



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 411**

51 Int. Cl.:
C07K 14/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **03752815 .5**

96 Fecha de presentación : **15.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1506225**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

54 Título: **Nuevas composiciones peptídicas y su utilización particularmente en la preparación de composiciones farmacéuticas activas contra el virus de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **17.05.2002 FR 02 06111**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.03.2007**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **28.05.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **28.05.2010**

73 Titular/es: **TRANSGENE S.A.**
11, rue de Molsheim
67000 Strasbourg, FR
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE (INSERM)

72 Inventor/es: **Fournillier, Anne;**
Himoudi, Nourredine y
Inchauspe, Geneviève

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 268 411 T5

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones peptídicas y su utilización particularmente en la preparación de composiciones farmacéuticas activas contra el virus de la hepatