHLKCR LKMDKLR LKGVSYSLCTAAFTFTKVPAETLHGT VTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGR LITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRS GSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFG SVGGVFNSLGKGIHQIFGA AFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
MIFLSTAVSA

50
55 SEQ ID Nº: 19
ArD158084.AHL43504.1.-/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

5 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDIGHETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLFSGHLKCRKMDKLRKLGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 10 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
 MIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 20

isol-ARB13565.AHF49783.1.Central_African_Republic/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDIGHETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLFSGHLKCRKMDKLRKLGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 20 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGVHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGG
 VMIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 21

isol-ARB7701.AHF49785.1.Central_African_Republic/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDIGHETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLFSGHLKCRKMDKLRKLGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 30 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGVHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGG
 VMIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 22

isol-ArD_41519.AEN75266.1.Senegal/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDIGHETDEN
 RAKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVE
 FKDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLFSGHLKCRKMDKLRKLGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 VEVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 40 FEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGG
 VMIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 23

MR766-NIID.BAP47441.1.Uganda/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDIGHETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLFSGHLKCRKMDKLRKLGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 EVQYAGTDGPCKIPVQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
 50 MIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 24

LC002520.1/326-829 ARN genómico del virus del Zika, cepa: MR766-NIID, Uganda, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

55

5 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMTVNDIGYETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGKLFSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 EVQYAGTDGPCKIPVQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 10 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
 MIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 25
 isol-MR_766.AEN75263.1.Uganda/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDIGYETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGKLFSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVT
 EVQYAGTDGPCKIPVQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAF
 20 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
 MIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 26
 ArD7117.AHL43501.1./-291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDIGHETDENR
 AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGKLFSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAVCTAAKVPATLHGTVT
 VEVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKA
 30 FEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGG
 VMIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 27
 AY632535.2/326-825 NC 012532.1 cepa del virus del Zika MR 766, Uganda, Glicoproteína E de envoltura de
 Flavivirus.

35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIGYETDEDRAKVE
 VTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAH
 AKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGKLFSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVTVEVQY
 AGTDGPCKIPVQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKA
 40 RGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGVMIFL
 STAVSA

SEQ ID N°: 28
 MR_766.AAV34151.1.Uganda/291-790 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus. [Q32ZE1] Q32ZE1_9FL

45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIGYETDEDRAKVE
 VTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAH
 AKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGKLFSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVTVEVQY
 50 AGTDGPCKIPVQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKA
 FEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGVMIFL
 STAVSA

SEQ ID N°: 29
 MR_766.YP_009227198.1.Uganda/1-500 proteína E de envoltura [virus del Zika]

55 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIGYETDEDRAKVE
 VTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAH

- 5 AKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRILFSGHLKCRCLKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKVPATLHGTVTVEVQY
AGTDGPCKIPVQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSGSTIGKAFEATV
RGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGVFNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGVMIFL
STAVSA
- 10 SEQ ID Nº: 30
KU681081.3/308-811 aislado del virus del Zika virus del Zika/H.sapiens-tc/THA/2014/SV0127- 14, Tailandia,
Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.
- 15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGSVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRILSSGHLKCRCLKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPATLHGTVTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITEGTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGVNLNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA
- 20 SEQ ID Nº: 31
isol-Zika- virus%H .sapiens-tc%THA%2014%SV0127- _14.AM D61710.1.Tailandia/291-794 Glicoproteína E de envoltura
de Flavivirus.
- 25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGSVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRILSSGHLKCRCLKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPATLHGTVTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITEGTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGVNLNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA
- 30 SEQ ID Nº: 32
CK-ISL_2014.AIC06934.1.Cook_Islands/1-504 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus. (Fragmento) OS=virus
del Zika GN=E PE=4 SV=1
- 35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGSVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRILSSGHLKCRCLKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPATLHGTVTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA
- 40 SEQ ID Nº: 33
Natal_RGN.AMB18850.1.Brasil:_Rio_Grande_do_Norte,_Natal/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.]
- 45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGSVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRILSSGHLKCRCLKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPATLHGTVTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA
- 50 SEQ ID Nº: 34
IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGSVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
55 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRILSSGHLKCRCLKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPATLHGTVTV

EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 35

KU707826.1/317-820 Asilado del virus del Zika SSABR1, Brasil, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus

IRCIQVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 36

KU509998.1/326-829 cepa del virus del Zika Haití/1225/2014, Haití, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIQVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 37

isol-GDZ16001.AML82110.1.China/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIQVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 38

BeH819015.AMA12085.1.Brazil/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.]

IRCIQVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 39

MRS_OPV_Martinique_PaRi_2015.AMC33116.1.Martinique/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIQVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 40

KU501215.1/308-811 cepa del virus del Zika PRVABC59, Puerto Rico, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

5 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVWLHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
10 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 41

Haiti%1225%2014.AMB37295.1.Haiti/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVWLHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
20 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 42

KU527068.1/308-811 cepa del virus del Zika Natal RGN, Brasil: Rio Grande do Norte, Natal, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVWLHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
30 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 43

isol-Z1106027.ALX35662.1.Suriname/5-508 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVWLHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
40 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 44

isol-FLR.AMM39804.1.Colombia:_Barranquilla/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTNSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVWLHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
50 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFPGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 45

PLCal_ZV_isol-From_Vero_E6_cells.AHL37808.1.Canada/254-757 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

55

5 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRGWNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRCLKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
 10 EVQYAGTDGPKVPAPQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 46

BeH818995.AMA12084.1.Brazil/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus. [Zika virus].

15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRGWNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRCLKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
 EVQYAGTDGPKVPAPQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 20 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 47

H/PP/2013.AHZ13508.1.French_Polynesia/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRGWNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRCLKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
 EVQYAGTDGPKVPAPQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 30 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 48

PRVABC59.AMC13911.1.Puerto_Rico/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRGWNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRCLKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
 EVQYAGTDGPKVPAPQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 40 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 49

KU321639.1/326-829 cepa del Zika ZikaSPH2015, Brasil, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRGWNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRCLKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
 EVQYAGTDGPKVPAPQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 50 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 50

ZikaSPH2015.ALU33341.1.Brazil/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

55

5 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDIVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGS�VTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
 10 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLKGKIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 51 103344.AMC13912.1.Guatemala/291 794 poliproteína [Zika virus]. 103344.AMC13912.1.Guatemala
 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEIRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGS�VTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 20 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLKGKIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 52
 isol-Brazil-ZKV2015.AMD16557.1.Brazil/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGS�VTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGTQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 30 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLKGKIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 53
 KU497555.1/308-811 aislado del virus del Zika Brasil-ZKV2015, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGS�VTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGTQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 40 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLKGKIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 54
 isol-ZJ03.AMM39806.1.China/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
 DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWGNGCGLFGKGS�VTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDEN
 RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTTPHWNKEALVEF
 KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTDTV
 EVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
 EATVRGARRMAVLGDTAWDFGSGGALNSLKGKIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
 50 VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 55
 isol-FSS13025.AFD30972.1.Cambodia/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQ
SDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDENRAKVEIT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQT
VVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTOGPKC
VPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGD
TAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGVLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 56

isol-Z1106032.ALX35660.1.Suriname/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus. [Zika virus]

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTV
EVQYAGTDGPKCVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGD TAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNAKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 57

isol-Z1106033.ALX35659.1.Suriname/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus. [Zika virus]

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTV
EVQYAGTDGPKCVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGD TAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNAKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 58

isol-BeH828305.AMK49165.1.Brazil/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTV
EVQYAGTDGPKCVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAF
ATVRGAKRMAVLGD TAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGV
LIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 59

isol-GD01.AMK79468.1.China/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQ
SDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDENRAKVEIT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQT
VVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTOGPKC
VPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGD
TAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGVLIFLSTAVSA

SEQ ID Nº: 60

isol-Z1106031.ALX35661.1.Suriname/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQ
SDTQYVCKRTLVDGRWGNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDENRAKVEIT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVWLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQT
VVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTOGPKC
VLAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGD
TAWDFGSGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGVLIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 61

ACD75819.1.Micronesia/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

5 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPAVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTV
EVQYAGTDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
10 EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCALGGV
LIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 62

KU681082.3/308-811 aislado del virus del Zika virus del Zika/H.sapiens-tc/PHL/2012/CPC-0740, Filipinas, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

15 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTV
20 EVQYAGTDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCALGGV
LIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 63

isol-Zika_virus%H.sapiens-tc%PHL%2012%CPC-0740.AMD61711.1.Philippines/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

25 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTV
30 EVQYAGTDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAF
EATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCALGGV
LIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 64

isol-BeH823339.AMK49164.2.Brazil/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

35 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEATISDIASDSRCPTQGEAYLD
KQSDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDTGHETDENR
AKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFK
DAHAKRQTAVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVE
40 VQYAGTDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAFF
ATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGV
LIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 65

isol-P6-740.AEN75264.1.Malaysia/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

45 IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQ
SDTQYVCKRTLVDRLGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQSGMIVNDXGHETDENRAKVEIT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKHVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQT
50 VVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTDGPK
VPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSSTIGKAFFATVRGAKRMAVLG
DTAWDFGSGVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCALGGVLIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 66

KU744693.1/326-829 aislado del virus del Zika VE_Ganxian, China, Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

55

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTAMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQ
SDTQYVCKRTLVDGRGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMLVNDTGHETDENRAKVEIT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVLAHKEWFHDIPLPWHAGAATGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQT
VVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETVDGTVTVEGQYGGTDGPK
VPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGKKITHHWHRSSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGD
TAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIIGAFAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGVUFLSTAVSG

SEQ ID N°: 67

isol-VE_Ganxian.AMK79469.1.China/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTAMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRGWNGCGLFGKGSVLTCAKFAKSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMLVNDTGHETDEN
RAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVLAHKEWFHDIPLPWHAGAATGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETVDGTVTV
EGQYGGTDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGKKITHHWHRSSTIGKAFE
EATVRGAKRMAVLGDGTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIIGAFAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGG
VLIFLSTAVSG

SEQ ID N°: 68

ArD157995.AHL43503.1.-/291-794 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

ISCIGVSNRDLVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTEMAQDKPTVDIELVTMTVSNMAEVRSYCYEASISDMASASRCPTQGEPSL
DKQSDTQSVCKRTLVDGRGWNGCGIFGKGSVLTCSKFTCKKMPGKSIQPENLEYRIMLPVHGSQHSQMIVNDIGHETDENR
AKVEVTPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVLAHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF
KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVT
EVQSAGTDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAFE
EATVRGAKRMAVLGDGTAWDFGSVGGVFNLSLGKGIHQIFGAFAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGV
MIFLSTAVSA

SEQ ID N°: 69

MR_766.ABI54475.1.Uganda/291-788 Glicoproteína E de envoltura de Flavivirus.

IRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYL
DKQSDTQYVCKRTLVDGRGWNGCGLFGKGSVLTCAKFTCSKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDENRAKVEIT
PNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMNNKHVLAHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAK
RQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAAGRLSSGHLKCRKMDKLRKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAG
TDGPKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKMMLELDPFGDSYIVIGVGDKKITHHWHRSSTIGKAFEATVRG
AKRMAVLGDGTAWDFGSVGGVFNLSLGKGIHQIFGAFAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLVWLGLNTKNGSISLTCLALGGVMIFLSTA
VSA

SEQ ID N°: 70 5'-(dIdC)₁₃-3'

dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC

SEQ ID N°: 71

péptido KKK
KKKLLLLKKK

SEQ ID N°: 72

Secuencia ZIKV H/PF/2013 como se secuenció

[illegible]

TATTTAAGACAAAGGATGGGGACATTGGAGCGGTTGCGCTGGATTACCCAGCAGGAACCTCAGGATCTCCAATCCTAGAC
 AAGTGTGGGAGAGTGATAGGACTTTATGGCAATGGGGTCGTGATCAAAAATGGGAGTTATGTTAGTGCCATCACCCAAG
 5 GGAGGAGGGAGGAAGAGACTCCTGTTGAGTGCTTCGAGCCTTCGATGCTGAAGAAGAAGCAGCTAACTGTCTTAGACTT
 GCATCCTGGAGCTGGGAAAACAGGAGAGTTCTTCCTGAAATAGTCCGTGAAGCCATAAAAAACAAGACTCCGTACTGTGA
 TCTTAGCTCCAACCAGGGTTGTCGCTGCTGAAATGGAGGAAGCCCTTAGAGGGCTTCCAGTGCGTTATATGACAACAGCA
 GTCAATGTCACCCACTCTGGAACAGAAATCGTCGACTTAATGTGCCATGCCACCTTCACTTACGTCTACTACAGCCAATCA
 10 GAGTCCCCAACTATAATCTGTATATTATGGATGAGGCCACTTCACAGATCCCTCAAGTATAGCAGCAAGAGGATACATTT
 CAACAAGGGTTGAGATGGGCGAGGCGGCTGCCATCTTCATGACCGCCACGCCACCAGGAACCCGTGACGCATTTCCGGA
 CTCCAACCTACCAATTATGGACACCGAAGTGGAAGTCCAGAGAGAGCCTGGAGCTCAGGCTTTGATTGGGTGACGGATC
 ATTCTGAAAAACAGTTTGGTTTGTCCAAGCGTGAGGAACGGCAATGAGATCGCAGCTTGTCTGACAAAGGCTGGAAA
 15 ACGGGTCATACAGCTCAGCAGAAAGACTTTTGAGACAGAGTTCCAGAAAACAAACATCAAGAGTGGGACTTTGTCGTG
 ACAACTGACATTTAGAGATGGGCGCCAACCTTAAAGCTGACCGTGTATAGATTCCAGGAGATGCCTAAAGCCGGTCAT
 ACTTGATGGCGAGAGAGTCATTCTGGCTGGACCATGCCTGTCACACATGCCAGCGCTGCCAGAGGAGGGGGCGCATA
 GGCAGGAATCCCAACAACTGGAGATGAGTATCTGTATGGAGGTGGGTGCGCAGAGACTGACGAAGACCATGCACACT
 20 GGCTTGAAGCAAGAATGCTCCTTGACAATATTTACCTCCAAGATGGCCTCATAGCCTCGCTCTATCGACCTGAGGCCGACA
 AAGTAGCAGCCATTGAGGGAGAGTTCAAGCTTAGGACGGAGCAAAGGAAGACCTTTGTGGAACCTCATGAAAAGAGGAG
 ATCTTCTGTTTGGCTGGCCTATCAGGTTGCATCTGCCGGAATAACCTACACAGATAGAAGATGGTGCTTTGATGGCACGA
 CCAACAACACCATAATGGAAGACAGTGTGCCGGCAGAGGTGTGGACCAGACACGGAGAGAAAAGAGTGCTCAAACCGA
 25 GGTGGATGGACGCCAGAGTTTGTTCAGATCATGCGGCCCTGAAGTCATTCAAGGAGTTTGCCGCTGGGAAAAGAGGAGC
 GGCTTTTGGAGTGATGGAAGCCCTGGGAACACTGCCAGGACACATGACAGAGAGATTCCAGGAAGCCATTGACAACCTC
 GCTGTGCTCATGCGGGCAGAGACTGGAAGCAGGCCTTACAAAGCCGCGGCGGCCCAATTGCCGAGACCCTAGAGACCA
 TTATGCTTTTGGGGTTGCTGGGAACAGTCTCGCTGGGAATCTTTTCGTCTTGATGAGGAACAAGGGCATAGGGAAGATG
 30 GGCTTTGGAATGGTGACTCTTGGGGCCAGCGCATGGCTCATGTGGCTCTCGGAAATTGAGCCAGCCAGAATTGCATGTGT
 CCTCATTGTTGTGTTCTATTGCTGGTGGTGCTCATACCTGAGCCAGAAAAGCAAAGATCTCCCAAGGACAACCAATGGC
 AATCATCATCATGGTAGCAGTAGGTCTTCTGGGCTTGATTACCGCCAATGAACTCGGATGGTTGGAGAGAACAAGAGTG
 ACCTAAGCCATCTAATGGGAAGGAGAGAGGAGGGGGCAACCATAGGATTCTCAATGGACATTGACCTGCGGCCAGCCTC
 35 AGCTTGGGCCATCTATGCTGCCTTGACAACCTTCACTACCCAGCCGTCCAACATGCAGTGACCACTTCATACAACAACCTAC
 TCCTTAATGGCGATGGCCACGCAAGCTGGAGTGTTGTTTGGTATGGGCAAAGGGATGCCATTCTACGCATGGGACTTTGG
 AGTCCCGCTGCTAATGATAGGTTGCTACTCACAATTAACACCCCTGACCCTAATAGTGGCCATCATTTTGCTCGTGGCGCAC
 TACATGTACTTGATCCAGGGCTGCAGGCAGCAGCTGCGCGTGTGCCAGAAAGAGAACGGCAGCTGGCATCATGAAGA
 40 ACCCTGTTGTGGATGGAATAGTGGTGACTGACATTGACACAATGACAATTGACCCCCAAGTGAGAGAAAAAGATGGGACA
 GGTGCTACTCATAGCAGTAGCCGTCTCCAGCGCCATACTGTCGCGGACCGCCTGGGGGTGGGGGGAGGCTGGGGCCCTG
 ATCACAGCGGCAACTTCCACTTTGTGGGAAGGCTCTCCGAACAAGTACTGGAACCTCTACAGCCACTTCACTGTGTAAC
 ATTTTAGGGGAAGTTACTTGGCTGGAGCTTCTCTAATCTACACAGTAACAAGAAAACGCTGGCTTGGTCAAGAGACGTGG
 45 GGGTGGAACAGGAGAGACCCTGGGAGAGAAATGGAAGGCCCGCTTGAACCAGATGTCGGCCCTGGAGTTCTACTCTAC
 AAAAGTCAGGCATCACCGAGGTGTGCAGAGAAGAGGCCCGCCGCGCCCTCAAGGACGGTGTGGCAACGGGAGGCCAT
 GCTGTGTCCCGAGGAAGTGCAAAGCTGAGATGGTTGGTGGAGCGGGGATACCTGCAGCCCTATGGAAGGTCATTGATC
 TTGGATGTGGCAGAGGGGGCTGGAGTTACTACGCCGCCACCATCCGCAAAGTTCAAGAAGTGAAAGGATACACAAAAGG
 50 AGGCCCTGGTCATGAAGAACCCATGTTGGTGCAAAGCTATGGGTGGAACATAGTCCGTCTAAGAGTGGGGTGGACGTC
 TTTCATATGGCGGCTGAGCCGTGTGACACGTTGCTGTGTGACATAGGTGAGTCATCATCTAGTCCTGAAGTGAAGAAGC
 ACGGACGCTCAGAGTCTCTCCATGGTGGGGGATTGGCTTGAAAAAAGACCAGGAGCCTTTGTATAAAAGTGTGTGCC
 CATACACCAGCACTATGATGGAACCCCTGGAGCGACTGCAGCGTAGGTATGGGGGAGGACTGGTCAGAGTGCCACTCTC
 55 CCGCAACTCTACACATGAGATGTACTGGGTCTCTGGAGCGAAAAGCAACACCATAAAAAGTGTGTCCACCACGAGCCAGC
 TCCTCTTGGGGCGCATGGACGGGGCCAGGAGGCCAGTGAATATGAGGAGGATGTGAATCTCGGCTCTGGCACGCGGG
 CTGTGGTAAGCTGCGCTGAAGCTCCCAACATGAAGATCATTTGTTAACCGCATTGAAAGGATCCGAGTGAGCACGCGGA
 AACGTGGTTCTTTGACGAGAACCACCCATATAGGACATGGGCTTACCATGGAAGCTATGAGGCCCCACACAAGGGTCAG
 60 CGTCTCTCTAATAAACGGGGTTGTGAGGCTCCTGTCAAAACCTGGGATGTGGTGACTGGAGTCACAGGAATAGCCATG
 ACCGACACCACACCGTATGGTCAGCAAAGAGTTTTCAAGGAAAAAGTGGACACTAGGGTGCCAGACCCCAAGAAGGCA
 CTCGTAGGTTATGAGCATGGTCTCTTCTGGTTGTGGAAAGAGCTAGGCAAACACAAACGGCCACGAGTCTGTACCAAA
 GAAGAGTTCATCAACAAGGTTCTGTAGCAATGCAGCATTAGGGGCAATATTTGAAGAGGAAAAAGAGTGAAGACTGCAG
 65 TGGAAGCTGTGAACGATCCAAGGTTCTGGGCTCTAGTGGACAAGGAAAGAGAGCACCACCTGAGAGGAGAGTGCCAGA
 GTTGTGTGTACAACATGATGGGAAAAAGAGAAAAGAAACAAGGGGAATTTGAAAGGCCAAGGGCAGCCGCGCATCT
 GGTATATGTGGCTAGGGGCTAGATTTCTAGAGTTTGAAGCCCTTGATTCTTGAACGAGGATCACTGGATGGGGAGAGA
 GAACTCAGGAGGTGGTGTGAAGGGCTGGGATTACAAAGACTCGGATATGCTCTAGAAGAGATGAGTCGCATACCAGGA

SEQ ID N°: 73

5 GGAAGGATGTATGCAGATGACACTGCTGGCTGGGACACCCGCATCAGCAGGTTTGATCTGGAGAATGAAGCTCTAATCA
 CCAACCAATGGAGAAAGGGCACAGGGCCTTGGCATTGGCCATAATCAAGTACACATACCAAAACAAAGTGGTAAAGGT
 CCTTAGACCAGCTGAAAAAGGGAAGACAGTTATGGACATTATTTGAGACAAGACCAAGGGGGAGCGGACAAGTTGTC
 ACTTACGCTCTTAACACATTTACCAACCTAGTGGTGCAACTATTGGAATATGGAGGCTGAGGAAGTTCTAGAGATGCAA
 GACTTGTGGCTGCTGCGGAGGTGAGAGAAAGTGACCAACTGGTTCAGAGCAACGGATGGGATAGGCTCAAACGAATG
 10 GCAGTCAGTGGAGATGATTGCGTTGTGAAGCCAATTGATGATAGGTTTGACATGCCCTCAGGTTCTTGAATGATATGGG
 AAAAGTTAGGAAGGACACACAAGAGTGGAAACCTCAACTGGATGGGACAACTGGGAAGAAGTCCGTTTTGCTCCAC
 CACTTCAACAAGCTCCATCTCAAGGACGGGAGGTCCATTGTGGTCCCTGCCGCCACCAAGATGAACTGATTGGCCGGGC
 CCGCGTCTCTCAGGGGCGGGATGGAGCATCCGGGAGACTGCTTGCCTAGCAAAATCATATGCGCAAATGTGGCAGCTC
 CTTTATTTCCACAGAAGGGACCTCCGACTGATGGCCAATGCCATTTGTTCTGTGCCAGTTGACTGGGTCCAAGTGGG
 15 AGAACTACCTGGTCAATCCATGGAAGGGAGAATGGATGACCACTGAAGACATGCTTGTGGTGTGGAACAGAGTGTGGA
 TTGAGGAGAACGACCACATGGAAGACAAGACCCAGTTACGAAATGGACAGACATTCCCTATTTGGGAAAAAGGGAAGA
 CTTGTGGTGTGGATCTCTCATAGGGCACAGACCGCGCACCACCTGGGCTGAGAACATTAACACAGTCAACATGGTGC
 GCAGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGTACATGGACTACCTATCCACCAAGTTCGCTACTTGGGTGAAGAAGGGTCTACA
 20 CCTGGAGTGCTGTAAGACCAATCTTAGTGTGTGAGGCTGCTAGTCAGCCACAGCTTGGGGAAGCTGTGCAGCCTGT
 GACCCCCCAGGAGAAGCTGGGAAACCAAGCCTATAGTCAGGCCGAGAAGCCATGGCACGGAAGAAGCCATGCTGCCT
 GTGAGCCCTCAGAGGACACTGAGTCAAAAAACCCACGCGCTTGGAGGCGCAGGATGGGAAAAGAGGTGGCGACCT
 TCCCCACCTTCAATCTGGGGCCTGAAGTGGAGATCAGCTGTGGATCTCCAGAAGAGGGACTAGTGGTTAGAGGAGACCC
 25 CCGGAAAACGCAAAACAGCATATTGACGCTGGGAAAGACCAGAGACTCCATGAGTTTCCACCACGCTGGCCGCCAGGC
 ACAGATCGCCGAATAGCGGCGGCCGGTGTGGGG

AHZ13508.1, poliproteína del virus del Zika del brote de Polinesia (H/PF/2013)

30 MKNPKKSGGFRIVNMLKRGVARVSPFGLKRLPAGLLGHGPIRMVLAILAFLRFTAIPSLGLINRWGSGVKKEAMEIHKFKK
 DLAAMLRIINARKEKKRRGADTSVGIVGLLLTAMAAEVTRRGSAYMYLDRNDAGEAISFPTTLGMNKCIIQIMDLGHMCD
 TMSYECPLMDEGVEPDDVDCWCNTTSTWVVYGTCHHKKEARRSRRAVTLPSHSTRKLQTRSQTWLESREYTKHLIRVENW
 35 FRNPGFALAAAAIAWLLGSSTSQKVIYLVILLIAPAYSIRCIQVSNRDFVEGMSGGTWVDVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIEL
 VTTTTSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQSDTQYVCKRTLVDRGWNGCGLFGKGLVTCAKFACSKKMTG
 KSIQENLEYRIMLSVHGSQHSQMIVNDTGHETDENRAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYLTMMNNKH
 WLVHKEWFHDIPLPHWAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAQGRLLSSGHLK
 40 CRLKMDKRLKGVSYSLCTAFTFKIPAETLHGTVTVEVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRITANPVITESTENSKM
 MLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHWHHRSGSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSGVGGALNSLKGHIHQIFGAAFKSLF
 GGMSWFSQILIGTLLMWLGLNTKNGSISLMCLALGGVLIFLSTAVSADVGCSVDFSKKETRCGTGVFVYNDVEAWRDRYKYHP
 DSPRRLAAAVKQAWEDGICGISSVSRMENIMWRSVEGELNAILEENGVLQTVVVGSVKNPMWRGPQRLPVPVNLPHGWK
 45 AWGKSYFVRAAKTNSFVVDGDTLKECPLKHWNSFLVEDHGFVHTSVWLKVREDYSLECDPAVIGTAVKGKEAVHSDL
 GYWIESEKNDTWRLKRAHLIEMKTCEWPKSHTLWTDGIEESDLIIPKSLAGPLSHHNTREGYRTQMKGPPWHSEEIRFECPG
 TKVHVEETCGTRGPSLRSTTASGRVIEEWCCRECTMPPLSFRAKDGWCYGMIEIRPRKEPESNLVRSMTAGSTDHMDHFSLG
 VLVILLMVQEGLLKRMRTTKIISTSMALVAMILGGFMSDLAKLAILMGATFAEMNTGGDVAHLALIAAFKVRPALLVSIFRA
 50 NWTPRESMILLALASCLLQTAISALEGDLMLVINGFALAWLAIRAMVVPRTDNITLAILAALTPLARGTLLVAVRAGLATCGGFM
 LLSLKGGKGSVKNLPFVMAVGLTAVRLVDPINVVGLLLTRSGKRSWPPSEVLTAVGLICALAGGFAKADIEMAGPMAAVGLLIV
 SYVVGKSVDMYIERAGDITWEKDAEVTGNSPRLDVALDESDFSLVEDDGPPMREIILKVVLMTICGMNPIAIPFAAGAWYVY
 VKTGKRSALWDVPAPEVKKGETTDGVYRVMTRRLLGSTQVGVGMQEGVFHTMWHVTKGSALRSGEGRDPYWGDKV
 55 QDLVSYCGPWKLDAAWDGHSEVQLLAVPPGERARNIQLPGIFKTKDGDIGAVALDYPAGTSGSPILDKCGRVIGLYGNGVVIK
 NGSYVSAITQGRREEETPVECFEPMMLKKKQLTVLDLHPGAGKTRRVLPEIVREAIKTRLTIVLAPTRVVAEEMEEALRGLPVRY
 MTTAVNVTHSGTEIVDLMCHATFTSRLQPIRVPNYNLYIMDEAHFTDPSSIAARGYISTRVEMGEAAAFMTATPPGTRDAFP
 DSNPIMDTEVEVPERAWSSGFDWVTDHSGKTVWFVPSVRNGNEIAACLTAKGRVIQLSRKTFETEFQKTKHQEWDVFTT
 60 DISEMGANFKADRVIDSRCLKPVILDGERVILAGPMPVTHASAAQRRGRIGRNPKNPGDEYLYGGCAETDEDAHAWLEAR
 MLLDNIYLQDGLIASLYRPEADKVAIEGEFELRTEQRKTFVELMKRGDLPVWVAYQVAGITYTDRRWCFDGTNTIMEDS
 VPAEVWTRHGEKRVLKPRWMDARVCSHAALKSFKEFAAGKRGAAFGVMEALGTLPGHMTFERFEAIDNLAVLMRAETGS
 RPYKAAAALPETLETIMLLGLLGTVSLGIFVLMRNKGIGKMGFGMVTLGASAWLMWLSEIEPARIACVLIVVLLVLIPEPE
 65 KQRSPQDNQMAIIMVAVGLLGLITANELGWLERTKSDLSHLMGRREEGATIGFSMDIDLRPASAWAIYAALTTFITPAVQHAV
 TTSYNNYSMLMAMATQAGVLFGMGKMPFYAWDFGVPLLMIGCYSQTLPLTLIVAIILLVAHYMYLIPGLQAAAAAAQKRTAA
 GIMKNPVVDGIVVTDIDTMTIDPQVEKKMGQVLLIAVAVSSAISRATWGWGEAGALITAATSTLWEGSPNKYWNSSATSLC
 NIFRGSYLAGASLIYVTRNAGLVKRRGGGTGETLGEKWKARLNQMSALEFYKKSIGITEVCREARRALKDGVATGGHAVSR

5 GSAKLRLVVERGYLQPYGKVIDLGCGRGGWSYAAATIRKVQEVKGYTKGGPGHEEPMVLVQSYGWNIVRLKSGVDVFHMAAE
PCDTLLCDIGESSSSPEVEEARTLRVLSMVGDWLEKRPAGFCIKVLCPYTSTMMETLERLQRRYGGGLVRVPLSRNSTHEMYWV
SGAKSNTIKSVSTTSQLLLGRMDGPRRPVKYEEDVNLGSGTRAVVSCAEAPNMKIIGNRIERIRSEHAETWFFDENHPYRTWAY
HGSYEAPTQGSASSLINGVVRLLSKPWDVVTGVTGIAMTDTTPYGQQRVFKEKVDTRVPDPQEGTRQVMSMVSSWLWKELG
KHKRPRVCTKEEFINKVRSNAALGAIFEEKEWKTAVEAVNDPRFWALVDKEREHHLRGECQSCVYNMMGKREKKQGEFGKA
10 KGSRAIWYMWLGARFLEFEALGFLNEDHWMGRENSGGGVEGLGLQLRGYVLEEMSRIPGGRMYADDTAGWDTRISRFDLE
NEALITNQMEKGHRALALAIKYTYQNKVVKVLPAEKGKTVMIDIISRQDQRGSGQVVTYALNTFTNLVVQLIRNMEAEEVLEM
QDLWLLRRSEKVTNWLQSNWDRKRMVSGDDCVVKPIDDRFAHALRFLNDMGKVRKDTQEWKPGSTGWDNWEVPFC
SHHFNKLHLKDGSRIVPCRHQDELIGRARVSPGAGWSIRETACLAKSYAQMWQLLYFHRRDLRLMANAICSSVPVDWVPTG
RTTWSIHGKGEWMTTEDMLVVWNRVWIEENDHMDKTPVTKWTDIPYLGKREDLWCGSLIGHRPRTTWAENIKNTVMV
15 RRIIGDEEKYMDYLSTQVRYLGEEGSTPGVL

20 SEQ ID N°: 74 9320_Zika_PF_IF
ttaggatccGTTGTTGATCTGTGTGAAT

SEQ ID N°: 75 9321_Zika_PF_IR
taactcgagCGTACACAACCCAAGTT

25 SEQ ID N°: 76 9322_Zika_PF_2F
ttaggatccTCACTAGACGTGGGAGTG

SEQ ID N°: 77 9323_Zika_PF_2R
30 taactcgagAAGCCATGTCYGATATTGAT

SEQ ID N°: 78 9324_Zika_PF_3F
ttaggatccGCATACAGCATCAGGTG

SEQ ID N°: 79 9325_Zika_PF_3R
35 taactcgagTGTGGAGTTCCGGTGTCT

SEQ ID N°: 80 9326_Zika_PF_4F
ttaggatccGAATAGAGCGAARGTTGAGATA

40 SEQ ID N°: 81 9327_Zika_PF_4R
taactcgAGTGGTGGGTGATCTTCTTCT

SEQ ID N°: 82 9328_Zika_PF_5F
45 ttaggatccCAGTCACAGTGGAGGTACAGTAC

SEQ ID N°: 83 9329_Zika_PF_5R
taactcgagCRCAGATACCATCTTCCC

SEQ ID N°: 84 9330_Zika_PF_6F
50 ttaggatCCCTTATGTGCTTGGCCTTAG

SEQ ID N°: 85 9331_Zika_PF_6R
taactcgagTCTTCAGCCTCCATGTG

55 SEQ ID N°: 86 9332_Zika_PF_7F
ttaggatccAATGCCCACTCAAACATAGA

SEQ ID N°: 87 9333_Zika_PF_7R
60 taactcgagTCATTCTCTTCTTCAGCCCTT

SEQ ID N°: 88 9334_Zika_PF_8F
ttaggatccAAGGGTGATCGAGGAAT

SEQ ID N°: 89 9335_Zika_PF_8R
65 taactcgagTTCCCTTCAGAGAGAGGAGC

SEQ ID Nº: 90 9336_Zika_PF_9F
ttaggatccTCTTTTGCAAAGGCGATC

5 SEQ ID Nº: 91 9337_Zika_PF_9R
taactcgagTCCAGCTGCAAAGGGTAT

SEQ ID Nº: 92 9338_Zika_PF_10F
ttaggatccGTGTGGACATGTACATTGA

10 SEQ ID Nº: 93 9339_Zika_PF_10R
taactcgagCCCATTGCCATAAAGTC

SEQ ID Nº: 94 9340_Zika_PF_11F
15 ttaggatccTCATACTGTGGTCCATGGA

SEQ ID Nº: 95 9341_Zika_PF_11R
taactcgagGCCCATCTCAACCCTTG

20 SEQ ID Nº: 96 9342_Zika_PF_12F
ttaggatccTAGAGGGCTTCCAGTGC

SEQ ID Nº: 97 9343_Zika_PF_12R
25 taactcgAGATACTCATCTCCAGGTTTGTTG

SEQ ID Nº: 98 9344_Zika_PF_13F
ttaggatccGAAAACAAAACATCAAGAGTG

SEQ ID Nº: 99 9345_Zika_PF_13R
30 taactcgagGAATCTCTCTGTCATGTGTCCT

SEQ ID Nº: 100 9346_Zika_PF_14F
ttaggatccTTGATGGCACGACCAAC

35 SEQ ID Nº: 101 9347_Zika_PF_14R
ttaggatccGTTGTTGATCTGTGTGAAT

SEQ ID Nº: 102 9348_Zika_PF_15F
40 taactcgagCAGGTCAATGTCCATTG

SEQ ID Nº: 103 9349_Zika_PF_15R
ttaggatccTGTGTGTTCTATTGCTGGT

SEQ ID Nº: 104 9350_Zika_PF_16F
45 taactcgaGTGATCAGRGCCCCAGC

SEQ ID Nº: 105 9351_Zika_PF_16R
ttaggatccTGCTGCCCAGAAGAGAA

50 SEQ ID Nº: 106 9352_Zika_PF_17F
taactcgaGCACCAACAYGGGTTCTT

SEQ ID Nº: 107 9353_Zika_PF_17R
55 ttaggatccCTCAAGGACGGTGTGGC

SEQ ID Nº: 108 9354_Zika_PF_18F
taactcgagCAATGATCTTCATGTTGGG

SEQ ID Nº: 109 9355_Zika_PF_18R
60 ttaggatccTATGGGGGAGGACTGGT

SEQ ID Nº: 110 9356_Zika_PF_19F
taactcGAGCCCAGAACCCTTGATC

65 SEQ ID Nº: 111 9357_Zika_PF_19R
ttaggatccCAGACCCCCAAGAAGGC

SEQ ID N°: 112 9358_Zika_PF_20F
taactcgagCCCCTTTGTCTTGTCT

5 SEQ ID N°: 113 9359_Zika_PF_20R
ttaggatccAGGAAGGATGTATGCAGATG

SEQ ID N°: 114 9360_Zika_PF_21F
taactcgagACATTTGCGCATATGATTTTG

10 SEQ ID N°: 115 9361_Zika_PF_21R
ttaggatccAGGAAGGACACACAAGAGT

SEQ ID N°: 116 9362_Zika_PF_22F
15 taactcgagACAGGCTGCACAGCTTT

SEQ ID N°: 117 9363_Zika_PF_22R
ttaggatccTCTCTCATAGGGCACAGAC

20 SEQ ID NO: 118 9358_Zika_PF_20F
taactcgagCCCCTTTGTCTTGTCT

SEQ ID NO: 119 9359_Zika_PF_20R
ttaggatccAGGAAGGATGTATGCAGATG

25 SEQ ID NO: 120 9360_Zika_PF_21F
taactcgagACATTTGCGCATATGATTTTG

SEQ ID NO: 121 9361_Zika_PF_21R
30 ttaggatccAGGAAGGACACACAAGAGT

SEQ ID NO: 122 9362_Zika_PF_22F
taactcgagACAGGCTGCACAGCTTT

35 SEQ ID NO: 123 9363_Zika_PF_22R
ttaggatccTCTCTCATAGGGCACAGAC

[0086] El virus Zika puede tener una poliproteína que incluye una proteína de envoltura (E) con una secuencia de aminoácidos proporcionada por cualquiera de los SEQ ID N°: 14-69. La secuencia de poliproteína o proteína E puede ser de al menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% o 99,9% idéntico a cualquiera de los SEQ ID N°s: 2-69.

[0087] Los términos "idéntico" o "porcentaje de identidad" en el contexto de dos o más ácidos nucleicos o secuencias de aminoácidos se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si dos secuencias tienen un porcentaje especificado de residuos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (p. ej., al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad) en una región especificada o en toda la secuencia, cuando se comparan y alinean para obtener la máxima correspondencia en una ventana de comparación, o región designada según se mida utilizando uno de los siguientes algoritmos de comparación de secuencias o mediante alineación manual e inspección visual. Opcionalmente, la identidad existe sobre una región que tiene al menos aproximadamente 50 nucleótidos (o 10 aminoácidos) de longitud, o más preferiblemente sobre una región que tiene de 100 a 500 o 1000 o más nucleótidos (o 20, 50, 200 o más aminoácidos) de longitud. La identidad puede existir a lo largo de una proteína, como la proteína E.

[0088] Para la comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia, con la que se comparan las secuencias de prueba. Los métodos de alineación de secuencias para su comparación son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1970) Adv. y Pub. Matemáticas. 2:482c, mediante el algoritmo de alineación homológica de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443, 1970, mediante el método de búsqueda de similitudes de Pearson y Lipman. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988, mediante implementaciones informáticas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, Jalview y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group. 575 Science Dr., Madison. WI), mediante la implementación de alineamientos multi-secuencia utilizando, p. ej., CLUSTALW (Larkin et al., (2007). Bioinformatics, 23, 2947-2948.) o MAFFT (Katoh & Toh, 2008, Briefings in Bioinformatics 9:286-298), o mediante alineación manual e inspección visual (véase, p. ej., Brent et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (Ringbou ed., 2003)). Dos ejemplos de algoritmos adecuados para determinar el porcentaje de identidad y similitud de secuencias son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, que se describen en Altschul et al., Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977 and Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990, respectivamente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Desarrollo de un proceso de purificación para una vacuna viva atenuada contra el virus Chikungunya producida en células Vero

[0089] Se desarrolló un proceso *downstream* para la purificación de partículas infecciosas del virus Chikungunya por el que se eliminan las partículas y agregados de virus no infecciosos mediante la adición de sulfato de protamina. Las inesperadas y novedosas propiedades de purificación del sulfato de protamina (PS) se evaluaron en procesos de purificación del virus de Chikungunya (ChikV) de la siguiente manera: Se desarrolló un proceso de purificación *downstream* para el mutante atenuado del virus de Chikungunya "Δ5nsP3" (descrito por Hallengård et al., 2014, supra) producido en condiciones de cultivo celular estándar en células Vero. El virus Chikungunya Δ5nsP3 atenuado se derivó de la cepa LR2006-OPY1, cuyo genoma completo se proporciona en el presente documento como SEQ ID N°: 72. Brevemente, el proceso *downstream* consiste en la filtración de la cosecha bruta seguida de la concentración y la diafiltración en un sistema de filtración de flujo tangencial (TFF). El ADN y las proteínas de la célula huésped se redujeron por precipitación con sulfato de protamina y por adsorción discontinua, respectivamente. La centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa se realizó como etapa final de pulido. De 16 frascos de rodillo se purificaron 1×10^{12} UFP totales con un rendimiento global del proceso DSP del 10-15 % (pérdida de $\sim 1 \log_{10}$ TCID₅₀). Las muestras del pool de gradiente de sacarosa se caracterizaron con respecto a las impurezas relacionadas con el producto, tales como ADNhc, HCP y endotoxinas, y cumplieron los criterios de seguridad.

Cosecha del medio de cultivo de células Vero que contiene ChikV Δ5nsP3.

[0090] ChikV Δ5nsP3 se cultivó en células Vero en frascos de rodillo. Se realizó una primera cosecha a las 24 horas posinfección (hpi; cosecha del día 1) y se almacenó a 2-8°C hasta su posterior procesamiento. Tras la primera cosecha, se añadió medio fresco y se devolvieron los frascos de rodillos a la incubadora. Se realizó una segunda cosecha tras 48 horas después de la infección (cosecha del día 2) y se almacenó a 2-8°C.

Filtración de la cosecha bruta de cultivos celulares

[0091] En ambos puntos temporales de la cosecha, la cosecha cruda se filtró inmediatamente utilizando una cápsula filtrante de 0,2 μm (GE ULTA™ CG, 2 pulgadas). La cosecha filtrada después de 48 hpi se juntó con la cosecha de 24 hpi y el material de cosecha filtrado juntado se procesó inmediatamente por ultrafiltración.

Purificación de ChikV Δ5nsP3 por filtración de flujo tangencial (TFF)

[0092] El material de cosecha filtrado y agrupado se procesó posteriormente mediante filtración de flujo tangencial (TFF) para concentrar la cosecha, reducir las proteínas de las células huésped y sustituir el medio de cultivo celular agotado por un sistema tampón definido (intercambio tampón). Se utilizó un sistema TFF Millipore (portamembranas Millipore Pellicon II mini) equipado con un módulo de membrana PES de 100 kDa de corte (Pellicon2 Biomax, 1000 cm²) para la concentración y el intercambio de tampones. Se montó un módulo de membrana Pellicon2 Biomax en el minifiltro Pellicon II y se conectó el dispositivo a una bomba peristáltica. El sistema se enjuagó primero con agua ultrapura y después se desinfectó mediante recirculación de NaOH 0,1 M durante 60 minutos. En caso de que el sistema no se utilizara inmediatamente, se almacenó en NaOH 0,1 M hasta su uso. Antes de su uso, el sistema se enjuagó con 1 L de agua de ósmosis inversa seguida de tampón A hasta que el valor de pH del permeado fue constante a pH 7,4 ± 0,2.

Ajuste de la cosecha de ChikV Δ5nsP3 (pH, sal)

[0093] El material de cosecha filtrado y agrupado se ajustó a una concentración final de 25 mM Tris y 150 mM NaCl utilizando soluciones madre de ambos componentes (véase la Tabla 1). Este ajuste se realizó para aumentar la capacidad tampón y reducir la adsorción inespecífica a la membrana. Los volúmenes necesarios de las soluciones madre D (1 M Tris, pH 7,4) y E (4,5 M NaCl) se calcularon del siguiente modo:

Volumen de la solución madre D 1 M Tris, pH 7,4 añadida a la cosecha filtrada = Volumen de la cosecha filtrada / 40
 Volumen de la solución madre E 4,5 M NaCl añadida a la cosecha filtrada = Volumen de la cosecha filtrada / 30

Ejemplo: La cosecha de 4 L obtenida de 20 RB (850cm²) requeriría la adición de 100 mL de solución madre D (1 M Tris, pH 7,4) y 133 mL de solución madre E (4,5 M NaCl).

[0094] Los volúmenes calculados de solución madre D y tampón E se añadieron a la cosecha filtrada mezclada bajo agitación suave. A continuación, la mezcla ajustada se agitó con un agitador magnético durante 5 minutos a temperatura ambiente.

Concentración y diafiltración de la cosecha de ChikV Δ5nsP3 mediante TFF.

[0095] En una primera etapa, el material de cosecha ajustado se concentró aproximadamente 10 veces. El caudal de

alimentación fue de aproximadamente 220 mL/min. El flujo transmembrana a una presión transmembrana de aproximadamente 0,6 bar fue del orden de 90 ± 5 mL/min por 1000 cm² de membrana. Tras la concentración, el medio de cultivo celular se intercambiaba con 25 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 7,5, mediante diafiltración continua con 6 intercambios de volumen. El tampón de diafiltración se suministraba al recipiente de alimentación desde un cilindro de medición mediante una segunda bomba peristáltica ajustada a un caudal de aproximadamente 90 mL/min. Se realizaron manualmente pequeños ajustes del caudal de la segunda bomba peristáltica en el intervalo de ± 10 mL/min para garantizar un volumen constante de cosecha en el recipiente de alimentación. Tras 6 intercambios de volumen, se detuvo la diafiltración. El líquido restante en el módulo de membrana se recuperó bombeando el módulo vacío con aire.

Adición de sacarosa al material ChikV $\Delta 5nsP3$ diafiltrado.

[0096] Después de la diafiltración, se añadió la solución madre de sacarosa H (solución de sacarosa al 50% (p/p)) al material diafiltrado para alcanzar una concentración final de sacarosa del 10% (p/p). El volumen de tampón H se calculó de la siguiente manera:

Volumen de solución madre H añadida mL = Volumen mL de material ChikV diafiltrado $\times$ 0,25 factor de dilución = 1:4 es decir, la concentración final de sacarosa es del 10

Ejemplo: 400 mL de solución diafiltrada de ChikV requerirían la adición de 100 mL de solución madre H (sacarosa al 50%).

[0097] El volumen calculado de solución H se añadió al material ChikV $\Delta 5nsP3$ diafiltrado bajo agitación suave y la solución se agitó a continuación utilizando un agitador magnético durante otros 5 minutos a temperatura ambiente. (En esta fase del proceso, el material puede seguir procesándose inmediatamente o almacenarse congelado ($< -65^{\circ}\text{C}$, fase de mantenimiento).

Reducción del ADN por precipitación de sulfato de protamina

[0098] Se realizó una etapa de precipitación del ADN utilizando sulfato de protamina (PS) para reducir el ADNhc. La solución madre L de sulfato de protamina (50 mg/mL PS en PBS) se añadió al material diafiltrado ChikV $\Delta 5nsP3$ hasta una concentración nominal final de $\sim 1,6$ mg/mL. El volumen necesario de solución madre L se calculó del siguiente modo:

Volumen de solución madre L 50 mg / mL PS añadido = Volumen de material diafiltrado ChikV $\Delta 5nsP3$ en sacarosa al 10 % / 31

Ejemplo: 500 mL de solución diafiltrada de ChikV $\Delta 5nsP3$ en sacarosa al 10% requerirían la adición de 16 mL de solución madre L (50 mg/mL de PS en PBS).

[0099] La solución madre de sulfato de protamina se añadió mientras se agitaba el material ChikV $\Delta 5nsP3$ utilizando un agitador magnético, seguido de una incubación a $2-8^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Tras la incubación, no se eliminó el precipitado. El material se procesó inmediatamente mediante adsorción por lotes con el medio de cromatografía Capto™ Core 700.

Adsorción por lotes con Capto™ Core 700

[0100] Para reducir los HCP, se realizó una etapa de adsorción por lotes con el medio de cromatografía Capto™ Core 700 (CC700) después de la precipitación del ADN. La papilla CC700 (50% de papilla en tampón A) se añadió directamente al material tratado con sulfato de protamina. El volumen de purín necesario se determinó basándose en el volumen de material de cosecha $\Delta 5nsP3$ ChikV ($d1+d2$) y se calculó de la siguiente manera:

Volumen de lechada de CC700 añadida a la cosecha concentrada tratada con PS mL = Volumen de $\Delta 5nsP3$ ChikV material de cosecha mL $\times$ 0,02 factor de dilución = 1:50 es decir, la concentración final de CC700 es del 1%).

[0101] Tras la adición de la pasta, el material se incubó a 4°C durante 15 minutos bajo agitación constante utilizando un agitador magnético. Tras la incubación, la materia sólida CC700 se dejó sedimentar por gravedad durante 10 minutos. A continuación, se retiró el material $\Delta 5nsP3$ ChikV de la parte superior de la solución para evitar el bloqueo del filtro por las partículas CaptoCore. A continuación, las partículas CaptoCore restantes y el precipitado de ADN se eliminaron de la solución mediante filtración con una cápsula filtrante Mini Kleenpak EKV de $0,2 \mu\text{m}$ (Pall). El filtrado resultante se procesó posteriormente mediante centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa.

Centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa

[0102] La centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa (SGC) se utilizó para la concentración final y el pulido del material $\Delta 5nsP3$ ChikV. El material $\Delta 5nsP3$ ChikV se cargó encima de una solución formada por tres capas de sacarosa con diferentes densidades. Las tres capas de sacarosa se seleccionaron basándose en un estudio preliminar que mostró la formación de un gradiente lineal de sacarosa y una buena separación de las partículas de virus de los contaminantes

residuales. Los volúmenes óptimos de las soluciones de sacarosa se determinaron empíricamente. Los volúmenes de las capas individuales para una centrifugación a escala de 500 mL se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Concentraciones y volúmenes de sacarosa (escala de 500 mL)

Solución	Volumen (mL)
Cosecha con 10% de sacarosa	360
15% sacarosa	40
35% sacarosa	40
50% sacarosa	60
Volumen total	500

Preparación del gradiente de sacarosa

[0103] Los frascos de gradiente de sacarosa (500 mL) se prepararon superponiendo las capas individuales de sacarosa. Se conectó un tubo de plástico de 3,5 mm de diámetro interior a 60 cm de tubo de bomba peristáltica. El tubo de plástico se montó en un soporte de laboratorio mediante una abrazadera y se colocó en el frasco de la centrifugadora. La boquilla del tubo de plástico se colocó en el fondo de la botella. Utilizando una bomba peristáltica ajustada a un caudal de 25 mL por minuto, se bombeó al cilindro el material $\Delta 5\text{nsP3 ChikV}$ y las soluciones de sacarosa. Se utilizó una probeta graduada como recipiente de alimentación. La primera solución bombeada fue el material $\Delta 5\text{nsP3 ChikV}$, ya que tenía la densidad más baja (10% de sacarosa (p/p)). Tras la adición del material $\Delta 5\text{nsP3 ChikV}$, las soluciones de sacarosa se bombearon en orden ascendente empezando por la de menor densidad (15%), seguida de la solución de sacarosa al 35% y terminando con la solución de sacarosa de mayor densidad (50%). Una vez transferidas todas las soluciones de sacarosa, se retiró con cuidado el tubo de plástico para no alterar las capas. En la Figura 14 se muestra una ilustración de un gradiente completado.

Centrifugación

[0104] Antes de la centrifugación, se preenfrió a 4°C una centrifugadora Beckman Avanti JXN-26 equipada con un rotor Beckman 10.500. Los frascos de SG preparados se transfirieron cuidadosamente al rotor preenfriado (4°C) para no perturbar las capas de sacarosa. Los frascos se centrifugaron a 10.000 rpm (-18.500 rcf) a 4°C durante 17-20 horas. (En caso de que se utilizara otro sistema de centrifugación con un rotor diferente, habría que calcular la velocidad y los tiempos de centrifugación necesarios basándose en el factor k para conseguir una eficacia de centrifugación comparable).

Cosecha en gradiente de sacarosa

[0105] La recolección del gradiente de sacarosa tras la centrifugación se realizó manualmente utilizando una bomba peristáltica. Para recoger el gradiente de sacarosa se utilizó un tubo de plástico de 3,5 mm de diámetro interior unido a 60 cm de tubo de bomba peristáltica. El frasco de 500 mL que contenía el gradiente centrifugado se montó en un soporte de laboratorio en posición inclinada (~12°) utilizando una pinza. A continuación, se introdujo el tubo de plástico en la botella tocando el borde inferior de la misma y se fijó en su posición con una abrazadera. Esto dio lugar a un pequeño espacio de 1-2 mm entre la entrada del tubo y el fondo de la botella (véase la Fig. 14). Utilizando una bomba peristáltica ajustada a un caudal de 60 mL por minuto, se recogió el gradiente y se dividió manualmente en fracciones de 5 mL. Se cosechó un tercio del volumen de la botella y se desechó el resto. Las fracciones se analizaron inmediatamente midiendo la absorbancia UV en un lector de placas como se describe a continuación.

Análisis de fracciones por absorbancia UV y SEC-HPLC

[0106] La medición de la absorbancia UV se utilizó como método primario para el análisis de las fracciones del gradiente de sacarosa. La absorbancia a 214, 280 y 260 nm se comprobó inmediatamente después de finalizar el fraccionamiento. Brevemente, se transfirió una muestra de 100 μL de cada fracción a una placa de 96 pocillos y se midió la absorbancia a 214, 260 y 280 nm utilizando un lector de placas. Los valores de absorbancia se representaron gráficamente frente al número de fracción. En la Fig. 11A se muestra un perfil representativo. Las fracciones que contenían $\Delta 5\text{nsP3 ChikV}$ estaban indicadas por un pico en las tres longitudes de onda medidas (Fig. 11A, área sombreada en gris). La presencia de impurezas se indicó por un aumento de la señal UV214 tras el pico principal. Las fracciones que comprendían el pico principal se agruparon desde el inicio del pico hasta el valle de la curva de 214 nm. Este método puede utilizarse como método único para agrupar fracciones $\Delta 5\text{nsP3 ChikV}$.

[0107] Tras la identificación de las fracciones que contenían virus, se mezclaron las fracciones respectivas. Los criterios de agrupación de las fracciones SGC se basaron en los datos de UV 260 nm, p. ej., inicio de la agrupación al -10% del pico máximo, fin de la agrupación al -30% del pico máximo. (Puede ser necesario determinar empíricamente los criterios finales de agrupación a escala de fabricación). El gradiente de sacarosa se almacenó a < -65 °C o se formuló inmediatamente como sustancia activa (FS).

Cromatografía de exclusión por tamaño

[0108] Se analizó la pureza de las fracciones SGC agrupadas finales que contenían partículas infecciosas $\Delta 5nsP3$ ChikV purificadas mediante SEC-HPLC. En resumen, la SEC se realizó de la siguiente manera: se utilizó una columna Superose 6 10/300 Increase (GE Healthcare) equilibrada con PBS + 250 mM NaCl, pH 7,4 a 1 ml/min y 25°C, para detectar partículas ChikV a una longitud de onda de detección de 214 nm en las muestras agrupadas. La SEC-HPLC es un método semicuantitativo (rendimiento relativo) y cualitativo (pureza) que separa las partículas víricas intactas de los agregados víricos y las proteínas de la célula huésped (HCP). El método no puede distinguir entre partículas víricas infecciosas y no infecciosas debido a su idéntico tiempo de retención.

[0109] Como se muestra en la Fig. 11B, había dos picos definidos identificados por SEC: el pico $\Delta 5nsP3$ ChikV y un pico correspondiente a los componentes del tampón. El rendimiento de la etapa SGC basado en los datos SEC-HPLC para las fracciones agrupadas F6-F11 se estimó en ~70 %. La pureza final de la reserva de $\Delta 5nsP3$ ChikV SGC, basada en el análisis SEC-HPLC, se estimó en > 95%.

SDS-PAGE y tinción de plata

[0110] Se realizó una tinción de plata SDS-PAGE para evaluar cualitativamente la pureza de la muestra a lo largo del proceso de purificación, desde la primera cosecha de crudo hasta el SGC. Brevemente, las muestras del proceso ChikV analizadas por SDS-PAGE/tinción de plata se diluyeron 1:1,33 con tampón LDS y se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Las muestras se cargaron en geles Bis-Tris al 4-12 % (NuPAGE). La tinción con plata se realizó con el kit de tinción Silver Express (Invitrogen).

[0111] En la Fig. 11C se muestra un gel teñido con plata de una purificación representativa de ChikV $\Delta 5nsP3$. Las proteínas virales E1, E2 y C están marcadas en la parte derecha del gel. El pool final de SGC (fracción 7-fracción 11) se muestra en el carril 12. Obsérvese que tras el tratamiento con CaptoCore700 sigue apareciendo una banda HCP definida que migra entre la proteína ChikV E2 y C y que se ha identificado como una banda única en SDS-PAGE. Esta impureza se elimina por centrifugación en gradiente de sacarosa, pero aún puede observarse en las fracciones 13 y 14 (correspondientes a los carriles 14 y 15 de la Fig. 11C).

Enriquecimiento de partículas infecciosas $\Delta 5nsP3$ ChikV mediante tratamiento PS.

[0112] Aunque generalmente se utiliza como método para eliminar ADNhc contaminante, en el curso de la presente invención se observó que el tratamiento con PS también elimina agregados de virus y HCP. Durante todo el proceso de purificación se utilizó la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC-HPLC, como se ha descrito anteriormente) para determinar la pureza del virus ChikV en relación con las impurezas que también generan absorción UV.

[0113] Como puede verse en la Fig. 12B, el tratamiento con PS reduce no sólo las proteínas de la célula huésped y los contaminantes de bajo peso molecular de la preparación de $\Delta 5nsP3$ ChikV, sino que también reduce el área SEC correspondiente a los productos del virus, incluidos los agregados como se indica. Un hallazgo sorprendente, sin embargo, fue que incluso una reducción del área SEC total en un 86% (en un experimento representativo mostrado en la Fig. 12A, porción gris de las barras) no resultó en una reducción concomitante de partículas de virus infecciosas medidas por TCID₅₀ (Fig. 12A, eje izquierdo). En cambio, aunque se eliminó un gran porcentaje de partículas víricas mediante el tratamiento con PS, la mayoría de las partículas infecciosas permanecieron. Esta observación indica que el tratamiento con PS enriquece selectivamente las partículas víricas infecciosas a partir de un conjunto mayor de partículas víricas totales presentes en la cosecha bruta.

[0114] La TCID₅₀ se realizó para cuantificar las partículas de virus infecciosas durante el transcurso del proceso de purificación y para asignar un título de virus activo a las muestras finales de sustancia farmacológica y producto farmacológico. Brevemente, se sembraron células Vero a razón de 2×10^4 células por pocillo en 100 µl de medio (EMEM con 2 mM de L-glutamina + 5 % de FBS + 1 % de antibiótico/antimicótico) en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas con TC y se incubaron durante la noche a 35 °C / 5 % de CO₂. El segundo día, se infectaron monocapas de células Vero añadiendo 100 µl de diluciones seriadas 1:10 de las muestras de ensayo a cada uno de los pocillos sembrados por quintuplicado con células Vero y se incubaron a 35 °C / 5% CO₂. El séptimo día, se contaron las placas mediante visualización al microscopio. La TCID₅₀ se calculó según el método de cálculo de puntos finales de Reed & Munch (Reed, L.J.; Muench, H. (1938) A simple method of estimating fifty percent endpoints, The American Journal of Hygiene 27: 493-497).

[0115] Además, la microscopía electrónica de muestras de $\Delta 5nsP3$ ChikV antes y después del tratamiento con PS mostró que no sólo los agregados grandes sino también las partículas más pequeñas similares a virus no infecciosos (esencialmente partículas no completamente ensambladas que carecen del genoma de ARN) fueron eliminadas eficazmente por PS (Fig. 13).

[0116] Este enriquecimiento de partículas virales infecciosas también se observó cuando se analizaron por separado las cosechas crudas del día uno y del día dos. Como se presenta en la Tabla 4, el área SEC (partículas virales totales) de la cosecha del día 1 permanece más o menos igual tras el tratamiento con PS; mientras que se observa una gran disminución del área del pico viral en la cosecha del día 2 tras el tratamiento con PS. Esta observación fue confirmada por el análisis

MALLS de la preparación de virus, en el que se observó que un mayor porcentaje de partículas de virus tenían el tamaño correcto tras el tratamiento con PS. De forma similar a los resultados mostrados en la Fig. 12, las cosechas de los días 1 y 2 no mostraron ninguna reducción en las partículas infecciosas medidas por TCID₅₀ tras el tratamiento con PS, lo que indica que principalmente las partículas de virus no infecciosas, inmaduras y/o agregadas se eliminan durante el tratamiento con PS y las partículas infecciosas se enriquecen en la preparación.

[0117] Las muestras tratadas con PS se purificaron aún más mediante centrifugación en gradiente de sacarosa (véase la Fig. 14 para una preparación esquemática de un gradiente de sacarosa optimizado). Se determinó experimentalmente un gradiente óptimo de sacarosa como se muestra en la Fig. 15. Los resultados de la purificación adicional de ChikV tratada con PS en el gradiente de sacarosa optimizado de la invención se muestran en la Fig. 15D.

Tabla 4. Resumen del proceso de purificación de $\Delta 5nsP3$ ChikV descrito en el Ejemplo 1. El análisis SEC-MALLS de cosechas antes y después del tratamiento con PS muestra la eliminación de partículas de virus más grandes (agregados), un efecto que es particularmente pronunciado para las cosechas del día 2.

	SEC	MALLS		Partículas infecciosas
	Área [mAU*min]	Partículas totales /mL	% tamaño correcto (20-40 nm)	TCID ₅₀ log 10
Cosecha 1 (H1)	57	1,17E+11	49	10,2
H1 + sulfato de protamina	53	1,33E+11	81	10,0
Cosecha 2 (H2)	36	4,60E+09	3	7,9
H2 + sulfato de protamina	2	8,80E+09	59	7,9
Cosechas combinadas (C)	67	2,60E+10	14	9,9
C + sulfato de protamina	24	8,00E+10	72	10,1

[0118] Finalmente, en la Fig. 16 se presenta una visión general de las cantidades relativas de partículas de $\Delta 5nsP3$ ChikV y otros componentes, medidas por SEC-HPLC en varias etapas a lo largo de todo el proceso de purificación del virus, desde la cosecha en bruto (a) hasta el pool final purificado con SGC. En resumen, el proceso no sólo elimina la gran mayoría de contaminantes y productos no deseados, sino que también purifica en gran medida las partículas infecciosas de ChikV. Como muestran los datos presentados anteriormente, la preparación final es una preparación altamente enriquecida de partículas infecciosas de ChikV

Formulación de la sustancia farmacológica (DS)

[0119] Las fracciones SGC agrupadas se diluyen con tampón de formulación DS M (10 mM Tris, 5% Sacarosa (p/p), 1% (10 mg/mL) rHSA, pH 7.4 $\pm$ 0.2). El volumen final objetivo de DS debe estar en el rango de aproximadamente 2 L. Basándose en los datos actuales, el rango estimado del factor de dilución podría ser de 1:20 a 1:50.

Filtración estéril de la DS final

[0120] El DS final se filtró en condiciones asépticas en una campana de flujo laminar utilizando un filtro de jeringa de grado de esterilidad de 0,2 μ m (p. ej., cápsula filtrante Mini Kleenpak EKV de 0,2 μ m con superficie filtrante de 220 cm², Pall).

Cuantificación del ADN de la célula huésped (ADN_{hc}), de la proteína de la célula huésped (HCP) y de la endotoxina

[0121] Se determinó el contenido residual de ADN de la célula huésped en las muestras de gradiente de sacarosa utilizando el ensayo basado en qPCR. Se determinó que el contenido de ADN en el pool de SGC era $\leq$ 0,002 ng/mL. La presencia de proteína residual de células huésped (HCP) de células Vero se determinó mediante ELISA. Las proteínas residuales de la célula huésped presentes en las muestras del pool de gradiente de sacarosa se cuantificaron utilizando el kit ELISA Vero Cell HCP (Cygnus, F500). Se determinó que el contenido residual de proteína de la célula huésped en el pool de SGC era $\leq$ 200 ng/mL.

[0122] El contenido de endotoxinas del pool de SGC y DS se midió mediante el sistema Endosafe®-PTS™ (Charles River). El sistema utiliza reactivos de lisado de ambocitos de Limulus (LAL) mediante una metodología cromogénica cinética para medir la intensidad del color directamente relacionada con el contenido de endotoxinas en una muestra. Cada cartucho contiene cantidades precisas de un reactivo LAL autorizado, un sustrato cromogénico y un estándar de control de endotoxinas. Las muestras se diluyeron 1:100 en WFI. Se determinó que el SGC Pool F7-F11 tenía < 5,00 EU/mL; asimismo, también se determinó que la Sustancia Fármaco tenía < 5,00 EU/mL.

[0123] Se propusieron las siguientes especificaciones para impurezas en el Producto Farmacéutico final: ADNhc < 10 ng/dosis; Endotoxinas < 50 UE/dosis; HCP < 200 ng/dosis. Estas especificaciones residuales ya se cumplirían en el pool de SGC altamente concentrado (~10 log TCID₅₀/mL), lo que proporciona un alto margen de seguridad considerando el alto factor de dilución del pool de SGC a DP final de > 1:1000.

Ejemplo 2: Producción de una sustancia farmacológica del Zika apta para su aplicación como vacuna en humanos y animales Materiales y métodos:

[0124] Para la producción de ZikaV se utilizó como base la plataforma de proceso JEV (Srivastava et al., Vaccine 19 (2001) 4557-4565; US 6,309,650B1). Se adaptaron pequeños cambios de ciertas etapas del proceso a las propiedades del ZikaV y para mejorar la pureza. A continuación se resumen brevemente las fases del proceso (véanse también las figuras 17A y B). Brevemente, se evaluaron las inesperadas y novedosas propiedades de purificación del sulfato de protamina (PS) en procesos de purificación del virus Zika similares a los encontrados anteriormente. Una vez más, los agregados de partículas de virus no infecciosos, HCP y otras impurezas LMW se eliminaron mediante precipitación con PS, como lo demuestra la eliminación del hombro de agregados en SEC-HPLC y la ausencia de pérdida del título de virus infecciosos por el tratamiento con PS (Figura 18). A continuación se ofrece una mayor optimización del protocolo de purificación del Zika.

Upstream:

[0125]

- Expansión de células Vero basada en botella de rodillo (25x850cm² CellBind);
- 5%_C CO₂, 35°C, MEM+2mM L-Glutamina + 10% FBS
- Infección con el banco maestro de semillas de investigación del ZikaV (rMSB) a MOI 0,01
- Producción de virus sin suero
- 5% CO₂, 35°C, MEM+2mM L-Glutamina
- Cosechas múltiples (días 2, 3, 5 y 7) con realimentación
- Filtración estéril de las cosechas y almacenamiento a 2-8°C hasta su posterior procesamiento

Downstream:

[0126]

- Agrupación de las cosechas y concentración por ultrafiltración (100kDa)
- Estabilización de la cosecha concentrada (Tris/10% sacarosa) para su almacenamiento en caso necesario (-80°C)
- Eliminación del ADNhc mediante sulfato de protamina (2 mg/mL)
- Purificación en gradiente de sacarosa (gradiente optimizado de tres capas)
- Formaldehído Inactivación (0,02%, 22°C, 10 días), neutralización con Na-metabisulfito
- Dilución al contenido objetivo de antígeno DS y formulación con hidróxido de aluminio (0,5mg Al/mL)

[0127] La cepa H/PF/2013 del virus del Zika se aisló originalmente de una mujer de 51 años (número de acceso KJ776791.1, también SEQ ID N°: 13) de la Polinesia Francesa. Se obtuvo una muestra del Archivo Europeo de Virus (EVAg; Ref-SKU: 001v-EVA1545). A partir de este material, se preparó un banco maestro de semillas de investigación (rMSB) en células Vero como sustrato celular y se comprobó la secuencia genómica mediante secuenciación. Dado que se desconocía la secuencia genómica en las secuencias 5'y 3'flanqueantes de la cepa H/PF/2013 del virus Zika, se diseñaron cebadores para la secuenciación en esas regiones basándose en otras cepas del virus Zika, mientras que los cebadores internos se diseñaron a partir de la secuencia publicada (SEQ ID N°s: 80 a 123, véase también el cuadro A). La secuencia obtenida del rMSB mediante el uso de estos cebadores se proporciona mediante SEQ ID N°: 78. Había un solapamiento del 100% de la secuencia con la secuencia publicada de la cepa H/PF/2013 del virus del Zika (SEQ ID N°: 13). Sin embargo, secuenciamos regiones adicionales 5' (40 pb adicionales) y 3' (160 pb adicionales) representadas en SEQ ID N°: 78. El virus Zika puede comprender SEQ ID N°: 78. El ARN genómico es algo más largo que la secuencia según SEQ ID N°: 78 (quizás 200 pb adicionales). Además, cabe esperar que un virus Zika adaptado a una célula huésped como, p. ej., las células Vero, contenga una o más mutaciones. Por estas razones, el virus Zika puede comprender la secuencia de SEQ ID N°: 78 o, preferiblemente, una secuencia con al menos un 95%, 96%, 97%, 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con la secuencia proporcionada por SEQ ID N°: 78. Además, como es probable que el genoma vírico contenga aún más regiones flanqueantes a SEQ ID N°: 78; el virus Zika puede contener la secuencia de SEQ ID N°: 78 y opcionalmente comprende además extensiones en los extremos 5' y/o 3' de al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, al menos 100, al menos 110, al menos 120 o al menos 130 nucleótidos. El virus Zika puede comprender al menos la secuencia codificante para toda la poliproteína de la cepa H/PF/2013 del virus Zika, es decir, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 79 o una poliproteína con al menos 95%, 96%, 97%, 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia proporcionada por SEQ ID N°: 79. Además, el virus Zika comprende al menos la secuencia codificante para la proteína E de la cepa H/PF/2013 del virus Zika SEQ ID N°: 47 o una proteína E de la misma con al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, o al menos un 99% de identidad de secuencia con la secuencia proporcionada por SEQ ID N°: 47.

Crecimiento del virus en células Vero

[0128] Las células Vero se cultivaron en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) que contenía un 10% de suero bovino fetal (FBS). Se infectaron cultivos de monocapas celulares Vero con la cepa H/PF/2013 del virus del Zika a una multiplicidad de infección (moi) de 0,01 unidades formadoras de placas (ufp) por célula. Tras 2 horas de adsorción del virus, los cultivos se lavaron 3 veces con PBS y se alimentaron con EMEM sin FBS y se incubaron a +35°C con un 5% de CO₂. Los cultivos de células Vero infectadas se incubaron hasta que el título del virus alcanzó el nivel deseado.

[0129] El medio de cultivo se cosechó en los días 2, 3, 5 y 7 y se juntaron de esos días de cosecha y luego se centrifugaron en una centrifuga estándar. A continuación, se filtraron los sobrenadantes. Los sobrenadantes de los cultivos de virus se concentraron mediante ultrafiltración TFF para eliminar los componentes de los medios de cultivo celular y reducir el volumen del lote.

Evaluación del procedimiento de cosecha

[0130] El proceso actual de cosecha del JEV ha programado cosechas en los días 3, 5, 7 y 9 post infección. Para imitar el proceso del JEV, se infectaron frascos de rodillos con el banco P4-FBS del ZIKV a una MOI de 0,01 en medio de infección (MEM con 2% de FBS + 2mM de L-glutamina) durante 2 horas. Tras retirar el inóculo, las células se lavaron dos veces con PBS y se añadieron 200 mL de medio de producción (MEM+ 2mM L-glutamina).

[0131] Después de tomar una muestra el día 2, la primera cosecha de virus se realizó el día 3 después de la infección. En este punto se pudo observar un CPE significativamente mayor en comparación con las células en las que se eliminó el virus el día 2. El análisis de la placa mostró que los títulos virales en el día 2 estaban en el mismo rango que para el programa de recolección estándar. Sin embargo, a partir de la cosecha del día 3, los títulos observados fueron significativamente más bajos, en correlación con el aumento del ECP observado en comparación con el programa de cosecha estándar. El día 5 después de la infección ya no se observaron células vivas, por lo que el experimento se dio por concluido con la cosecha final del día 5.

Tabla 5: Los títulos calculados por ensayo de placa se resumen en la lista a continuación.

	Log 10 PFU/mL
muestra día 2	7.02
cosecha día 3	5.66
cosecha día 5	6.26

[0132] Este hallazgo condujo a un programa de cosecha optimizado para controlar mejor el CPE y permitir días adicionales de cosecha 5 y 7, ver Figura 23. Para ambos días de cosecha, el protocolo optimizado de ZikaV produjo títulos de virus significativamente más altos en comparación con el protocolo modificado, lo que demuestra que el momento de la primera cosecha es crucial para los rendimientos de producción. Además, la primera cosecha en el día 3 da como resultado un máximo de 2 puntos de cosecha, mientras que la primera cosecha en el día 2 permite 4 puntos de cosecha, lo que aumenta aún más la ganancia de rendimiento.

Purificación downstream del virus Zika

[0133] El proceso de purificación se llevó a cabo a temperatura ambiente (18-22°C) a menos que se indique lo contrario. La purificación del virus comenzó con la concentración de la cosecha combinada filtrada utilizando módulos de ultrafiltración TFF de 100 kDa de corte para eliminar los componentes del medio de cultivo celular y reducir el volumen del lote. Tras la concentración, el material de cosecha filtrado y agrupado se ajustó a una concentración final de 25 mM de Tris pH 7,5 y 10% de sacarosa (p/p) utilizando una solución madre de ambos componentes (véase la Figura 19 para la SEC-HPLC de diferentes cosechas antes del tratamiento con PS). Esto permitió congelar la cosecha concentrada a < -65°C en caso necesario.

[0134] La reducción del ADN de la célula huésped y de las proteínas, así como la reducción de los agregados de virus no infecciosos en el material concentrado se logró mediante precipitación con sulfato de protamina (2 mg/mL) seguida de centrifugación por densidad de sacarosa (2-8°C) como etapa final de pulido (véase la Figura 20 para SEC-HPLC de diferentes cosechas después del tratamiento con PS). El proceso de purificación se diseñó para que se completara en 2 días laborables, comenzando el SGC al final del día 1, seguido del fraccionamiento y el análisis SDS-PAGE el día 2. Las fracciones del gradiente de sacarosa se almacenaron a 2-8 °C durante el análisis SDS-PAGE (tinción de plata) para identificar las fracciones puras que contenían ZikaV (véase la Figura 21). Tras agrupar las fracciones pertinentes, se diluyó el pool y se inactivó con formol. Tras agrupar las fracciones relevantes de la centrifugación en gradiente de sacarosa, el pool se diluyó 1:3 en PBS y se inactivó con Formalina (0,02% v/v, 200ppm). Las fracciones se sometieron a análisis por SDS-PAGE.

Efecto del tratamiento con PS en la recuperación del virus

[0135] Muestras de cosechas individuales concentradas 30x días 2, 3, 5 y 7 fueron analizadas antes (Figura 19) y después del tratamiento PS (Figura 20) por SEC-HPLC y ensayo de placa. La SEC-HPLC se utilizó para determinar el contenido total relativo del ZikaV (activo + inactivo) expresado como área del pico, mientras que el valor rel. La pureza del pico del ZikaV se indica como el contenido relativo de la población de monómeros del virus respecto al pico total del virus. El

ensayo en placa establece el contenido de partículas virales activas totales en cada muestra. Los resultados experimentales se resumen en la Tabla 1. La recuperación del pico de virus por SEC-HPLC fue sólo de entre el 12 y el 36%, con una pureza del pico tras el tratamiento con PS del orden del > 90% (no se detectaron agregados de virus). La recuperación de partículas víricas activas mediante el ensayo en placa fue en todos los casos de > 100% (130-700%, rango dentro de la variabilidad del ensayo), lo que demuestra que no se perdieron partículas víricas activas durante el tratamiento con PS. Estos resultados muestran que durante el tratamiento con PS sólo se eliminaron las partículas no infecciosas (virus inmaduros y/o agregados).

Tabla 6: Recuperación de ZikaV por SEC-HPLC y ensayo de placas antes y después del tratamiento con PS.

SEC-HPLC

Día de cosecha	Área máxima mAU*min			Contenido de monómeros de virus después de PS (%)
	conc. 30x	30x + PS	Recuperación de SEC (%)	
Día 2	101.36	18.63	18	89%
Día 3	144.51	17.48	12	90%
Día 5	19.97	5.92	30	96%
Día 7	68.80	24.43	36	99%

Ensayo de placas

[0136]

Día de cosecha	conc. 30x	30x + PS	Recuperación de placa (%)
Día 2	3E+08	5E+08	179
Día 3	2E+08	4E+08	193
Día 5	1E+08	9E+08	700
Día 7	3E+08	4E+08	132

Centrifugación en gradiente de sacarosa

[0137] La cosecha tratada con PS se dividió en dos partes y se cargó en dos botellas de centrifuga. Se utilizó la centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa (SGC) para la concentración final y el pulido del material del ZikaV. La cosecha concentrada tratada con ZikaV PS se cargó sobre una solución consistente en tres capas de sacarosa con diferentes densidades. Las tres capas de sacarosa se seleccionaron basándose en un estudio preliminar que mostró la formación de un gradiente lineal de sacarosa y la separación completa de las partículas de virus de los contaminantes residuales, como se demostró para el ChikV (Fig. 15D). Los volúmenes óptimos de las soluciones de sacarosa se determinaron empíricamente. Los volúmenes de las capas individuales para una centrifugación en escala de botella de 100 mL se muestran en la Tabla 2.

Tabla 7: Capas/volúmenes individuales para una centrifugación en botella.

Solución	Volumen (ml)
Cosecha tratada con PS en 10% de sacarosa (L)	40
15% de sacarosa (J)	15
35% de sacarosa (I)	15
50% de sacarosa (H)	20
Volumen total	90

[0138] Los frascos de gradiente de sacarosa se prepararon estratificando las capas individuales de sacarosa. Se fijó un tubo de plástico al tubo de la bomba peristáltica. El tubo de plástico se montó en un soporte de laboratorio mediante una abrazadera y se colocó en el frasco de la centrifugadora. La boquilla del tubo de plástico tocaba el fondo de la botella. Mediante una bomba peristáltica se bombeó el material ZikaV y las soluciones de sacarosa al cilindro. Se utilizó una probeta graduada como recipiente de alimentación. La primera solución bombeada fue el material ZikaV, ya que representaba la solución de menor densidad (10 % de sacarosa (p/p)). Después del material ZikaV, se bombearon las soluciones de sacarosa en orden ascendente, comenzando con la solución J al 15 % (p/p), seguida de la solución I al 35 % de sacarosa y terminando con la solución H de sacarosa de mayor densidad (50 % (p/p)). La configuración descrita se muestra en la figura 14. Una vez transferidas todas las soluciones de sacarosa, se retiró con cuidado el tubo de plástico para no alterar las capas.

[0139] Antes de la centrifugación, la centrifugadora se preenfrió a 4°C. Los frascos de SG preparados se transfirieron

cuidadosamente al rotor preenfriado. (Nota: Debe evitarse el movimiento brusco de las botellas durante la transferencia al rotor para no alterar las capas de sacarosa). Los frascos se centrifugaron a ~11.000 RCF máx. a 4 °C durante al menos 20 horas, sin freno/desaceleración activados. En caso de que se utilice un sistema de centrifugación con un rotor diferente, la velocidad y los tiempos de centrifugación necesarios deben calcularse en función del factor k para conseguir una eficacia de centrifugación comparable.

[0140] La recolección del gradiente de sacarosa se realizó manualmente utilizando una bomba peristáltica. Para recoger el gradiente de sacarosa se utilizó un tubo de plástico conectado a una bomba peristáltica. El frasco que contenía el gradiente se montó en un soporte de laboratorio en posición inclinada (~12°) utilizando una pinza. A continuación, se introdujo el tubo de plástico en la botella tocando el borde inferior de la misma y se fijó en su posición con una abrazadera. Esto dio lugar a un pequeño espacio de 1-2 mm entre la entrada del tubo y el fondo de la botella (véase la figura 14).

[0141] Utilizando una bomba peristáltica ajustada a un caudal de 30 mL por minuto, se recogió el gradiente y se dividió manualmente en fracciones de 2 mL. Se recogió un total de 32 fracciones por frasco (~ 64 mL) y se desechó el volumen restante. Las fracciones se analizaron inmediatamente mediante SDS-PAGE / tinción de plata para identificar las fracciones que contenían virus con una pureza suficientemente elevada. En la Figura 21 se muestra un SDS-PAGE representativo. Las fracciones 10-14 se mezclaron y se procesaron posteriormente.

[0142] La solución viral purificada se inactivó mediante incubación con formaldehído al 0,02% durante un periodo de diez días en una incubadora a temperatura controlada de 22°C. El formaldehído se neutraliza añadiendo metabisulfito sódico el décimo día.

[0143] El grupo de gradiente de sacarosa (~17 mL después del muestreo) se diluyó 3 veces más con PBS hasta un volumen final de 51 mL en un recipiente PETG. Se añadió a esta piscina un volumen de solución de formaldehído al 1% (10.000 ppm) equivalente a 1/50 del volumen final de la piscina de preformaldehído, lo que dio lugar a una concentración efectiva de 200 ppm. La solución tratada con formaldehído se mezcló en un agitador magnético durante 10 minutos. Tras la toma de muestras, la solución vírica tratada con formaldehído se colocó en una incubadora refrigerada a 22°C ± 2°C. El día 5 tras la adición de formaldehído, la solución vírica tratada con formaldehído se filtró a través de un filtro de 0,2 µm y se volvió a colocar en la incubadora a 22°C ± 2°C. El día 10, tras retirar la muestra final de inactivación de 10 días, se transfirió asépticamente un volumen del 1 % (del peso de la solución viral final tratada con formaldehído) de solución de metabisulfito sódico 200 mM (concentración final 2mM) al recipiente PETG que contenía la solución viral tratada con formaldehído. Después de mezclar durante 5 minutos en un agitador magnético, la solución viral inactivada neutralizada se mantiene a temperatura ambiente (20 a 25°C) durante un mínimo de 30 minutos. Tras la toma de muestras, la solución vírica inactivada neutralizada se almacena a 5°C ± 3°C hasta su posterior procesamiento.

Inactivación por formaldehído

[0144] Los parámetros críticos para esta etapa son la concentración final de formalina, la temperatura, la mezcla y la transferencia a un nuevo recipiente. Se ha establecido un criterio de aceptación preliminar para un máximo de ufp/mL (determinado mediante ensayo en placa) en el pool diluido antes del tratamiento con formaldehído.

[0145] La calidad de la solución viral inactivada neutralizada se controló mediante los siguientes parámetros: Ensayo en placa el día 10, SEC-HPLC, SDS-PAGE/Western Blot.

[0146] Curiosamente, el análisis SEC-HPLC de las muestras tomadas durante el periodo de inactivación seguido de la neutralización con bisulfito mostró un área de pico más o menos constante durante todo el periodo de inactivación. Esto contrasta con el JEV, en el que se observan pérdidas de partículas virales de hasta el 60% utilizando el proceso divulgado por Srivastava et al. Vaccine 19 (2001) 4557-4565. En un modelo a escala reducida, las pérdidas virales fueron incluso mucho mayores debido a la relación superficie/área a menor escala y a las elevadas pérdidas debidas a la adsorción inespecífica. Se observaron las siguientes diferencias entre el experimento de inactivación del ZikaV y el de inactivación del JEV:

A) Pureza mucho mayor de la reserva de SGP del ZikaV con respecto a la PS residual (< 2µg/mL) en comparación con el JEV. La muestra 3 veces inactivada del ZikaV contenía, por tanto, < 1µg/mL de PS residual. El pool comercial JEV SGP contiene una media de ~120µg/mL (hasta 152 µg/mL posible). La dilución media a la solución de inactivación de ~14 veces da como resultado un contenido residual de PS de hasta ~11 µg/mL. Es posible que una mayor cantidad de PS residual pueda causar la precipitación del virus debido a la reticulación / reacción con la formalina.

B) La muestra de inactivación del ZikaV contenía ~10% de sacarosa (dilución triple de la reserva de SGP que contenía ~30-35% de sacarosa). La sacarosa podría tener un efecto estabilizador de las partículas virales del ZikaV durante el tratamiento con formalina.

Dilución a DS y formulación con hidróxido de aluminio (DP)

[0147] Para la preparación de la sustancia farmacológica del ZikaV utilizada en el ensayo de potencia en ratones, se buscó un contenido de antígeno (expresado como partículas virales totales o área de pico SEC) 5 veces mayor en

comparación con Ixiaro. La base para la determinación del contenido de antígeno fue la SEC-HPLC. Brevemente, se utilizó una columna Superose 6 10/300 Increase (GE Healthcare) equilibrada con PBS + 250 mM NaCl, pH 7,4 a 1 ml/min y 25°C, para detectar el ZikaV a una longitud de onda de detección de 214 nm en las muestras de cosecha y durante todo el proceso *downstream*. En el proceso actual del JEV, el contenido de antígeno en la VNI se determina mediante un ELISA específico. Se observó una buena correlación entre el contenido de antígeno determinado por ELISA y por SEC-HPLC. En promedio, el contenido de antígeno en las muestras comerciales de VNI está en el rango de 33 AU/mL correspondiente a ~5.2mAU de área de pico de JEV, ver Figura 22.

[0148] NIV ZikaV día10 (pico de Zika ~36 mAU, analizado en la columna Waters HPLC/Superose6 Increase) se diluyó con PBS hasta un objetivo de 6,3 (dilución ~5,7x). Se añadió hidróxido de aluminio a una concentración final de 0,5 mg/mL de aluminio (1/20 v/v de solución madre de alumbre al 2% añadida) para preparar el Producto Farmacéutico (DP) del ZikaV. La DP se mezcló suavemente durante 5 minutos. Se extrajo una alícuota de la DP, se sedimentó el alumbre por centrifugación y se analizó el sobrenadante claro por SEC-HPLC. No se detectó ningún pico de ZikaV en el sobrenadante, lo que indica una adsorción completa (estimada en > 95%) de las partículas víricas en el adyuvante mineral. El ZikaV DP formulado se almacenó a 2-8°C.

[0149] El perfil de impurezas de la DS del virus Zika inactivado es comparable al perfil de la DS del JEV, con la excepción de un menor contenido de PS (Tabla 8).

Tabla 8: Determinación del perfil de impurezas en muestras de DS de Zika y JEV:

	Especificación (JEV DS)	JEV	Zika
HCP (ng/ml)	<100 LOQ 12 ng/ml	<LOQ	<LOQ
ADN (pg/ml)	<200 LOQ 40 pg/ml	<40	<40
Agregados por SEC-MALLS (%)	No especificado, parte de la caracterización LOQ 5%	<LOQ	<LOQ
PS (mg/ml)	Especificación sólo en grupo de SGP para demostrar el rendimiento de proceso consistente (19-152µg/ml). *contenido de PS en DS calculado sobre la base del contenido de PS en grupo de SGP (~100 µg/ml) y factor de dilución medio (~28x) para DS; LOQ 2 mg/ml	≈4*	<<LOQ
*Impurezas de PS típicas en una muestra de JEV producida de acuerdo con el protocolo divulgado en Srivastava et al. Vaccine 19 (2001) 4557-4565.			

Resultados SEC-MALLS

[0150] En la Figura 24 se muestra un perfil de elución SEC-HPLC representativo del NIV de ZikaV a una longitud de onda de detección de 214 nm. Obsérvese que se añadió BSA (50µg/mL) a la muestra para minimizar las pérdidas en el vial de vidrio de HPLC debidas a la adsorción superficial inespecífica. El contenido de monómeros del ZikaV se estimó en ~98% con un contenido de multímeros de ~2%.

[0151] El análisis SEC-MALLS (Figura 25) de la muestra confirmó que el radio Rz del pico poblacional 1 del ZikaV monómero era de 21,6 nm y de ~49 nm para el pico 2 del multímero. La distribución acumulativa del tamaño de las partículas mostró que el 89% de todas las partículas víricas se encuentran en un intervalo de radio entre 18 y 25 nm (Figura 26).

[0152] Los resultados confirman la pureza y homogeneidad del NIV de ZikaV.

Título viral por ensayo en placa

[0153]

Tabla 9: Los pfus del ZikaV activo se cuantificaron mediante un ensayo de placa durante todo el proceso.

Muestra	Pfu/ml
Día de cosecha 2 (filtrado)	6.4×10^7
Día de cosecha 3 (filtrado)	1.0×10^8
Día de cosecha 5 (filtrado)	1.5×10^8
Día de cosecha 7 (filtrado)	1.1×10^8
Concentrado 300x de cosecha tratada con PS (=carga de SGP)	9.0×10^6
Grupo de SGP	8.9×10^7
Inicio de inactivación (grupo de SGP diluido 1:3)	3.4×10^8
Día de inactivación 5	<LOD
Día de inactivación 10	<LOD

Comparación de PS y Benzonase en el rendimiento del proceso

[0154] Se realizó una comparación directa del método de extracción de ADN del pool de cosecha concentrado de ZikaV. Una alícuota se trató con PS (2 mg/mL, 15min a temperatura ambiente), la otra alícuota se trató con Benzonasa (50 U/mL, 2 mM MgCl₂, 4h RT, 48h 2-8°C). Ambas muestras se purificaron posteriormente mediante gradiente de sacarosa, tal como se describe en este informe. Curiosamente, las muestras tratadas con Benzonasa no produjeron fracciones puras tras la centrifugación en gradiente de sacarosa de la cosecha tratada con ZikaV. En las fracciones en las que se detectaron las bandas específicas del virus, se detectó una elevada cantidad de proteína de la célula huésped en todas las fracciones recogidas. El material tratado con PS dio lugar a fracciones que contenían ZikaV puro, como era de esperar. Este hallazgo puede sugerir que la PS no sólo es eficaz para la eliminación del ADN por precipitación, sino que además mejora la recuperación de partículas de virus en el gradiente al interrumpir la interacción del ADN (fragmentos) y las partículas de virus. El tratamiento con benzonasa no elimina el ADN, sólo lo fragmenta. Los fragmentos de ADN residuales podrían seguir interactuando con las partículas de virus y los HCP residuales, lo que daría lugar a una contaminación cruzada y a una copurificación en el gradiente de sacarosa. Las fracciones SGP agrupadas también se analizaron mediante SEC-HPLC. Aunque se detectó un pico grande, SDS-PAGE confirmó que esta muestra estaba muy contaminada con HCP. Tras el análisis SEC-HPLC podría detectarse un gran pico en UV214 y 280 nm debido a la posible interacción de los HCP con partículas víricas de gran tamaño, lo que modificaría la absorbancia UV.

Inmunogenicidad del virus Zika cultivado en Vero

Inmunización de ratones

[0155] Antes de la inmunización, se sangraron por vena facial grupos de diez ratones CD1 hembra de 6 semanas de edad y se prepararon sueros preinmunes. Se administró una inmunización intraperitoneal de 200 µl. Una titulación de dosis (12 µg, 3 µg, 1 µg, 0,33 µg, 0,11 µg, 0,037 µg y 0,012 µg, equivalentes a la cantidad de proteína en IXIARO) de virus Zika inactivado formulado con hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) a una concentración final del 0,7%. Tres semanas después de la inmunización, se extrajo sangre y se prepararon sueros inmunes. Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con la legislación austriaca (BGB1 Nr. 501/1989) y aprobado por el "Magistratsabteilung 58".

Prueba de neutralización de la reducción de placas (PRNT)

[0156] Para la PRNT se utilizaron placas de doce pocillos. Cada pocillo se sembró con 1 mL de medio que contenía 4×10^5 células Vero y se incubó a 35°C con 5% de CO₂ durante la noche. Se analizaron por triplicado grupos de sueros inactivados por calor de cada grupo de dosis. Los virus diana (H/PF/2013 (SEQ ID N°: 13) o MR766 (SEQ ID N°: 11)) se diluyeron a 100 ufp/165 µl. Se incubaron volúmenes iguales de virus diana y de dilución de suero a 35°C con un 5% de CO₂ durante 1 hora. Se aspiró el medio de cultivo celular de las células Vero y se añadieron 330 µl de la mezcla objetivo de dilución de virus/suero a cada pocillo y se agitaron las placas 5 veces hacia delante y hacia atrás antes de incubarlas durante 2 horas a 35°C con un 5% de CO₂. A cada pocillo se añadió 1 mL de una solución de metilcelulosa al 2% que contenía EMEM y nutrientes, las placas se incubaron durante 5 días a 35°C con 5% de CO₂ antes de teñir las células durante 1 hora con violeta cristalino/5% de formaldehído y posteriormente se lavaron 3 veces con agua desionizada. Las placas se secaron al aire y se contó manualmente el número de placas en cada pocillo.

Resultados

[0157] Se observó neutralización con grupos de suero de ratones inmunizados con la vacuna inactivada contra el virus del Zika (H/PF/2013) hasta 37 ng (dosis equivalente a la cantidad de proteína en IXIARO®) contra los virus del Zika de

linajes asiático (H/PF/2013) y africano (MR766) (Figuras 27 y 28, respectivamente). Se observó una inhibición completa en la dilución sérica 1:20 con una dosis de inmunización de hasta 110 ng (dosis equivalente a la cantidad de proteína en IXIARO®). La neutralización de los linajes asiático (H/PF/2013) y africano (MR766) del virus del Zika fue equivalente, lo que indica una elevada neutralización cruzada entre diferentes cepas del virus del Zika de la vacuna inactivada contra el virus del Zika (H/PF/2013).

[0158] Se realizó otro ensayo de neutralización utilizando el ensayo de microneutralización descrito por Larocca, et al. (2016, Nature doi: 10.1038/nature18952). Se observó que el virus Zika inactivado descrito en el presente documento tenía un título MN50 (microneutralización) de 90 a 1 µg de virus purificado inactivado.

[0159] Otros métodos: Se evalúa la inmunogenicidad de preparados inactivados del virus Zika utilizando un modelo de ratón de infección por Zika. Grupos de ratones adultos se inmunizan por vía subcutánea (s.c.) con 500, 50 o 5 ng de virus Zika inactivado con adyuvante (p. ej., hidróxido de aluminio con o sin IC31®), o sin adyuvante. Un grupo adicional de ratones recibe PBS como control negativo. A cada grupo se le administra el inóculo indicado en t=0 y, en algunos casos, también entre tres y cuatro semanas después (t=3/4). A partir de aproximadamente tres semanas después de la administración de la última inmunización, se obtienen muestras de suero de cada uno de los ratones a intervalos regulares. Las muestras de suero se analizan para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes mediante PRNT.

[0160] La eficacia protectora in vivo de los preparados de virus Zika inactivados también se evalúa utilizando un modelo de ratón de infección por Zika, es decir, ratones *knock-out* del receptor IFN-alfa/beta (A129) (véase, p. ej., Dowall et al. marzo de 2016, <http://dx.doi.org/10.1101/042358>) o el bloqueo del receptor IFN-alfa/beta mediante la administración de anticuerpos monoclonales contra el receptor IFN-alfa/beta a ratones C57BL/6 o BALB/c (véase, p. ej., Pinto et al. Diciembre de 2011, DOI: 10.1371/journal.ppat.1002407). Para los ensayos de protección, se inoculan grupos de 10 ratones A129, C57BL/6 o BALB/c de tres a ocho semanas de edad por vía subcutánea en los cuartos traseros con virus Zika inactivado con adyuvante (hidróxido de aluminio) o sin adyuvante en t=0. Los controles de la misma edad se inoculan con PBS o antígenos inespecíficos en alumbre. Los ratones se refuerzan opcionalmente con una segunda administración de la inoculación indicada tres o cuatro semanas después. A continuación, los ratones son desafiados por vía subcutánea entre tres y ocho semanas después de la inmunización mediante la inoculación de una dosis mortal del virus del Zika vivo. Un día antes de la provocación de los ratones C57BL/6 y BALB/c, se les administra pasivamente (por vía intraperitoneal) anticuerpos monoclonales contra los receptores IFN-alfa/beta. Se realiza un seguimiento diario de la morbilidad y mortalidad de los ratones desafiados durante un máximo de veintidós días. Otra alternativa es desafiar intracranalmente a ratones adultos vacunados/no vacunados y observar la protección.

[0161] Se espera que el virus Zika producido por el proceso aquí descrito proporcione resultados funcionales muy similares en ensayos in vitro, in vivo y, finalmente, en humanos, a los de la vacuna contra el VEJ actualmente autorizada en la UE y EE.UU. y en otros lugares, IXIARO®. La dosificación puede variar, pero debido al perfil de impurezas muy similar y a la fabricación casi idéntica, se esperará un resultado de eficacia y seguridad muy similar al que se determinó para la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa actualmente autorizada (autorizada en la UE y EE.UU. y en otros lugares).

Debate y conclusión

[0162] La plataforma de fabricación existente para la producción de la vacuna inactivada IXIARO® contra el JEV se utilizó como base para un estudio de viabilidad de fabricación de la vacuna candidata inactivada contra el ZikaV (cepa asiática H/PF/2013). El virus se produjo en células Vero cultivadas en frascos de rodillos. El virus se purificó mediante tratamiento PS seguido de un gradiente de sacarosa optimizado. La inactivación se realizó mediante tratamiento con formol (0,02 %, 10 días a 22 °C). Para los estudios exploratorios de inmunización en ratones, se preparó una DP formulada con Alumbre con un contenido estimado de partículas de virus 5 veces mayor en comparación con IXIARO®, la Vacuna comercial contra el JEV. El perfil de impurezas de la DS cumplía todos los criterios definidos en la especificación para IXIARO®, la vacuna comercial contra el VEJ. La neutralización de los linajes asiático (H/PF/2013) y africano (MR766) del virus del Zika fue equivalente, lo que indica una elevada neutralización cruzada entre diferentes cepas del virus del Zika de la vacuna inactivada contra el virus del Zika (H/PF/2013).

[0163] Los datos in vivo relativos a la inmunogenicidad de la vacuna inactivada contra el virus Zika aquí descrita indican que el virus es sorprendentemente potente inmunogénico y también altamente protector cruzado (inmunogenicidad muy similar en cepas africanas y asiáticas). Los datos indican que la inmunogenicidad fue superior a la del candidato a vacuna inactivada contra el virus del Zika de la que se ha informado recientemente (Larocca, et. al, 2016, supra.). Los virus inactivados se encuentran entre las vacunas más seguras y son especialmente preferibles para administrar a poblaciones en las que la seguridad es especialmente preocupante, como mujeres embarazadas, niños y personas inmunodeprimidas, lo que hace que el virus del Zika inactivado aquí descrito sea especialmente adecuado. Obtener un título elevado de virus inactivado es un reto sobre el terreno. El proceso aquí descrito para purificar el virus Zika inactivado da como resultado no sólo un alto rendimiento, sino también una sustancia farmacológica muy pura.

Ejemplo 3: Desarrollo de un proceso de purificación para la vacuna contra el virus de la fiebre amarilla producida en células Vero

5 **[0164]** Se desarrolló un proceso *downstream* para la purificación de partículas infecciosas del virus de la fiebre amarilla por el que se eliminan los ácidos nucleicos de la célula huésped, las partículas no infecciosas del virus y los agregados mediante la adición de sulfato de protamina como se describe en los Ejemplos 1 y 2. Las inesperadas y novedosas propiedades de purificación del sulfato de protamina (PS) se evaluaron en procesos de purificación para la fiebre amarilla (YF) de la siguiente manera: Como antes, el tratamiento de la YF-cosecha con PS reduce significativamente la cantidad de agregados, como se observa con SEC para dos cepas vacunales actualmente en desarrollo (Figura 29).

REIVINDICACIONES

1. Uso de una centrifugación en gradiente de sacarosa optimizada para eliminar el sulfato de protamina de las partículas infecciosas purificadas del virus de Chikungunya, en la que dicha centrifugación en gradiente de sacarosa optimizada comprende una fracción que comprende el virus de Chikungunya en una solución de sacarosa al 10% +/- 1% (p/p) y tres capas más de soluciones de sacarosa con densidades diferentes, es decir, una primera solución de sacarosa con un 15% +/- 1% (p/p) de sacarosa, una segunda solución de sacarosa con un 35% +/- 1% (p/p) de sacarosa, y una tercera solución de sacarosa con un 50% +/- 1% (p/p) de sacarosa.
2. Un proceso para la purificación de partículas infecciosas del virus Chikungunya, que comprende las etapas de:
 - a) proporcionar una cosecha bruta (a) que comprenda partículas de virus Chikungunya e impurezas, en la que dichas impurezas se generan a partir del cultivo de dichas partículas de virus Chikungunya en un sustrato celular;
 - b) reducir las impurezas de la cosecha bruta (a) por precipitación con sulfato de protamina, para obtener un preparado de virus Chikungunya (b);
 - c) purificar aún más la preparación de virus de Chikungunya (b) mediante centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa, para obtener una preparación de virus de Chikungunya (c), en la que el gradiente de sacarosa se proporciona de manera que la protamina pueda separarse completamente o casi completamente de la fracción de virus; y en la que la concentración de protamina se reduce mediante esta etapa hasta el punto de que la concentración de protamina en la sustancia farmacológica final es inferior a 1 µg/ml, preferentemente inferior a 0,5 µg/mL, más preferentemente inferior a 0,1 µg/mL, más preferentemente inferior a 0,05 µg/mL, medida por espectroscopia de masas o resonancia magnética nuclear, en la que dicha centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa comprende la preparación de virus Chikungunya (b) proporcionada en una solución de sacarosa al 10% +/- 1% (p/p) y tres capas de sacarosa con diferentes densidades, es decir, una primera solución de sacarosa con un 15% +/- 1% (p/p) de sacarosa, una segunda solución de sacarosa con un 35% +/- 1% (p/p) de sacarosa, y una tercera solución de sacarosa con un 50% +/- 1% (p/p) de sacarosa.
3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente una etapa de purificación adicional de:
 - d) purificar aún más dicho preparado de virus de Chikungunya (c) en una matriz en fase sólida empaquetada en una columna que comprende un núcleo activado por ligando y una envoltura inactiva que comprende poros, en la que el corte de peso molecular de los poros impide que las partículas de virus de Chikungunya entren en el núcleo activado por ligando, y en la que una molécula más pequeña que el corte de peso molecular de los poros puede entrar en el núcleo activado por ligando y recoger las partículas de virus para obtener un preparado de virus de Chikungunya (d).
4. El proceso de la reivindicación 2 o 3, en el que el contenido residual de ADN de células huésped de dicha preparación de virus Chikungunya (c) es inferior a 10 ng/mL y el contenido residual de proteínas de células huésped de dicha preparación de virus Chikungunya (c) es inferior a 100 ng/mL.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la cosecha bruta (a) que comprende las partículas de virus y las impurezas se somete a una o más etapa(s) de pre-purificación antes de la etapa (b).
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que dicha(s) etapa(s) de pre-purificación comprende(n)
 - i) filtración mediante un filtro con un tamaño de poro igual o inferior a 0,2 µm; y/o
 - ii) digestión del ADN genómico de la célula huésped mediante tratamiento enzimático; y/o
 - iii) ultra/diafiltración utilizando una membrana de fibra hueca con un tamaño de poro igual o superior a 300 kDa, preferentemente igual o superior a 100 kDa.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la concentración de sulfato de protamina es de aproximadamente 0,5 a 3 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 2 mg/ml, más preferiblemente de 1,2 a 1,8 mg/ml, más preferiblemente de 1,4 a 1,6 mg/ml, más preferiblemente de 1,6 mg/ml o 2 mg/ml.
8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el enriquecimiento de partículas infecciosas del virus Chikungunya en dicha preparación del virus Chikungunya (c) o (d), en relación con los productos virales totales en la cosecha bruta (a), está en el intervalo de al menos 50% a 95%, preferiblemente al menos 80%.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que la impureza residual de dicho preparado de virus Chikungunya (c) es inferior al 10%, en el que dicha impureza residual comprende proteína de célula huésped, ADN, agregados de virus y sulfato de protamina.
10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que dicho virus Chikungunya se propaga en una línea celular Vero.
11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que dicha partícula de virus infeccioso es una partícula

de virus infeccioso que es un virus vivo, un virus vivo atenuado, un virus quimérico, un virus vivo modificado o un virus vivo recombinante.

5 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que dicho virus Chikungunya es un virus Chikungunya atenuado, preferiblemente un virus Chikungunya con una mutación de delección en la proteína no estructural 3 como se define por SEQ ID N°: 77 o una variante inmunogénica de la misma.

10 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que dicho proceso que da lugar a dicha preparación de virus Chikungunya (c) o (d) va seguido de una etapa de inactivación, en la que el virus se inactiva mediante formaldehído.

14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 para fabricar una composición para la inmunización contra una infección por el virus Chikungunya.

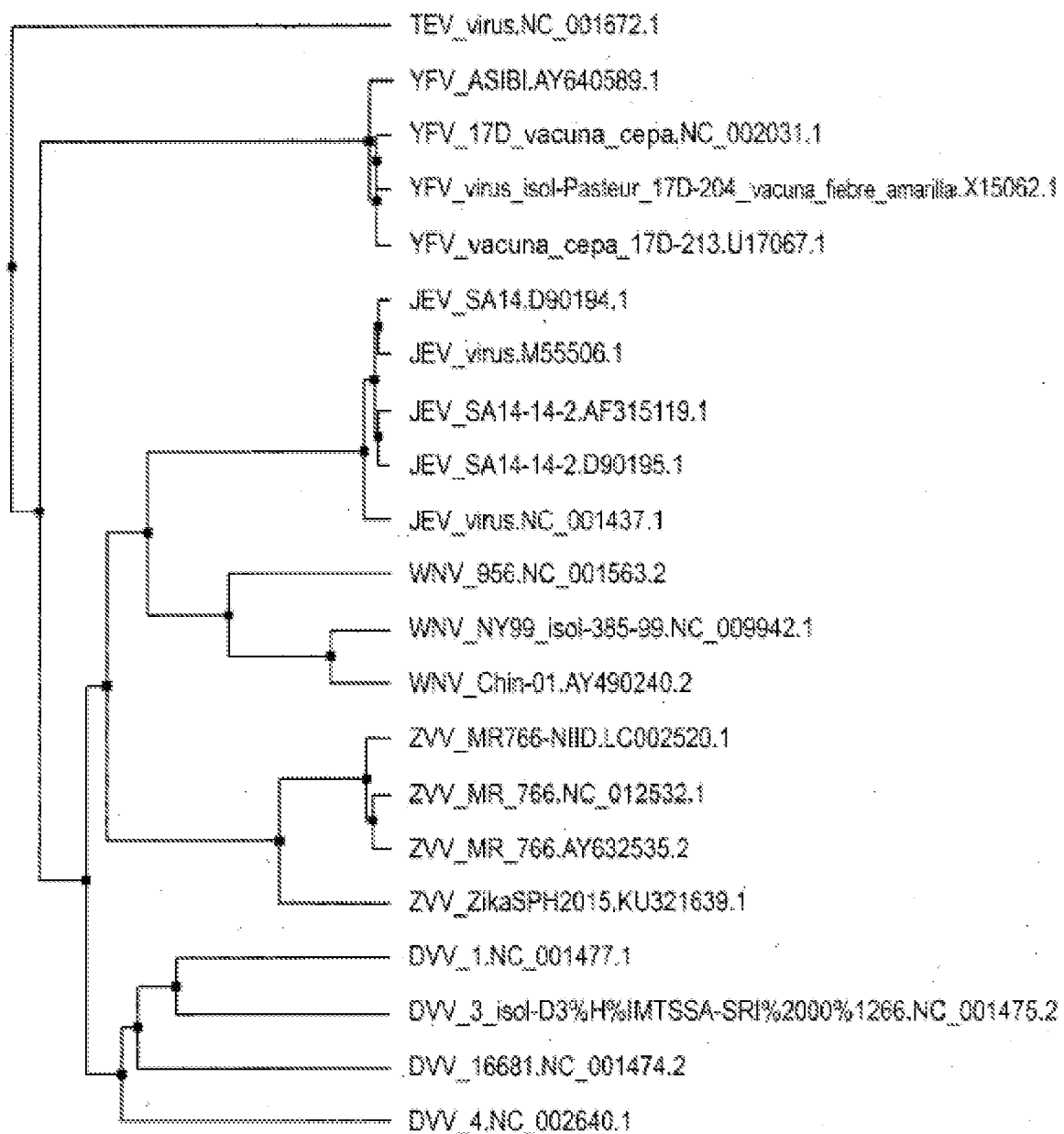


Figura 1

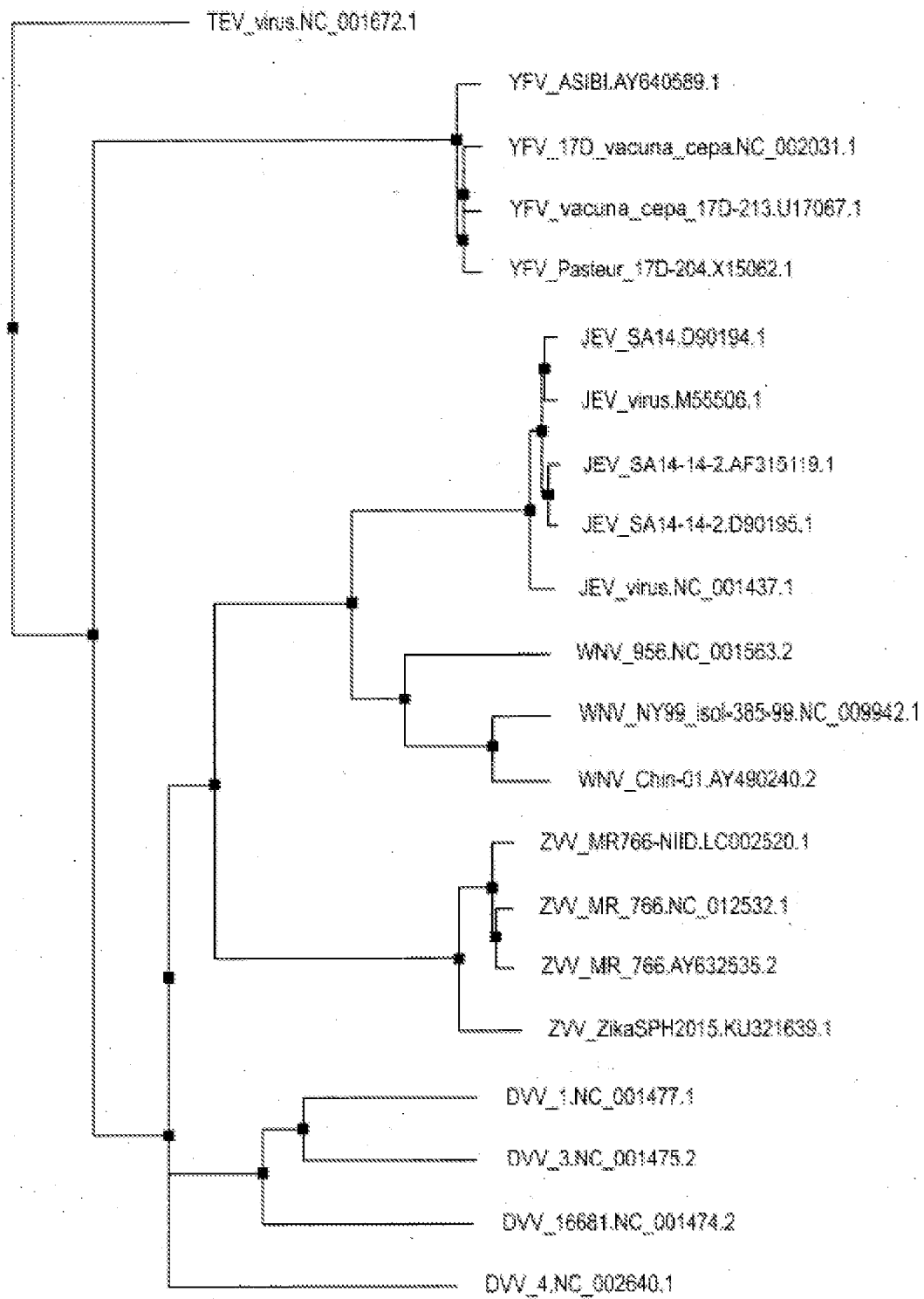


Figura 2

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
DWV 1 NC 001477.1	0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
DWV 16581 NC 001474.2	1	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
DWV 3 NC 001475.2	2	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
DWV 4 NC 002640.1	3	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
JEV SA14-14-2 AF315119.1	4	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
JEV SA14-14-2 D00105.1	5	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
JEV SA14 D00104.1	6	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
JEV virus MS5506.1	7	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
JEV virus NC 001437.1	8	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
JEV virus NC 001672.1	9	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
WRV 968 NC 001583.2	10	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
WRV Chin-01 AY400240.2	11	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
WRV NY29 Isol 385-93 NC 000942.1	12	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
YFV 17D vacuna cepa NC D02031.1	13	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
YFV ASSE AY640589.1	14	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
YFV Pasteur 17D-204 X15362.1	15	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
YFV vacuna cepa 17D-213 U 7067.1	16	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
ZVW MR766-IND LC002520.1	17	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
ZVW MR 766 AY632335.2	18	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
ZVW MR 766 NC 012532.1	19	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0
ZVW ZINAPH2015 KU321630.1	20	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0

de % de identidad y más alta
de % de identidad y más alta
de % de identidad y más alta

Figura 3

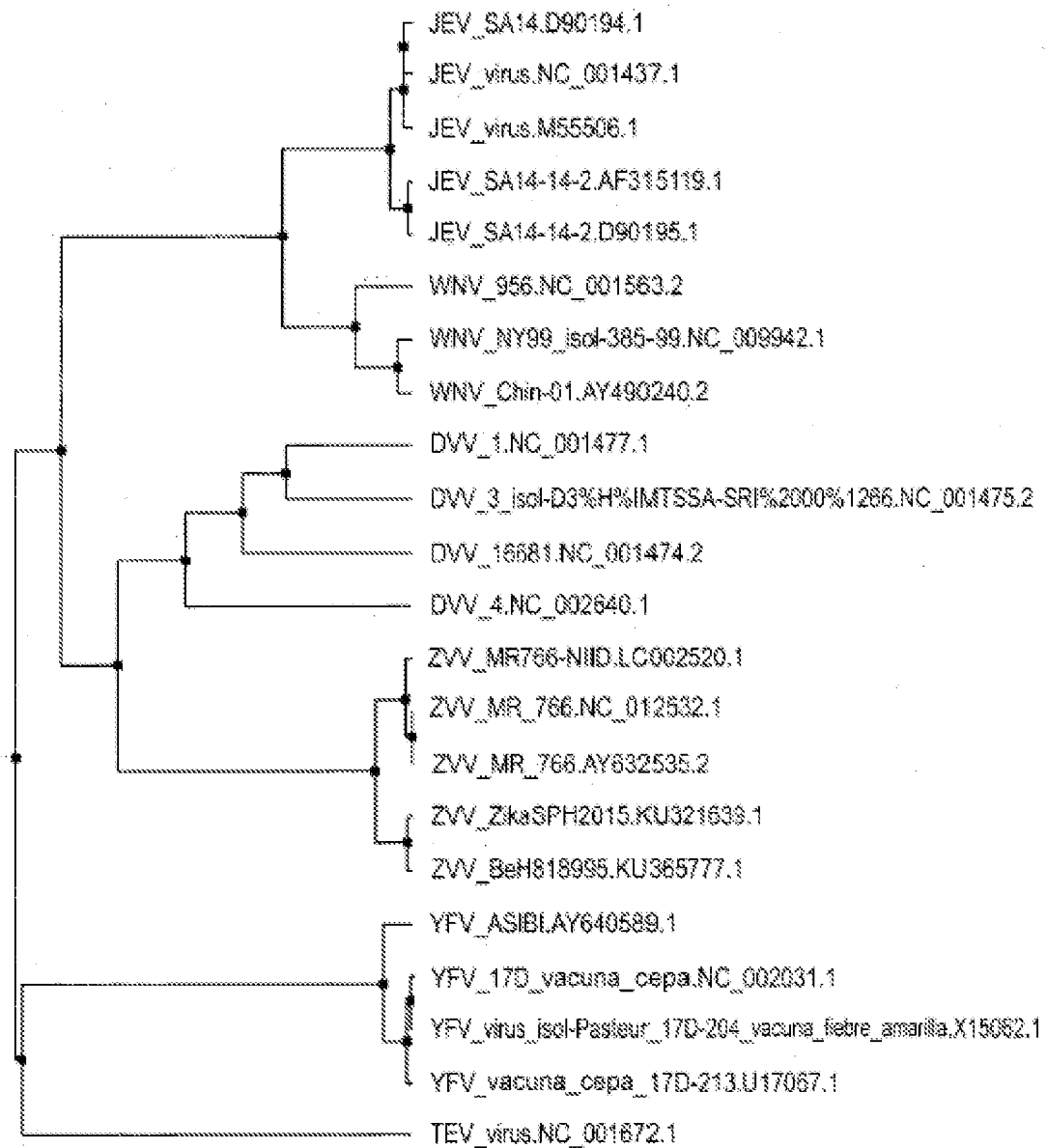


Figura 4

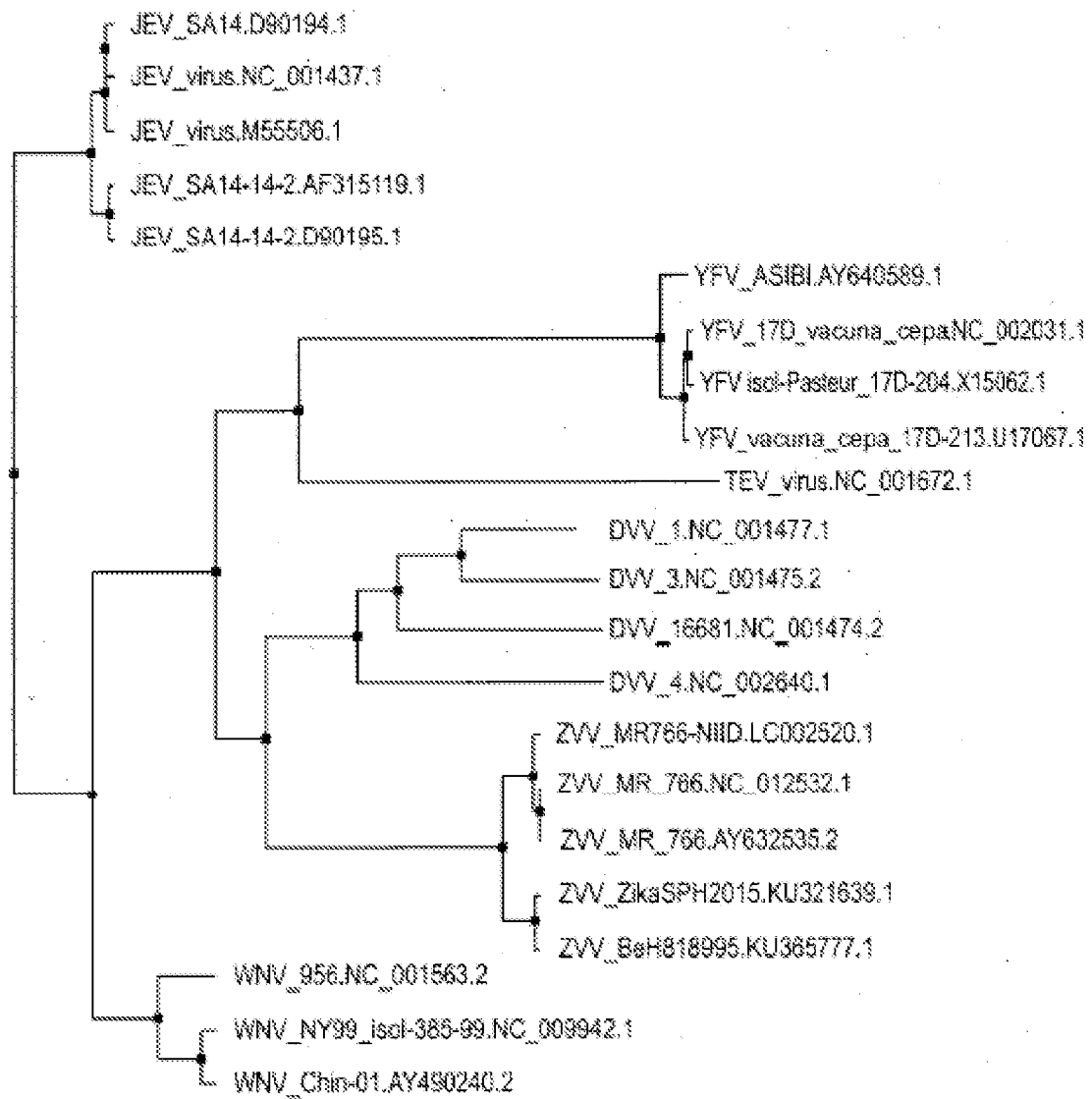


Figura 5

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
DVV 1 NC 001477.1	0	300	487	474	458	497	497	501	499	505	383	515	605	605	430	430	432	432	432	432	434	584	584
DVV 16661 NC 001474.2	1	300	487	474	458	497	497	501	499	505	383	515	605	605	430	430	432	432	432	432	434	584	584
DVV 3 NC 001475.2	2	273	487	474	458	497	497	501	499	505	383	515	605	605	430	430	432	432	432	432	434	584	584
DVV 4 NC 002540.1	3	636	640	625	602	475	475	477	475	481	397	496	496	486	400	400	400	400	400	400	584	584	584
JEV SA14-14-2AF31519.1	4	497	467	480	475	500	500	500	500	500	396	500	500	500	431	431	431	431	431	431	548	548	548
JEV SA14-14-2D00195.1	5	497	467	480	475	500	500	500	500	500	396	500	500	500	431	431	431	431	431	431	548	548	548
JEV SA14 D00194.1	6	500	471	482	477	500	500	500	500	500	400	500	500	500	433	433	433	433	433	433	551	551	551
JEV virus MS5508.1	7	499	469	462	475	500	500	500	500	500	404	500	500	500	435	435	435	435	435	435	552	552	552
JEV virus NC 001437.1	8	500	475	486	481	500	500	500	500	500	404	500	500	500	435	435	435	435	435	435	552	552	552
JEV virus NC 001672.1	9	383	389	382	397	396	399	400	400	400	404	400	410	423	419	423	423	423	423	423	399	399	399
WNV 055 NC 001563.2	10	513	484	468	456	500	500	500	500	500	413	500	500	500	438	438	438	438	438	438	553	553	553
WNV China-01 AY490240.2	11	503	476	467	456	500	500	500	500	500	416	500	500	500	439	439	439	439	439	439	553	553	553
WNV NY59 606-385-99 NC 005942.1	12	503	476	467	456	500	500	500	500	500	416	500	500	500	439	439	439	439	439	439	553	553	553
YFV 17D vacuna cepa NC 002831.1	13	430	436	416	400	431	431	433	433	435	423	438	439	439	439	439	439	439	439	439	439	439	439
YFV ASB AY64638.1	14	438	444	422	406	429	429	433	433	435	419	436	435	435	439	439	439	439	439	439	439	439	439
YFV Isol. Pasteur 17D-204X15062.1	15	430	436	416	400	431	431	433	433	435	423	438	439	439	439	439	439	439	439	439	439	439	439
YFV vacuna cepa 17D-213-011067.1	16	439	436	417	400	431	431	433	433	435	423	438	439	439	439	439	439	439	439	439	439	439	439
ZWV6-616065 NC065777.1	17	573	538	525	558	540	504	542	548	593	550	541	541	541	420	420	420	420	420	420	584	584	584
ZWV MR766-NED LC002526.1	18	573	538	525	558	540	504	542	548	593	550	541	541	541	420	420	420	420	420	420	584	584	584
ZWV MR 766 AY633535.2	19	584	542	567	584	548	567	580	582	582	396	548	541	541	436	436	436	436	436	436	584	584	584
ZWV MR 766 NC 012532.1	20	584	542	567	584	548	567	580	582	582	396	548	541	541	436	436	436	436	436	436	584	584	584
ZWV 2naSP-0015-KU021539.1	21	571	533	521	556	540	504	542	548	593	550	541	541	541	420	420	420	420	420	420	584	584	584



Figura 6

Year	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1971	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100

[illegible]

885	1.07979	366	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.07979	1.079
-----	---------	-----	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	-------

[illegible]

Figura 7 (Parte 1 de 3)

[illegible]

Figura 7 (Parte 2 de 3)

YFV_AS81A.Y640589.1Q92-784	748 MGAVLIMV	490	TRNMTMSMILVG	500	VIMMF	510	LSLG	G
YFV_I7D_vacuna_cepa_NC_003031.1Q92-784	748 MGAVLIMV	490	TRNMTMSMILVG	500	VIMMF	510	LSLG	G
YFV_vacuna_cepa_I7D-213.U17067.1Q92-784	748 MGAVLIMV	490	TRNMTMSMILVG	500	VIMMF	510	LSLG	G
YFV_isol_Pasteur_I7D-204.X15062.1Q92-784	748 MGAVLIMV	490	TRNMTMSMILVG	500	VIMMF	510	LSLG	G
IEV_S414.D90194.1Q07-806	770 MGALLLMV	490	ARDRSIALAF	500	LATG	510	GVLVFLATN	H
IEV_virus_NC_001437.1Q07-806	770 MGALLLMV	490	ARDRSIALAF	500	LATG	510	GVLVFLATN	H
IEV_virus_M55505.1Q07-806	770 MGALLLMV	490	ARDRSIALAF	500	LATG	510	GVLVFLATN	H
IEV_S414-14-2.AF315119.1Q07-806	770 MGALLLMV	490	ARDRSIALAF	500	LATG	510	GVLVFLATN	H
IEV_S414-14-2.D90195.1Q07-806	770 MGALLLMV	490	ARDRSIALAF	500	LATG	510	GVLVFLATN	H
DVV_1_NC_001477.1Q94-788	752 IILITVLL	490	SRSTSLSMTCIAVG	500	MTLY	510	LGVM	Q
DVV_16681_NC_001474.2Q87-781	745 IGVITVIMV	490	SRSTSLSVTLVLVG	500	MTLY	510	LGVM	Q
DVV_4_NC_002640.1Q13-807	771 IGFLVLMIT	490	SRNTSMAMTCIAVG	500	GITLFL	510	GGFT	Q
DVV_3_NC_001475.2Q94-786	750 IGVLLTVMGL	490	SKNTSMFS	500	SCIAIG	510	ITLYLGAV	Q
TEV_virus_NC_001672.1Q92-787	751 LGVALAWLGL	490	MRNP	500	TMSMSFLLA	510	GLVLA	MTLG
WNV_956_NC_001563.2Q06-802	766 LGALLLMV	490	ARDRSIAMTFLAV	500	GVLFL	510	LSVN	H
WNV_NY99_isol-383-99_NC_009942.1Q06-806	770 LGALLLMV	490	ARDRSIALTFLAV	500	GVLFL	510	LSVN	H
WNV_Chin-01.AY490240.2Q06-806	770 LGALLLMV	490	ARDRSIALTFLAV	500	GVLFL	510	LSVN	H
ZVV_MR766.NHD.LC002520.1Q26-829	793 IITLVVLL	490	TKNGSISLTCIAL	500	GVMIF	510	LSA	S
ZVV_ZikaSPH2015.KU021639.1Q26-829	793 IITLVVLL	490	TKNGSISLTCIAL	500	GVMIF	510	LSA	S
ZVV_MR_766_NC_012532.1Q26-825	789 IITLVVLL	490	TKNGSISLTCIAL	500	GVMIF	510	LSA	S
ZVV_MR_766.AY632533.2Q26-825	789 IITLVVLL	490	TKNGSISLTCIAL	500	GVMIF	510	LSA	S
ZVV_BeH918995.KU365777.1Q08-811	775 IITLVVLL	490	TKNGSISLTCIAL	500	GVLIF	510	LSA	S

Figura 7 (Parte 3 de 3)

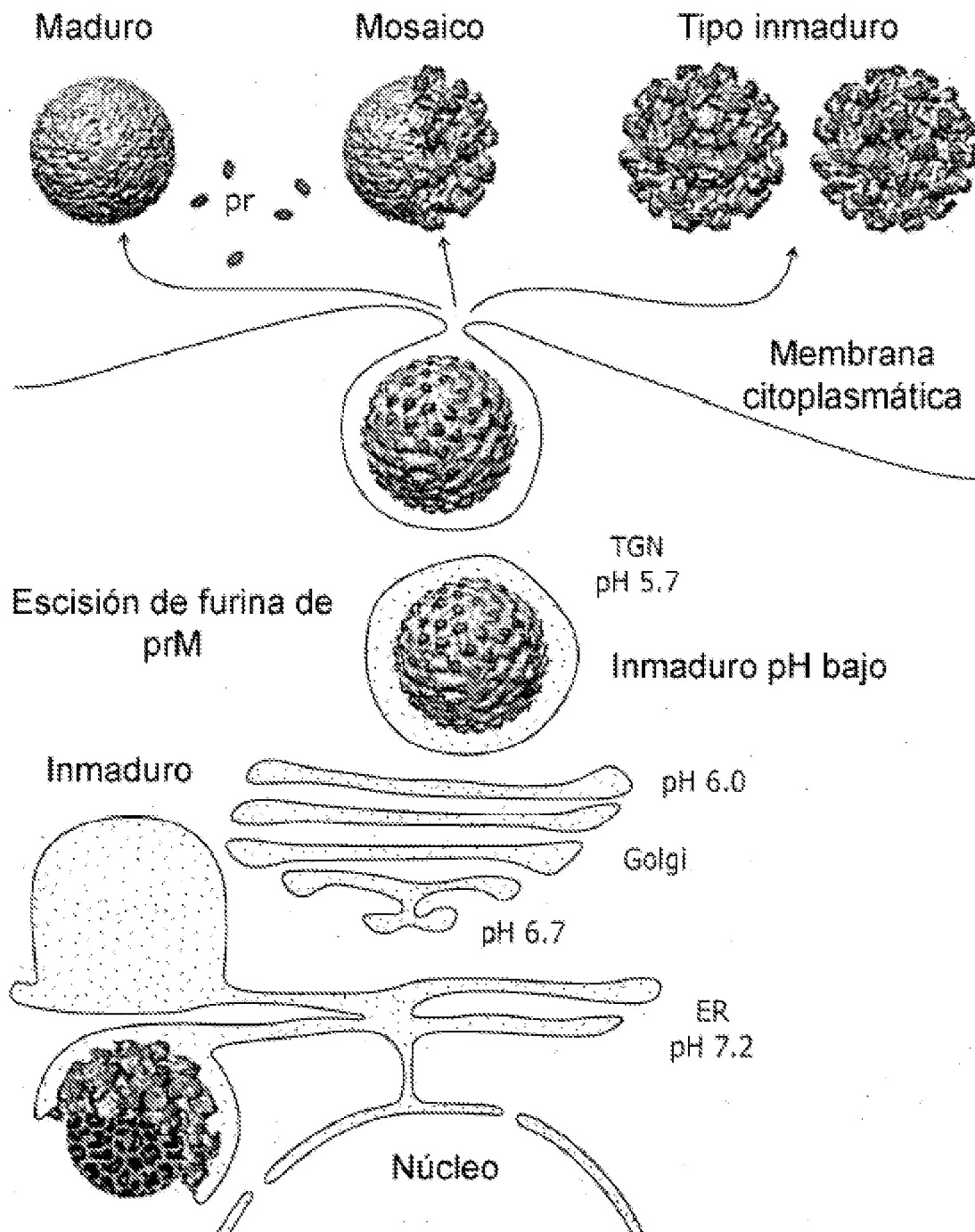


Figura 8

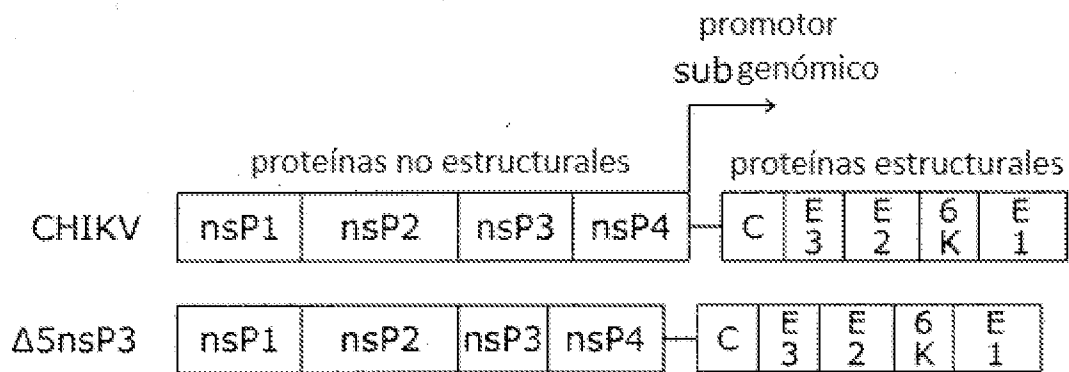


Figura 9

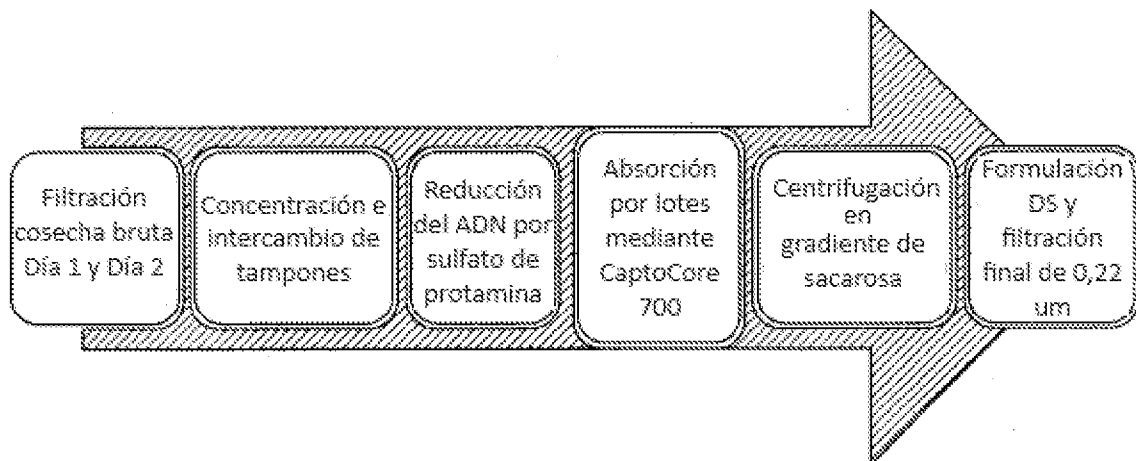


Figura 10

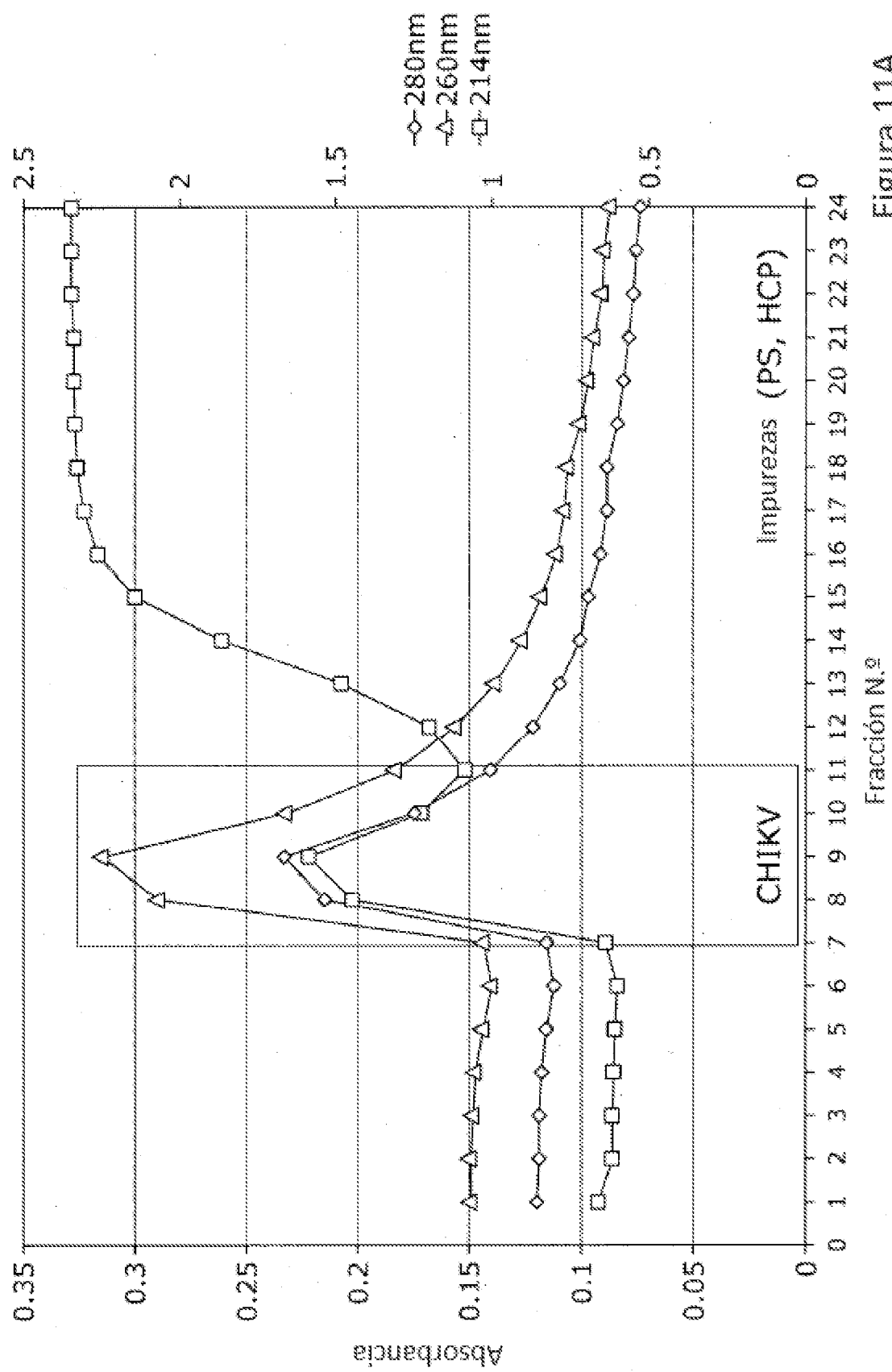


Figura 11A

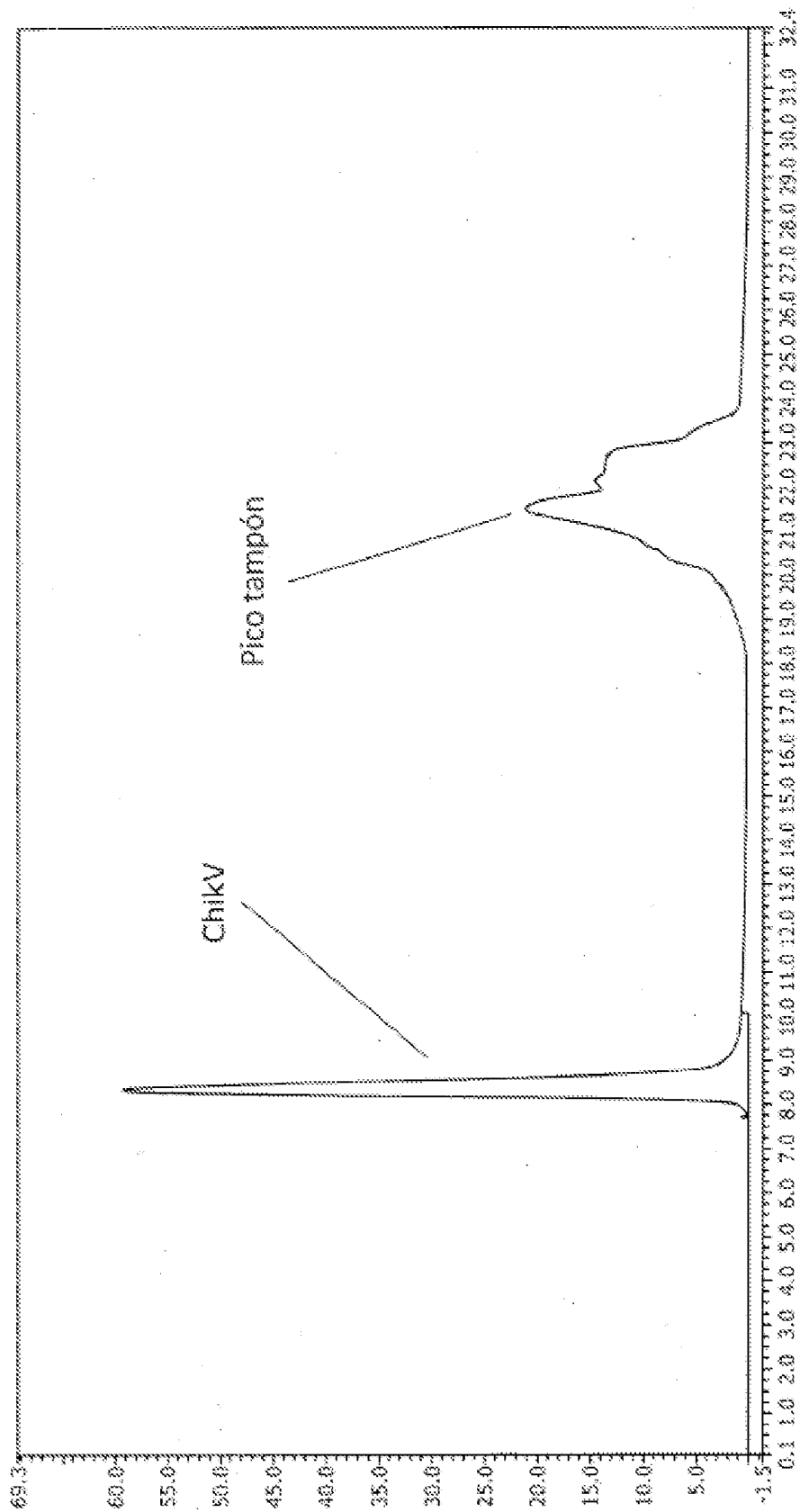
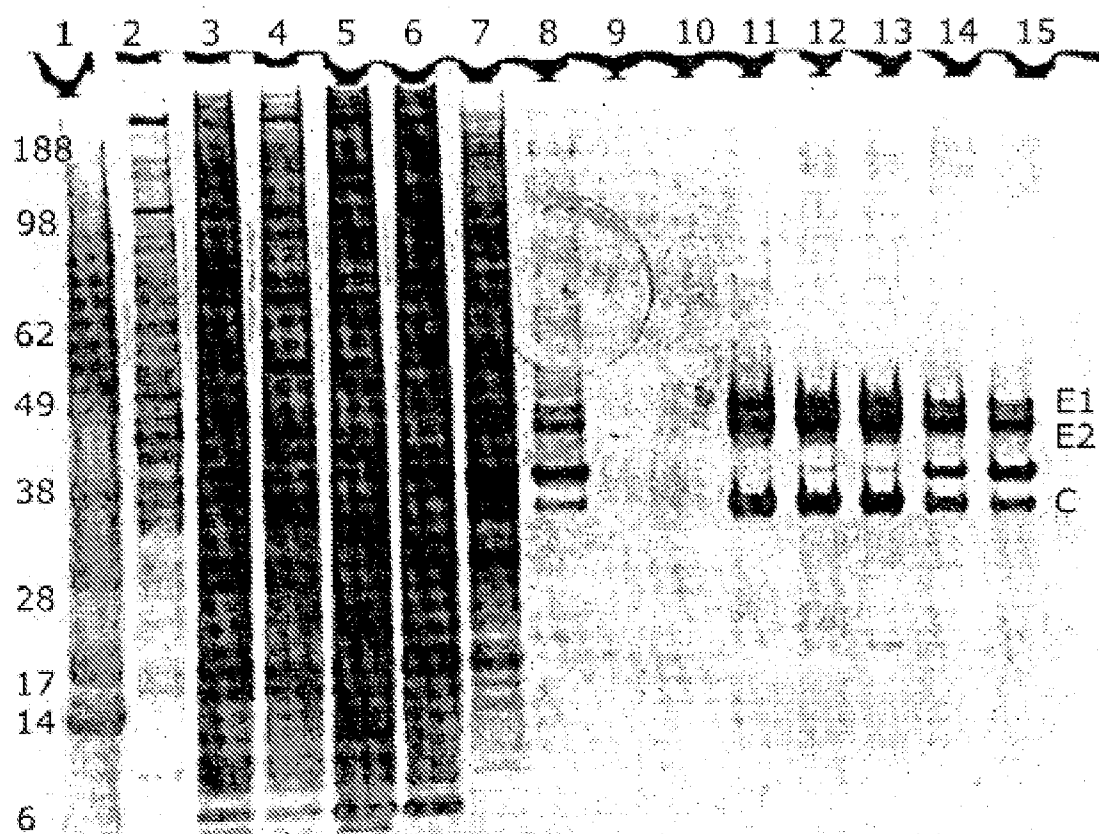


Figura 11B



Línea	Muestra
1	Marker Seebblueplus2
2	CHIKV lot20150812_WVB2015-01_Filtered harvest0.2μ_24hpi
3	CHIKV lot20150812_WVB2015-01_Filtered harvest0.2μ_48hpi
4	20150812_CHIKV_DSP_UF/DF_Load
5	20150812_CHIKV_DSP_UF/DF_conc.10x
6	20150813_CHIKV_DSP_UF/DF_conc.&dia. 11x
7	20150813_CHIKV_DSP_PStreatment
8	20150813_CHIKV_DSP_PS&CC700treatment
9	20150813_CHIKV_DSP_SGCFrac F5
10	20150813_CHIKV_DSP_SGCFrac F6
11	20150813_CHIKV_DSP_SGCPoolF7-F10
12	20150813_CHIKV_DSP_SGCPoolF7-F11 (conjunto final)
13	20150813_CHIKV_DSP_SGCPoolF7-F12
14	20150813_CHIKV_DSP_SGCFrac F13
15	20150813_CHIKV_DSP_SGCFrac F14

Figura 11C

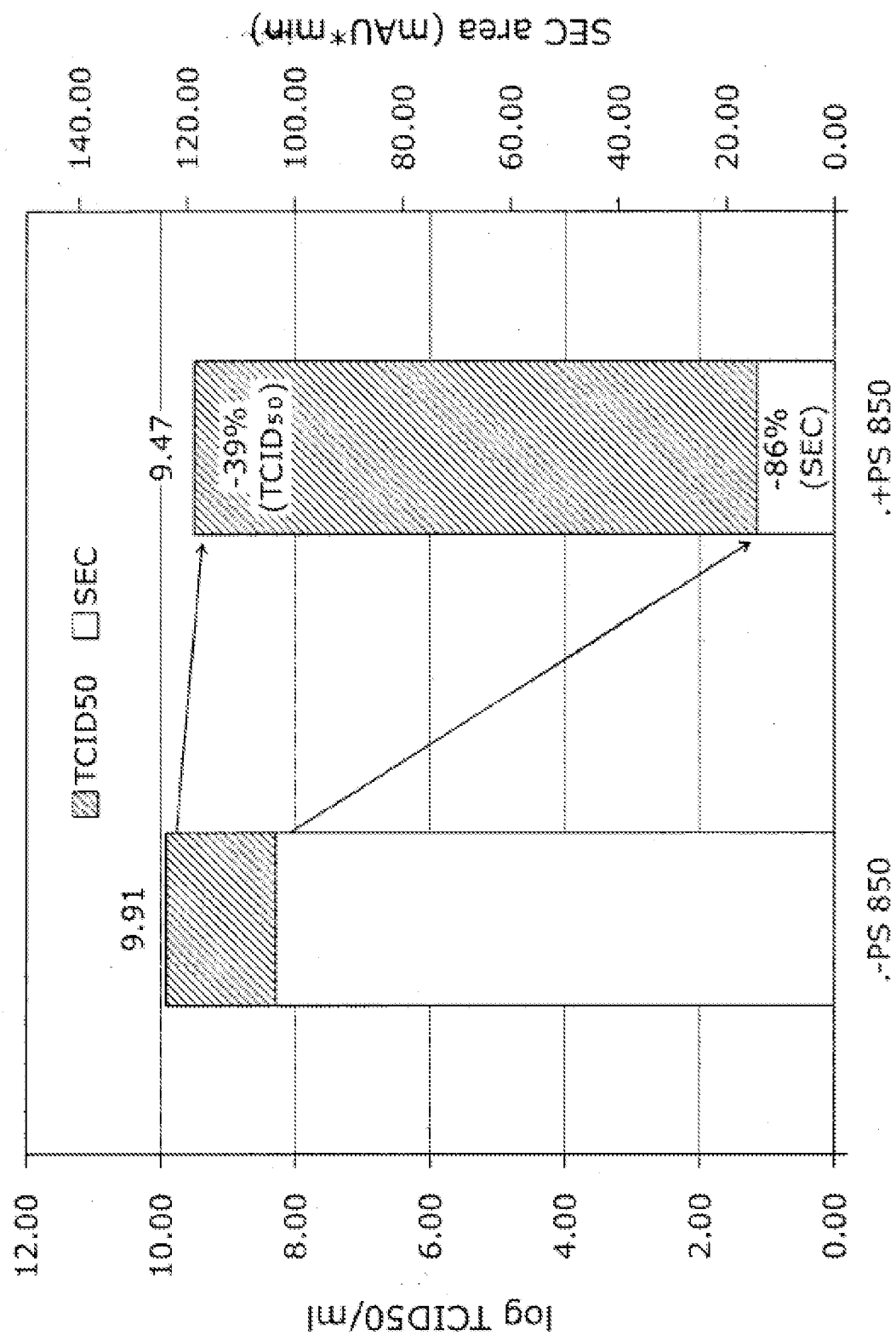


Figura 12A

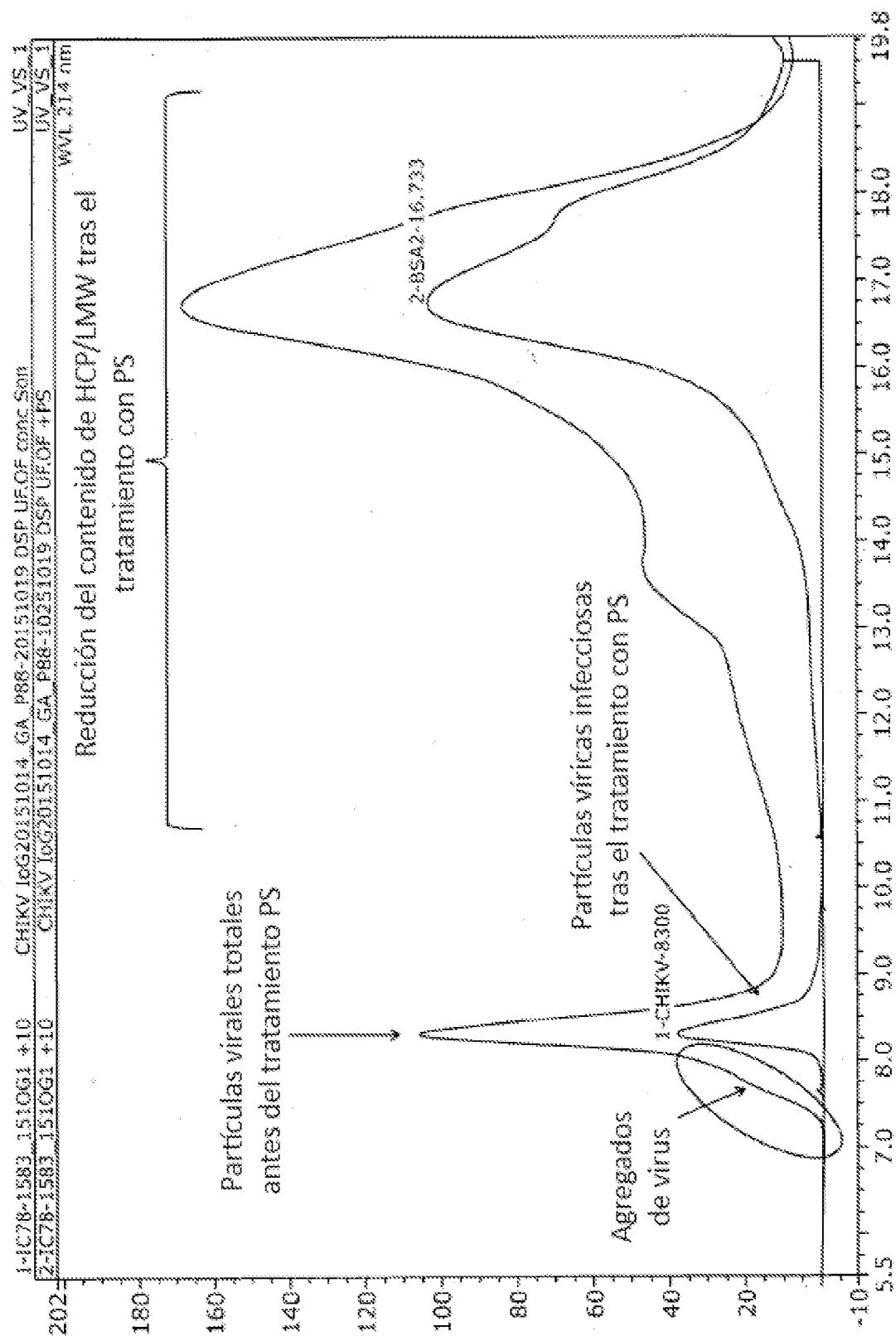


Figure 12B

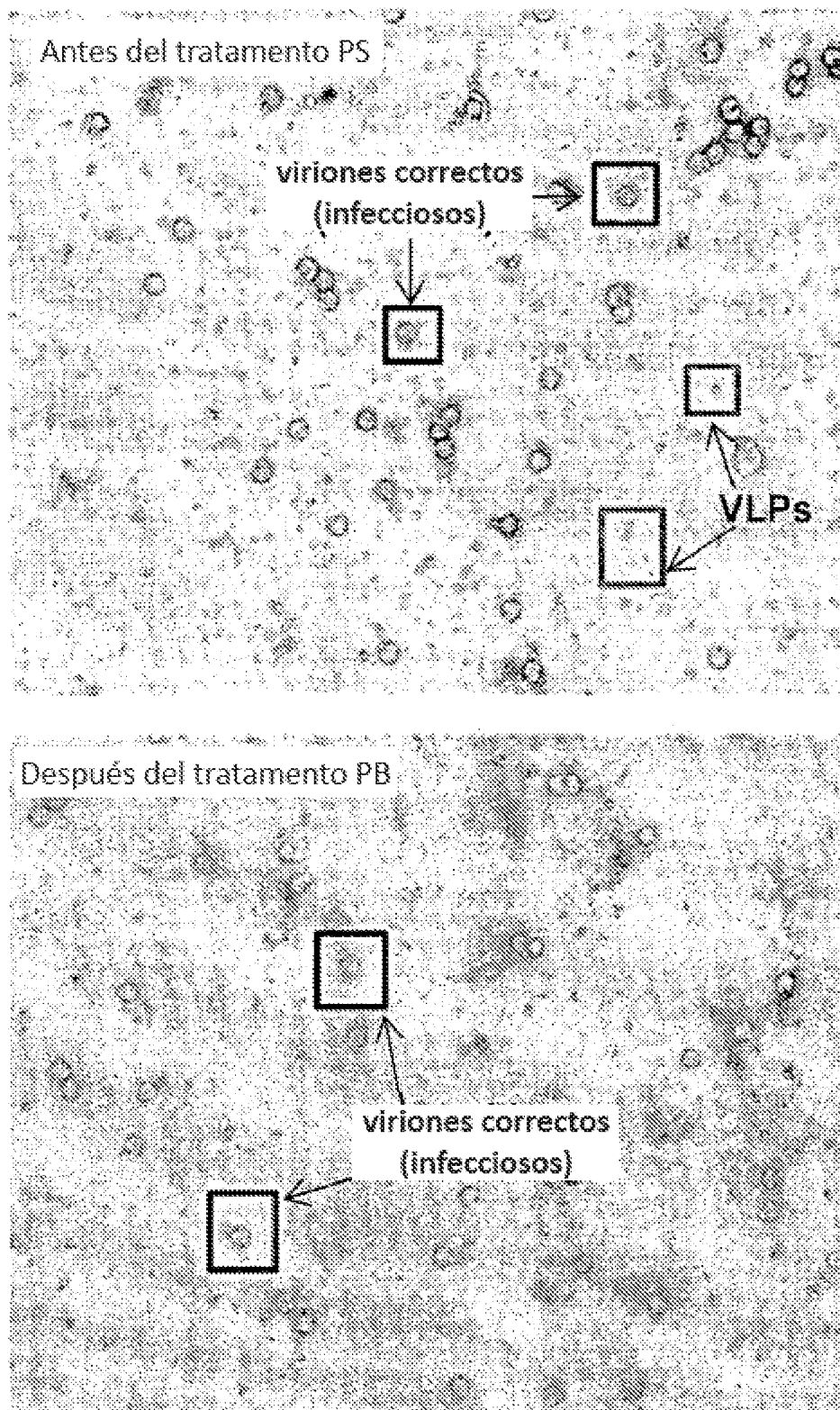


Figura 13

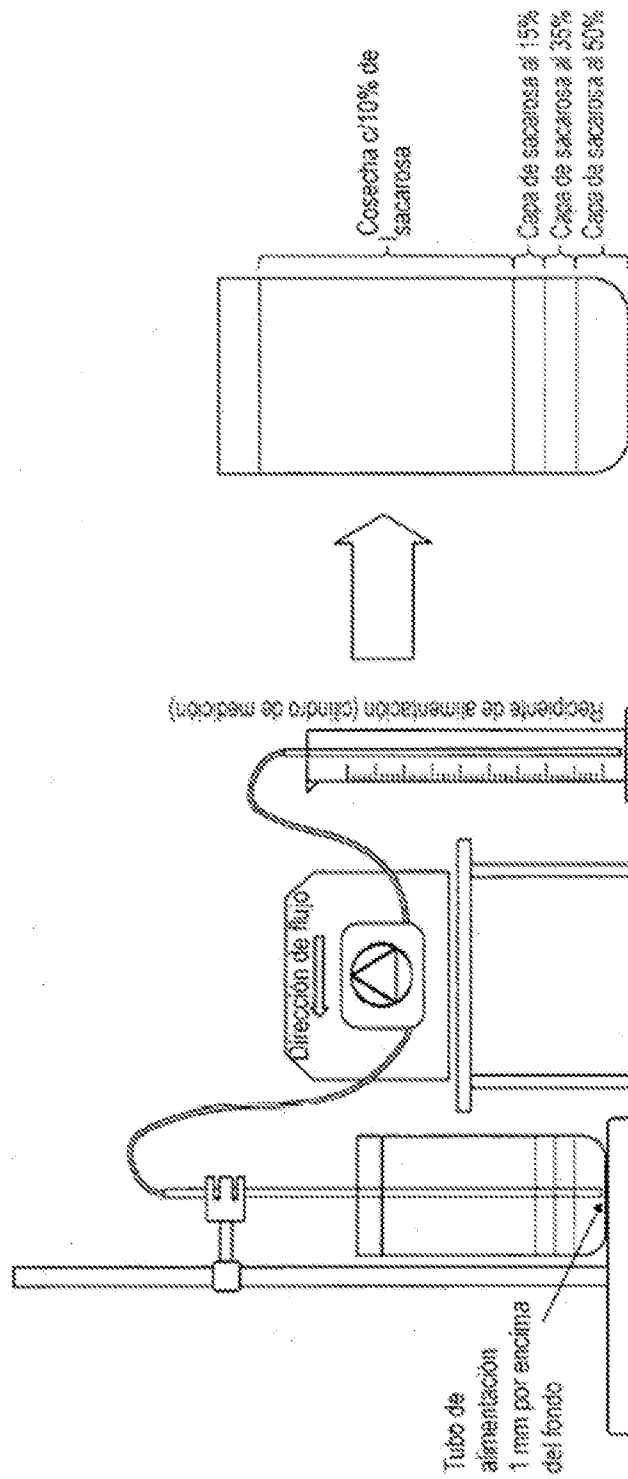


Figura 14

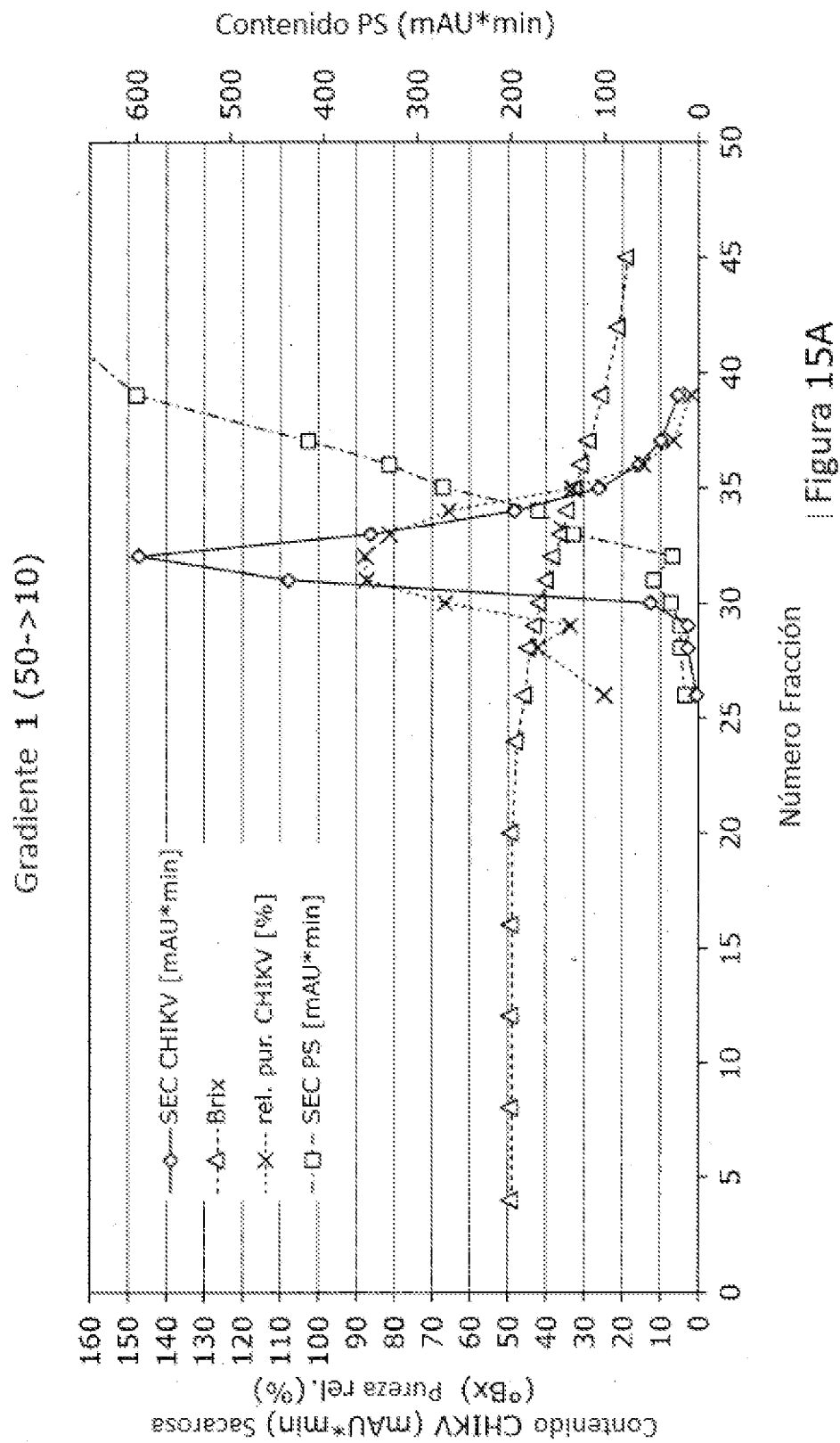


Figura 15A

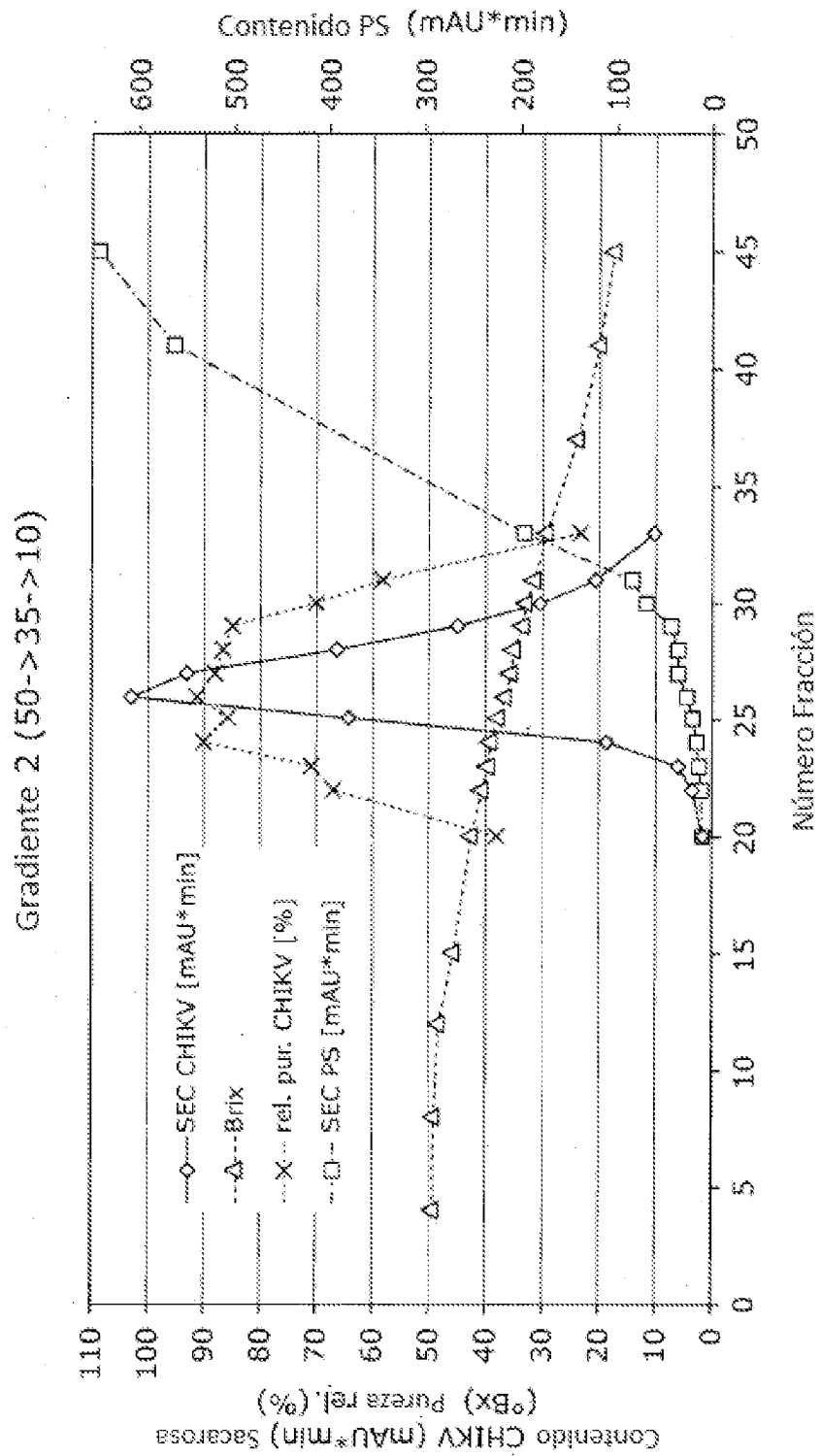


Figura 15B

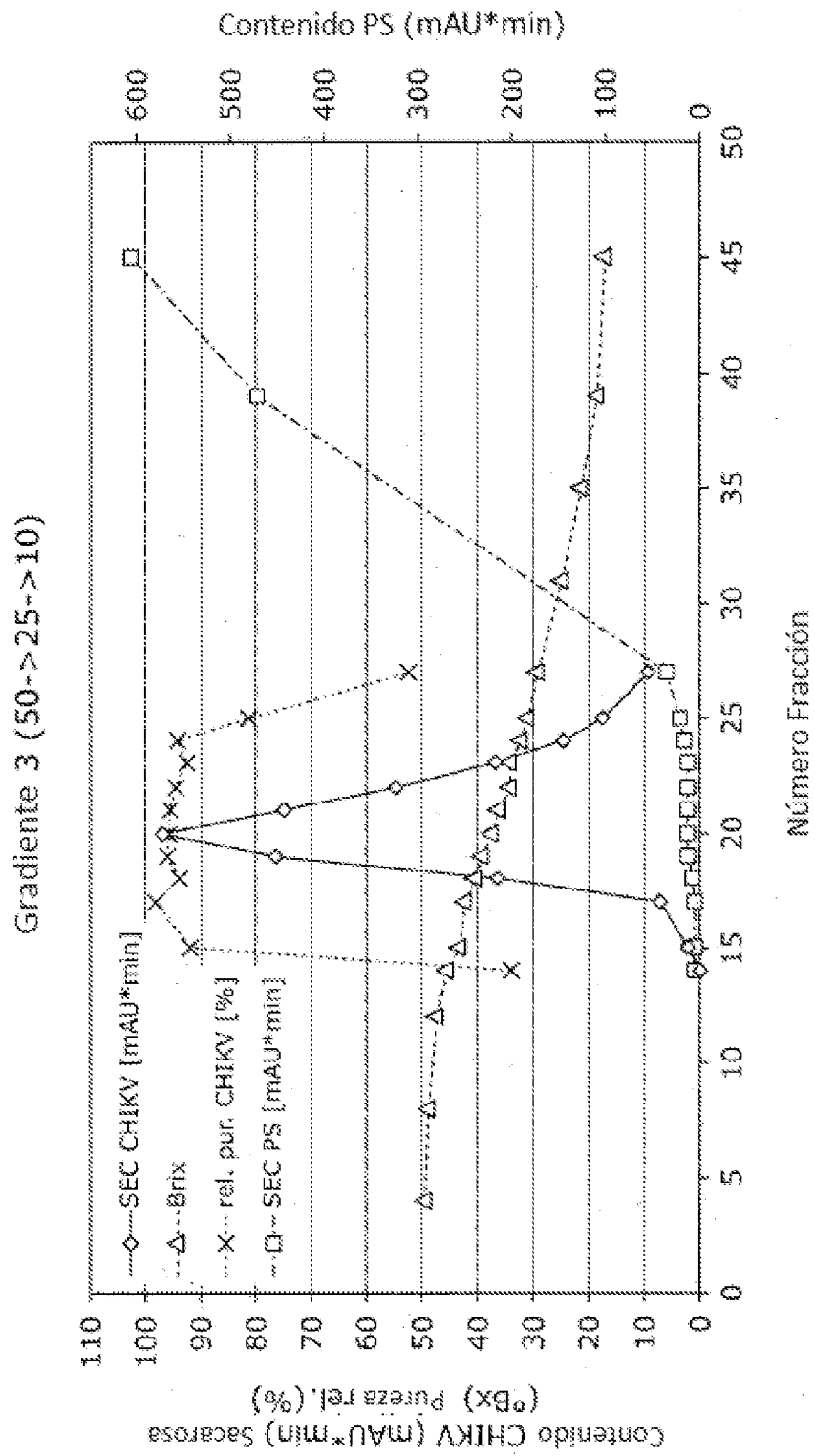


Figura 15C

Gradiente 4 (50->25->10)

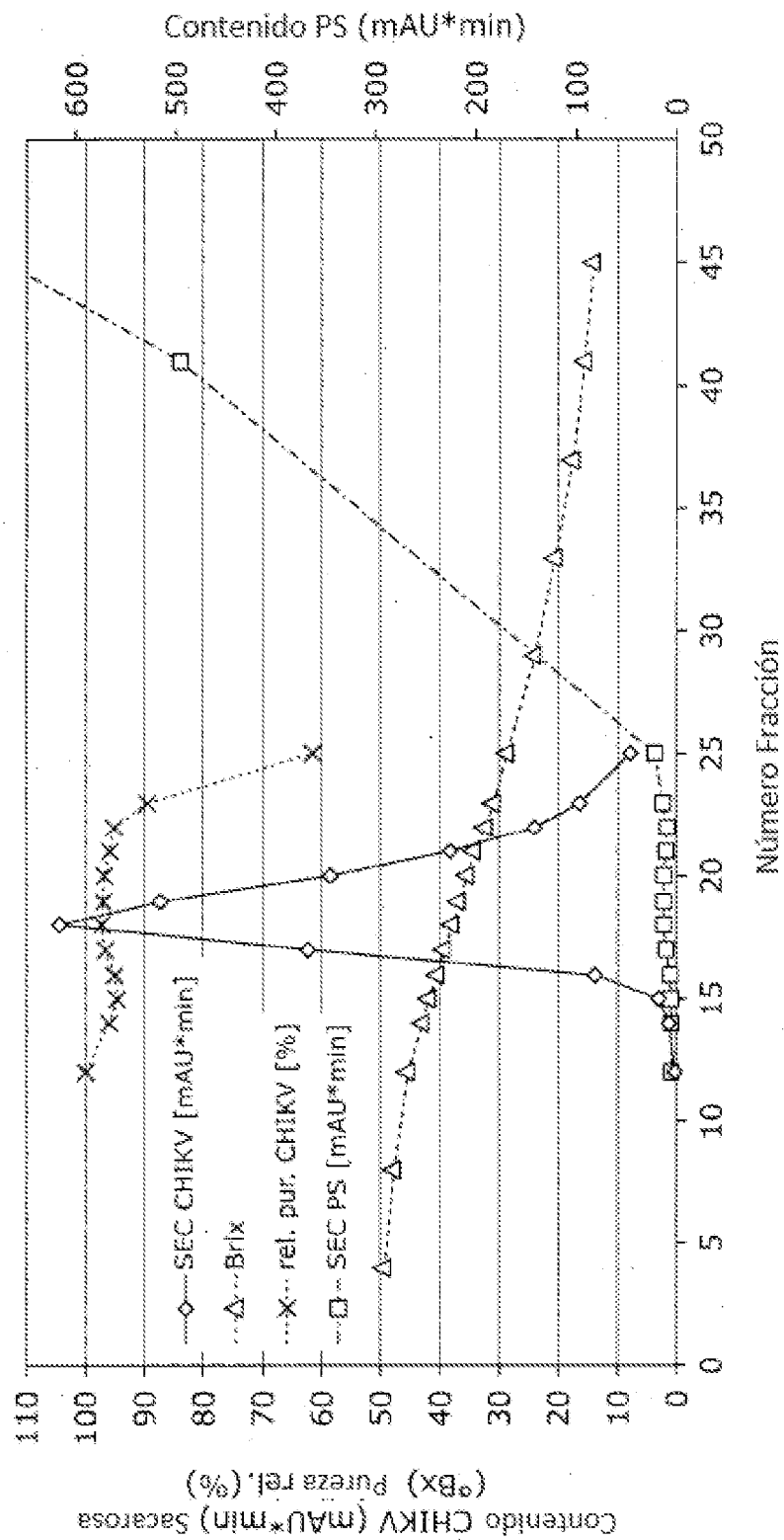


Figura 15D

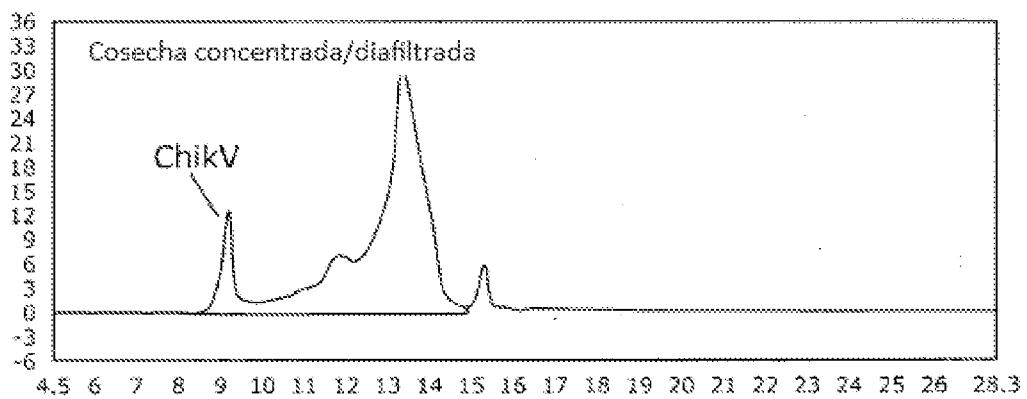
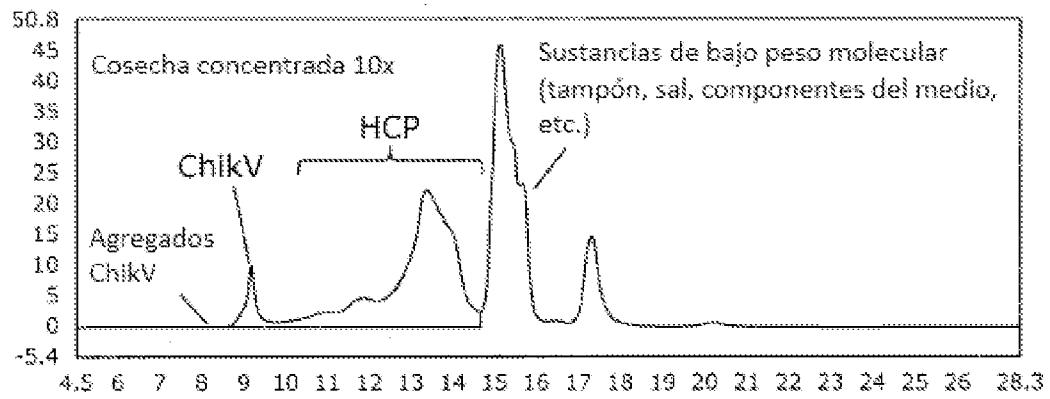
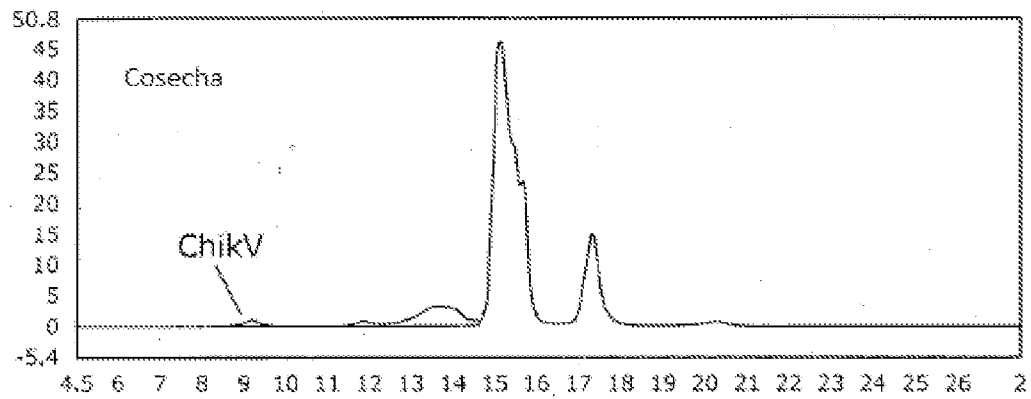


Figura 16 (Parte 1 de 2)

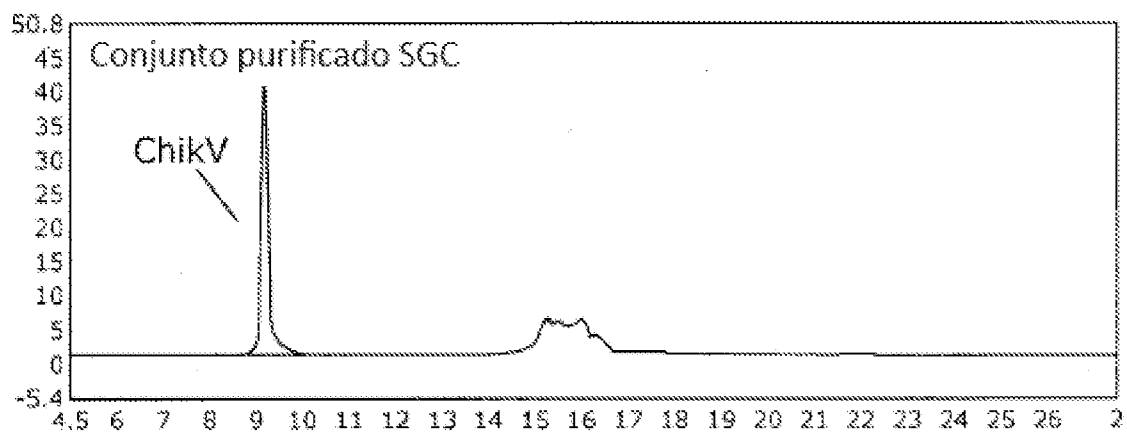
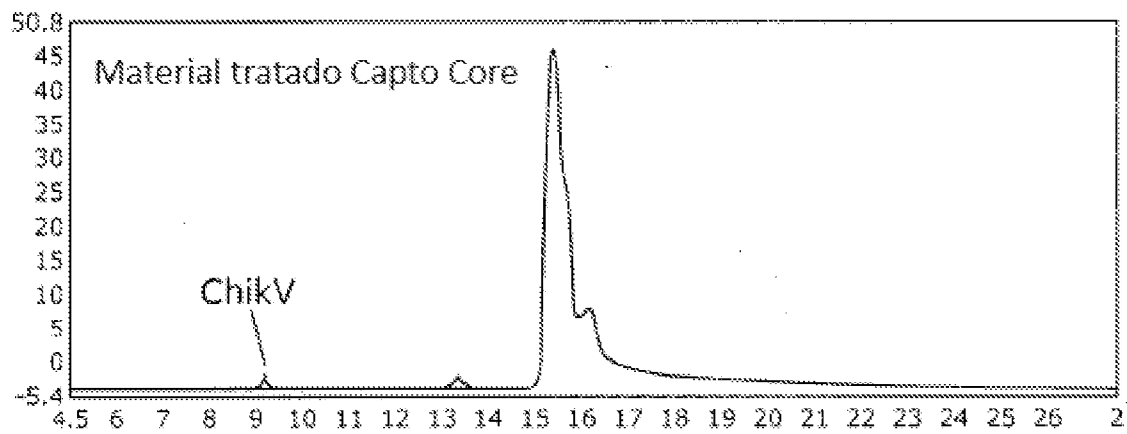
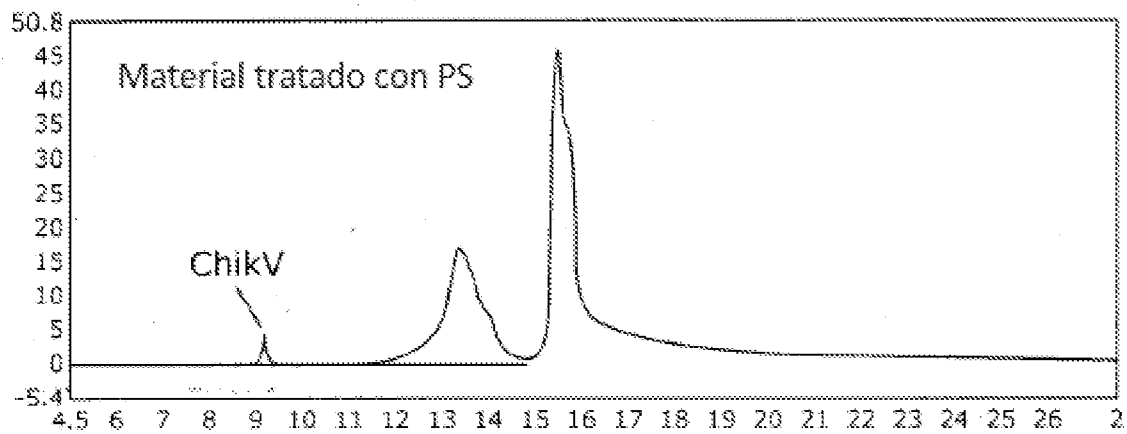


Figura 16 (Parte 2 de 2)

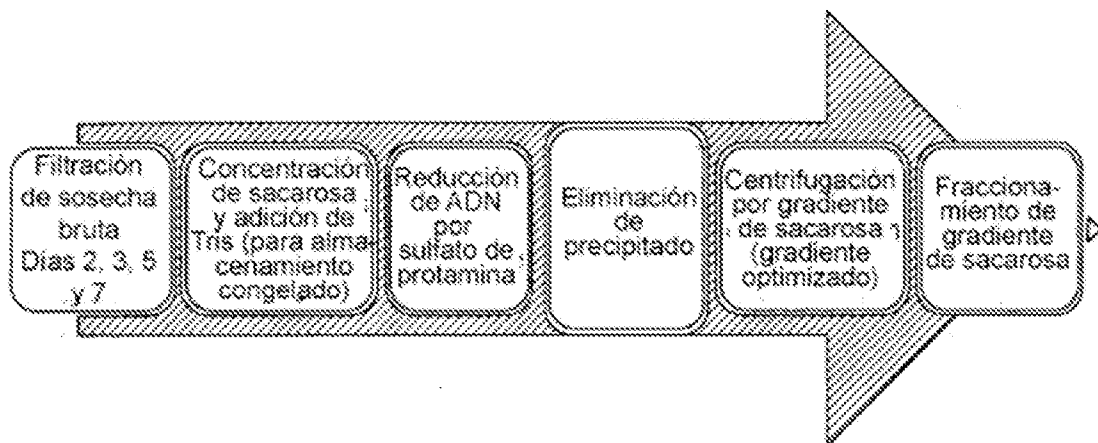


Figura 17A

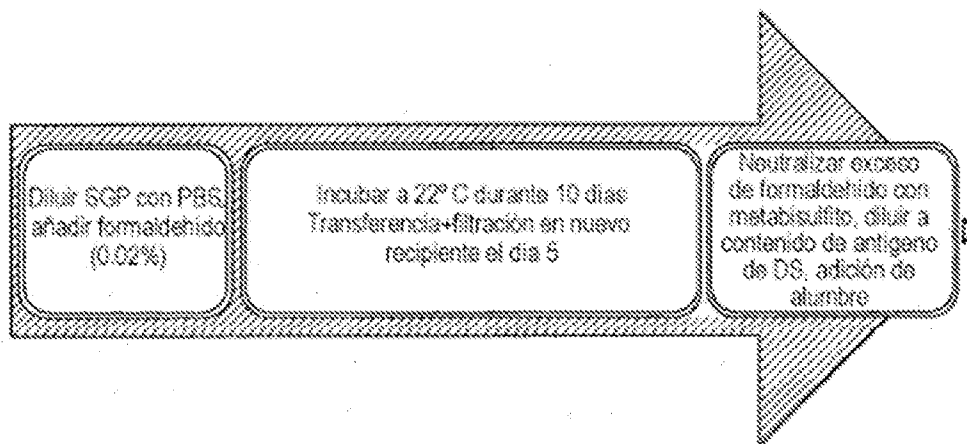


Figura 17B

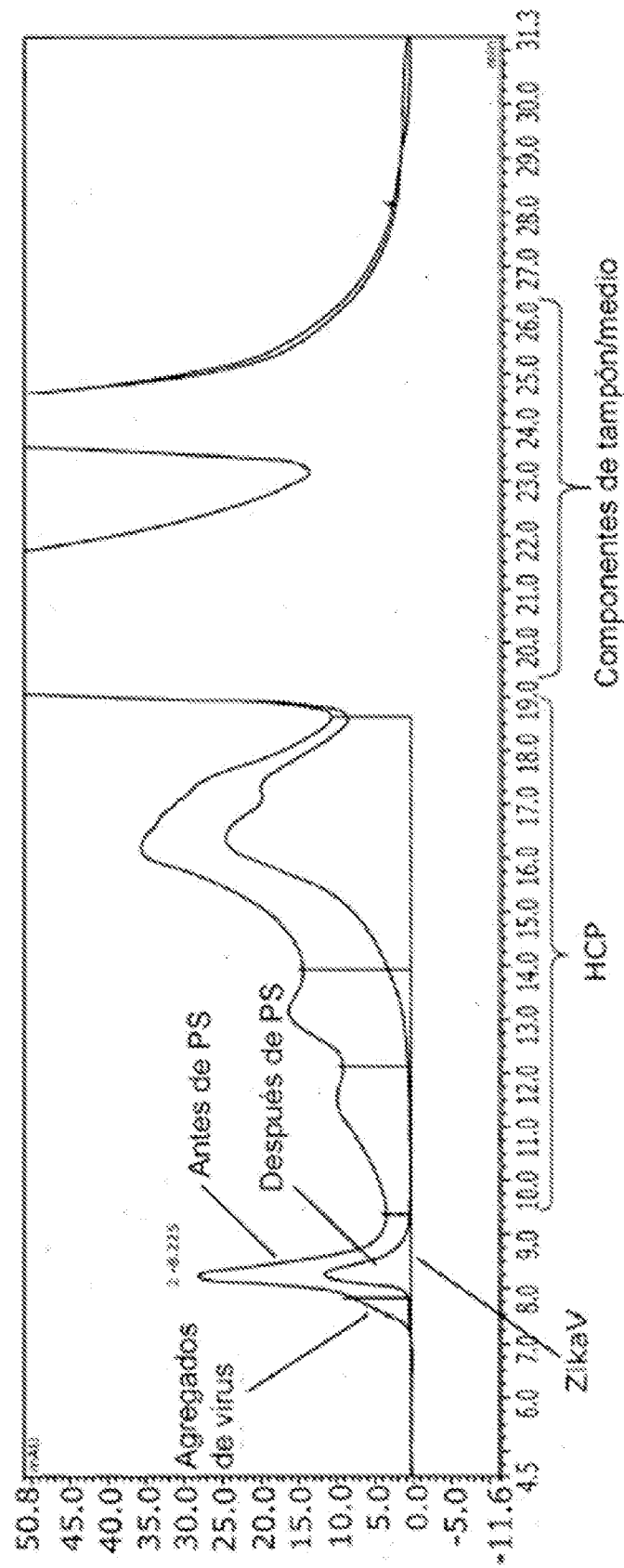
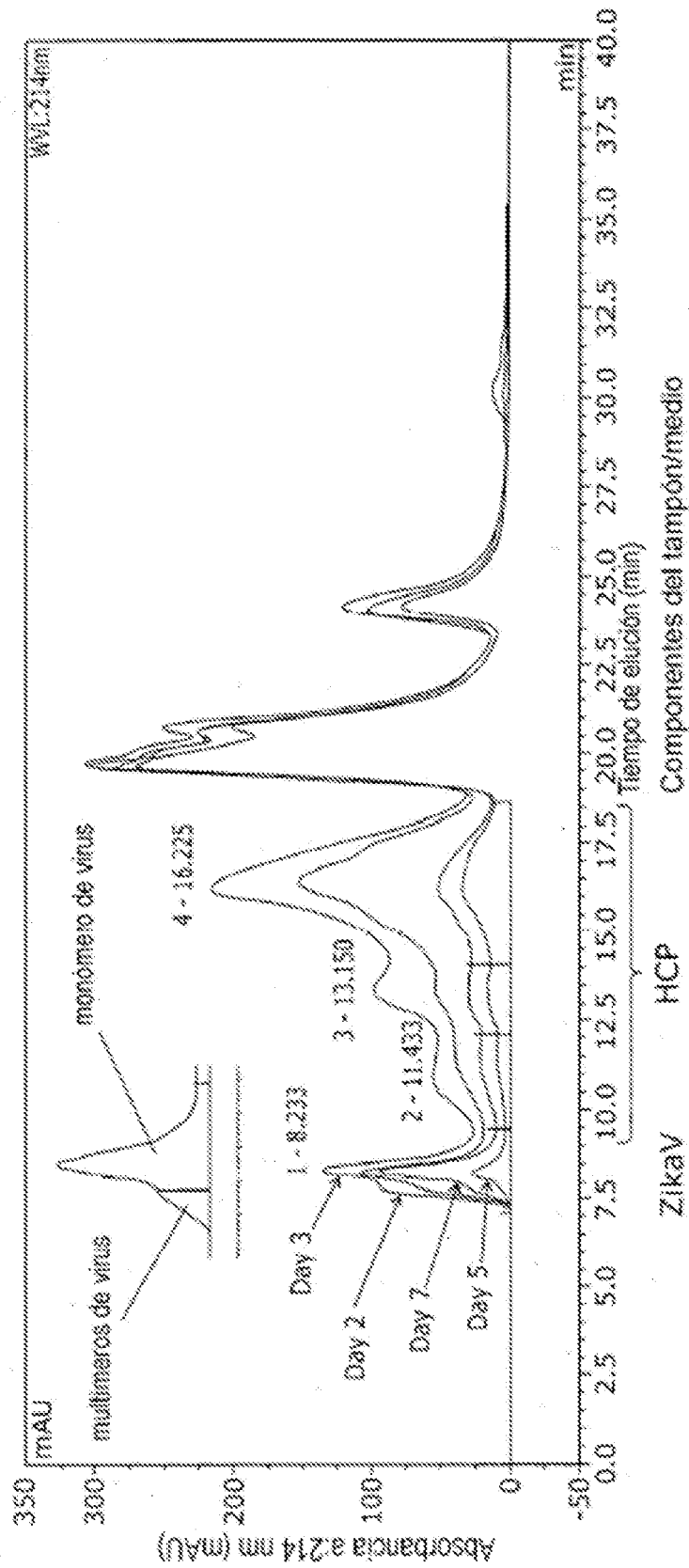


Figura 18



- + Concentración de virus similar en cosechas Día 2, Día 3, Día 7; concentraciónd e virus inferior en cosecha Día 5
- + Las cosechas del Día 2 y el Día 3 contenían más HCP que los Días 5/7 (se correlaciona con el CPE observado)
- + Observada cantidad menor de multímeros de virus

Figura 19

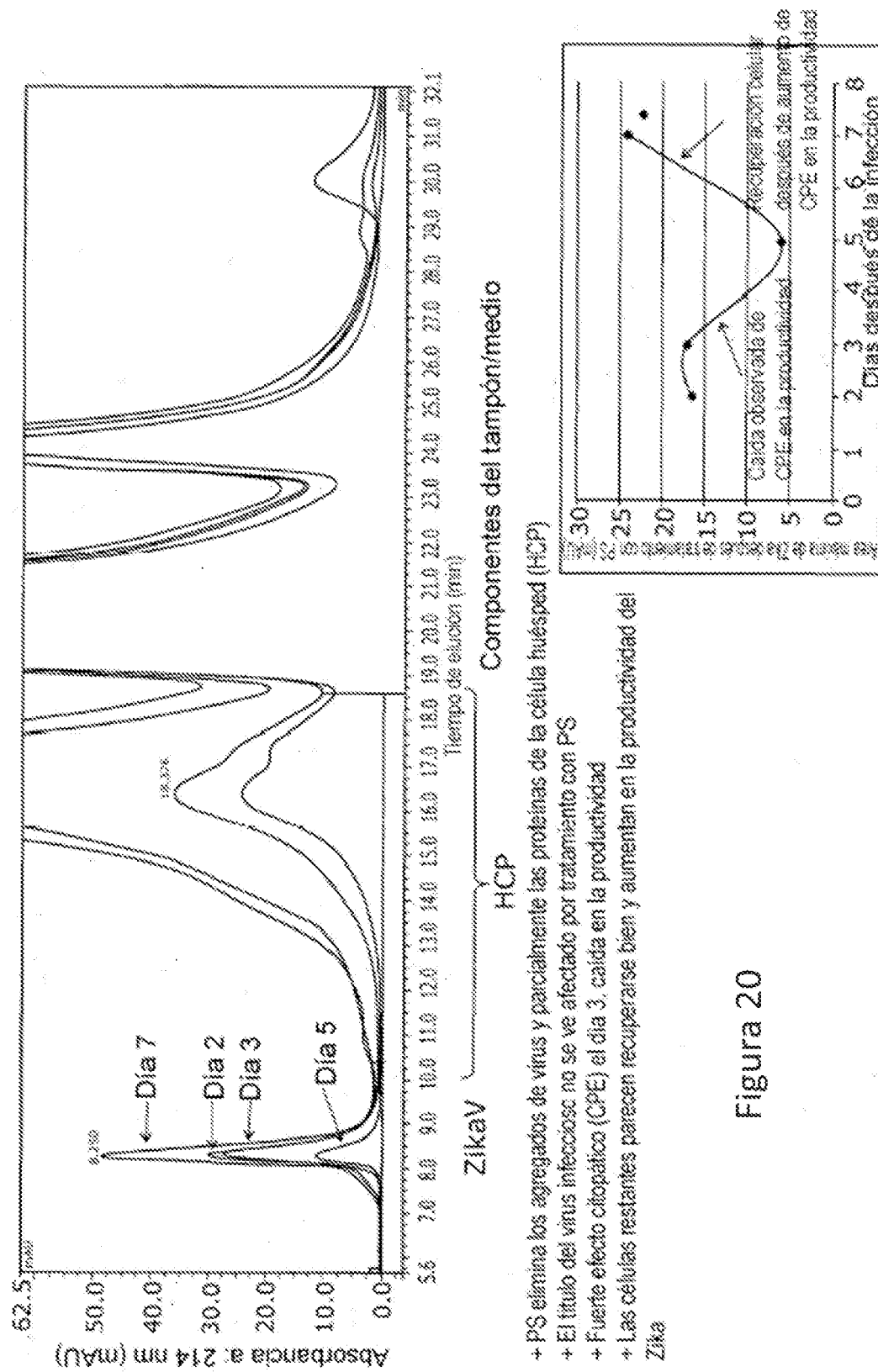


Figura 20

- + PS elimina los agregados de virus y parcialmente las proteínas de la célula huésped (HCP)
- + El título del virus infeccioso no se ve afectado por tratamiento con PS
- + Fuerte efecto citopático (CPE) el día 3, caída en la productividad
- + Las células restantes parecen recuperarse bien y aumentan en la productividad del Zika

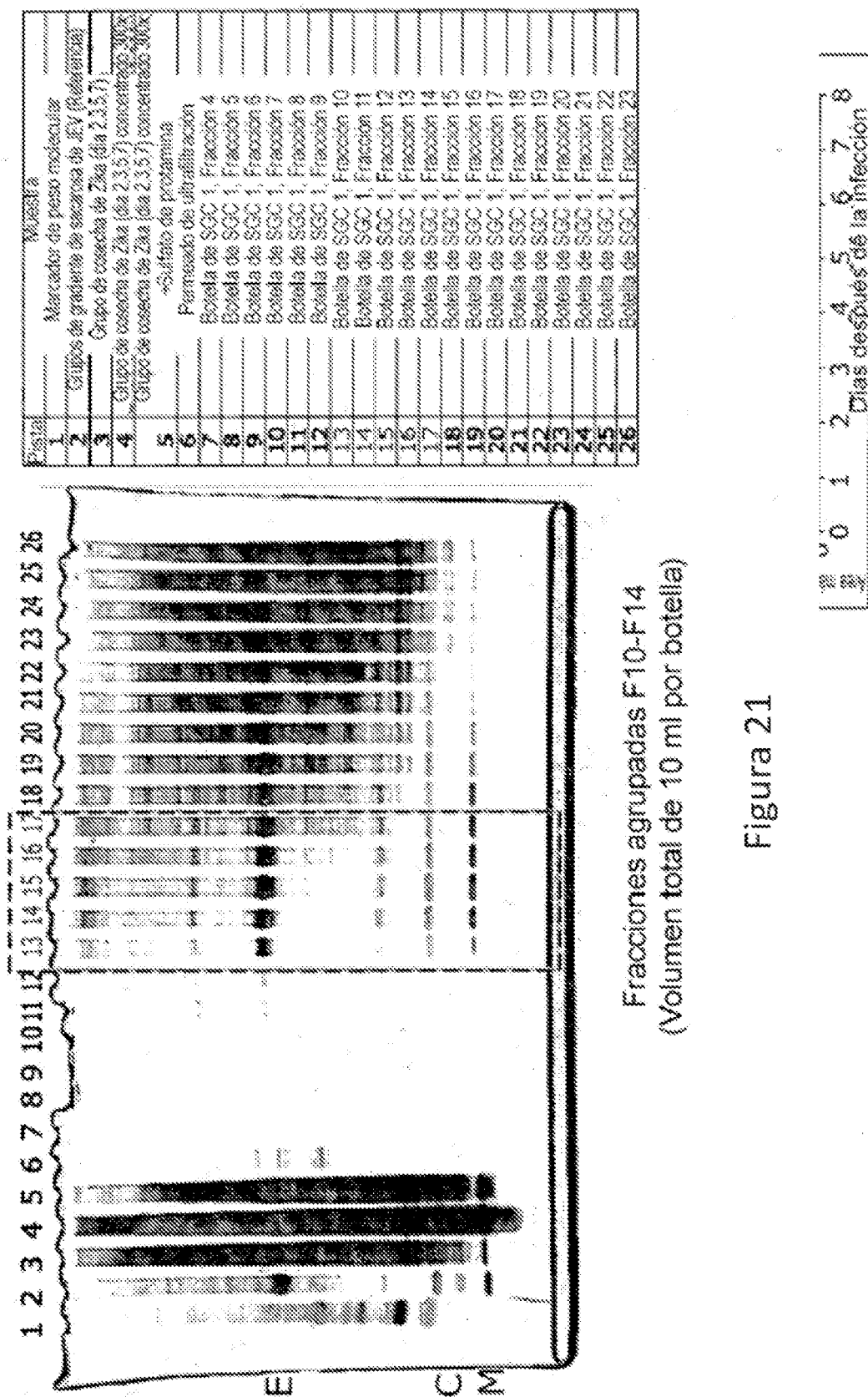


Figura 21

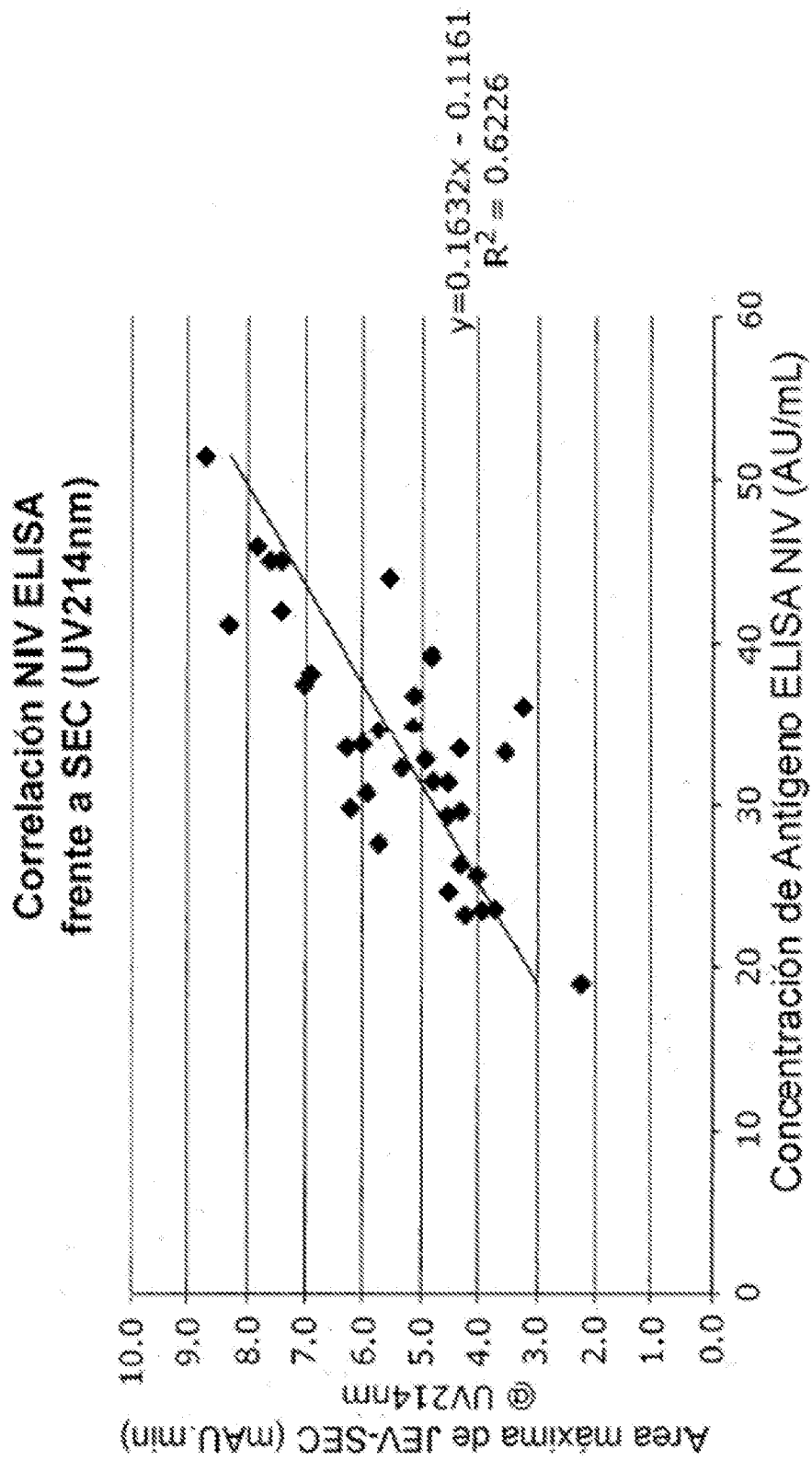


Figura 22

Comparación de programas de cosecha

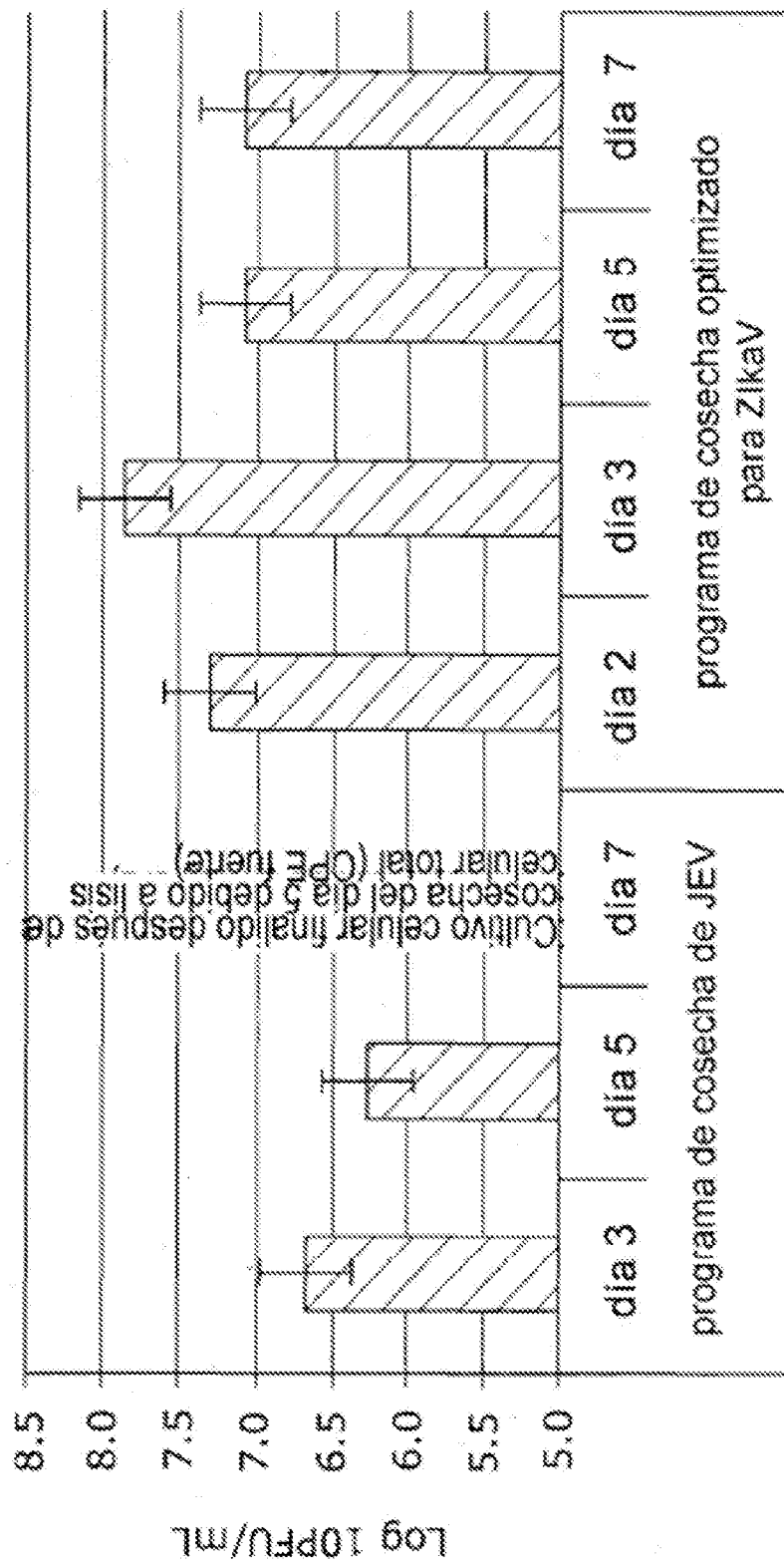


Figura 23

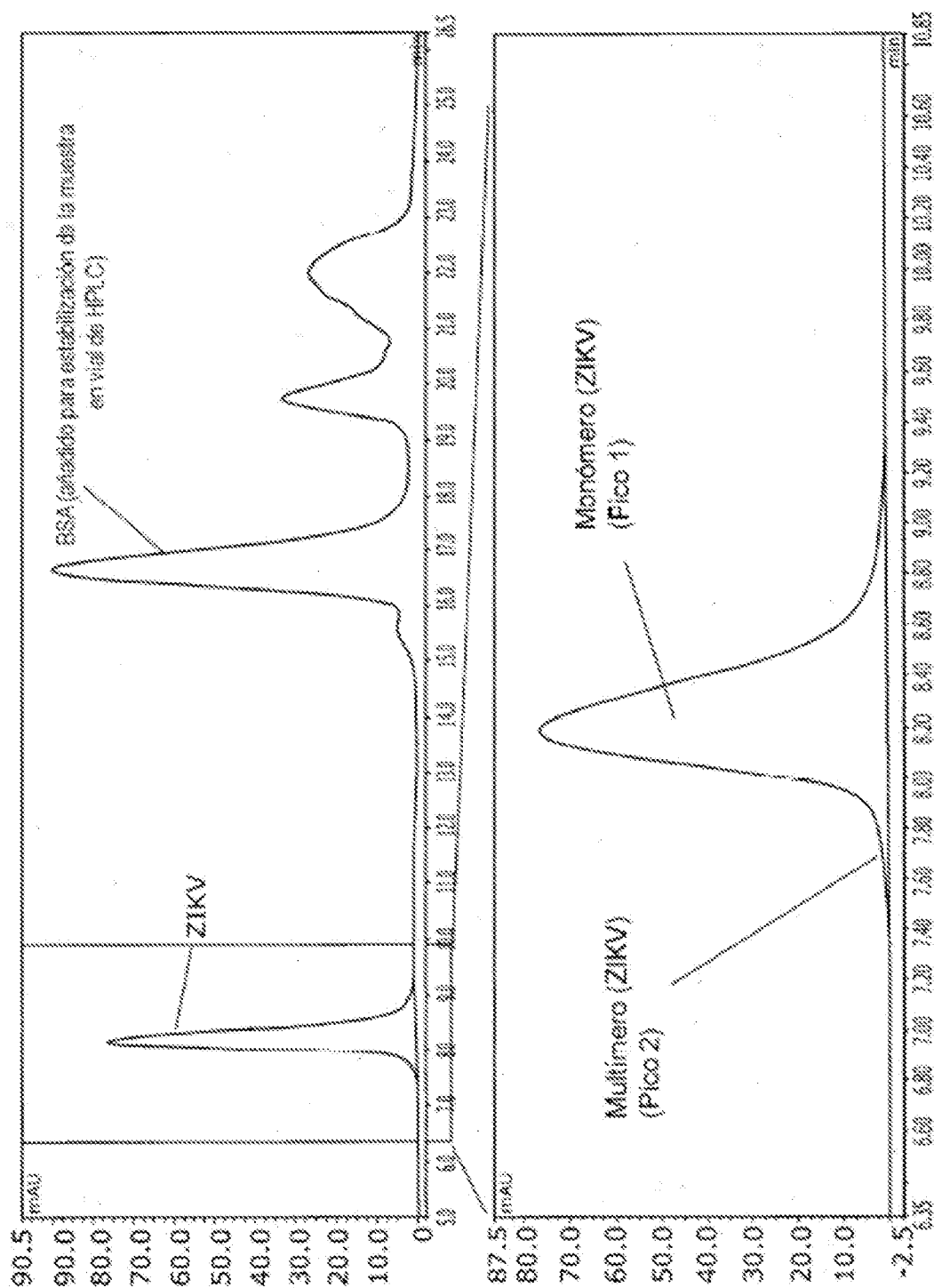


Figura 24

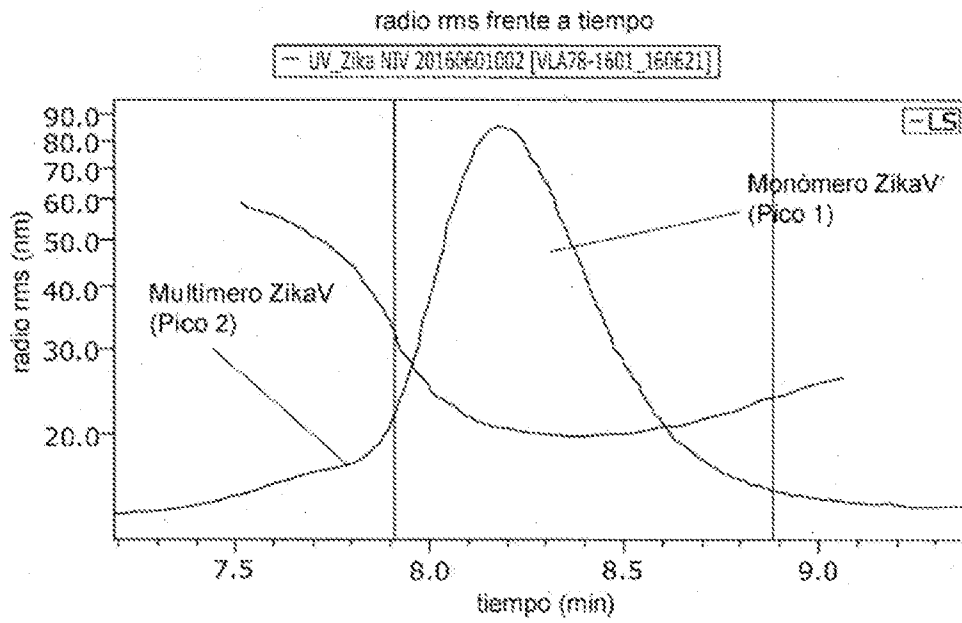


Figura 25

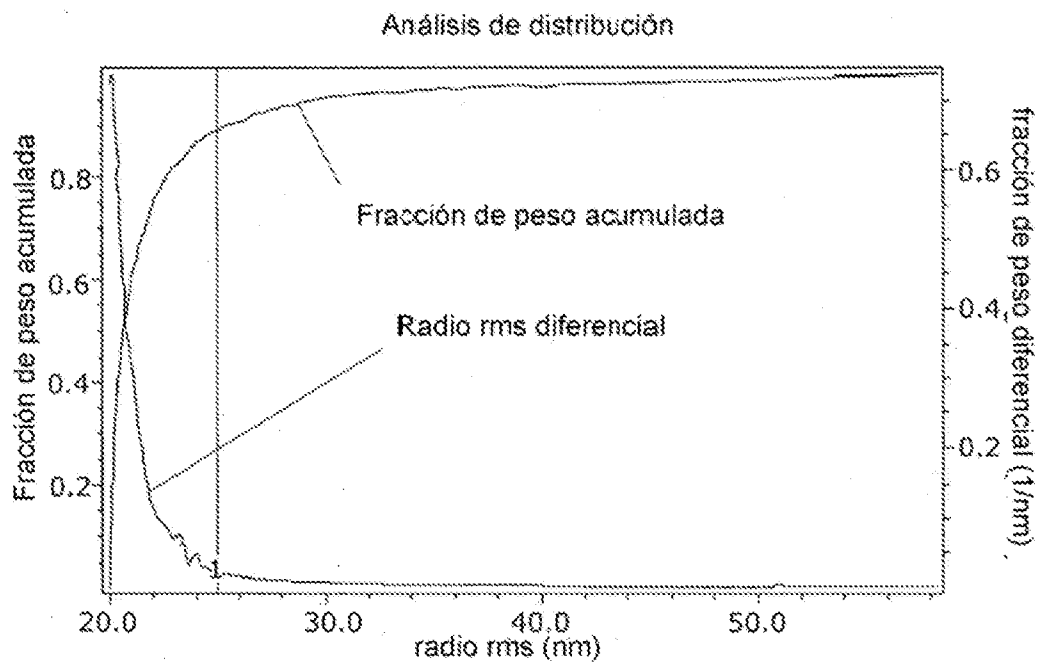


Figura 26

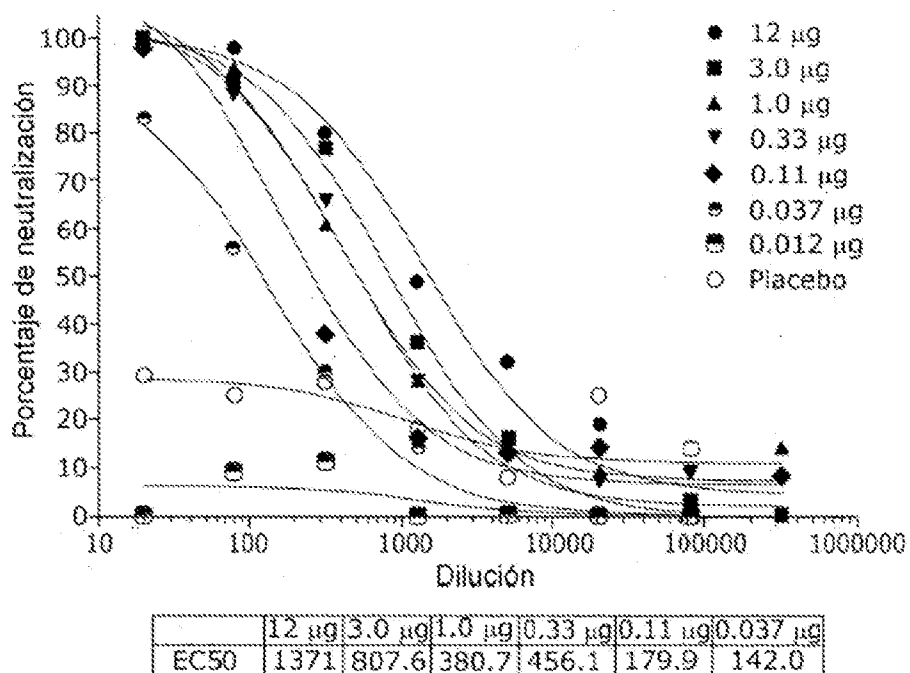


Figura 27

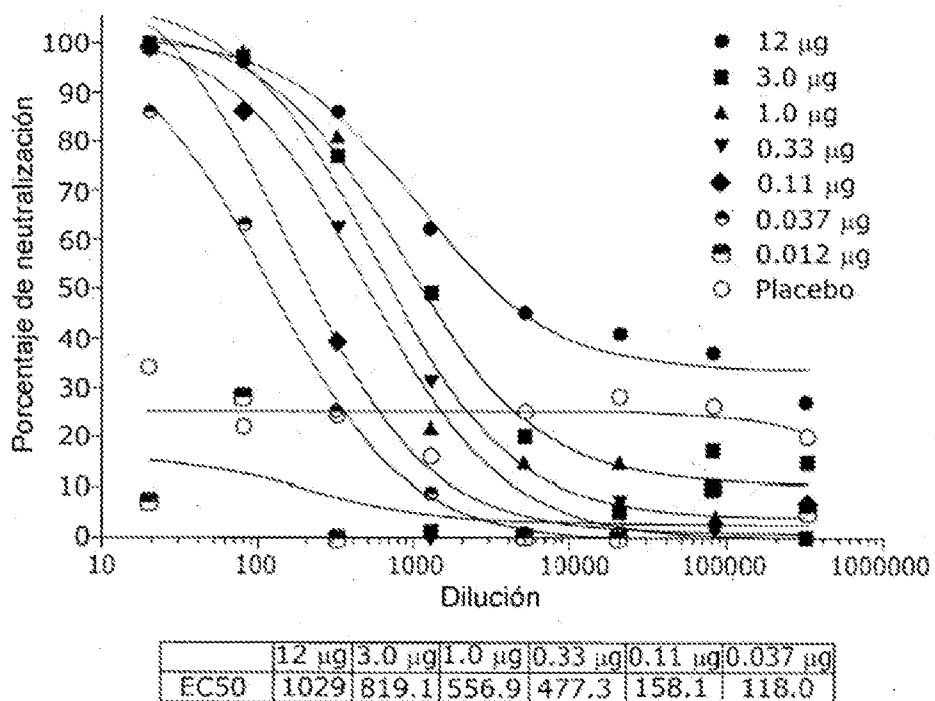


Figura 28

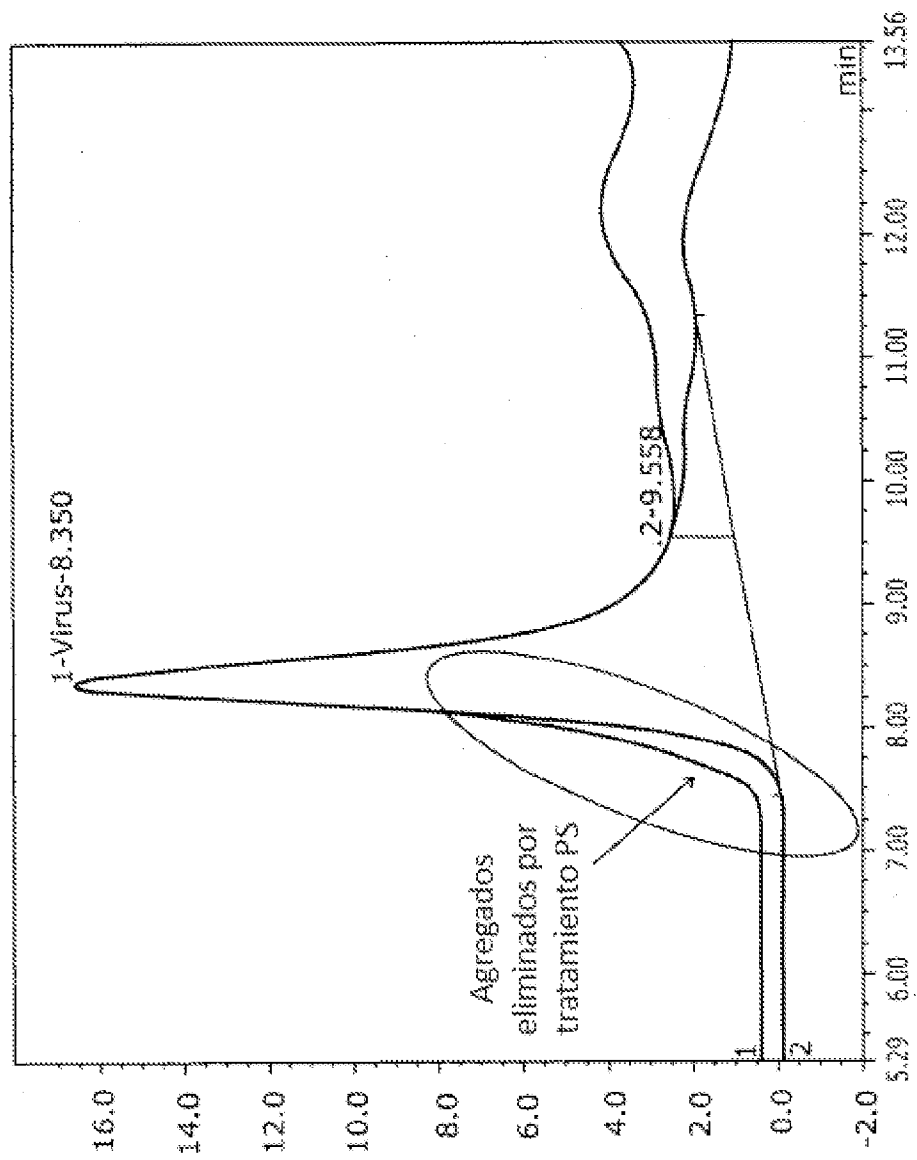


Figura 29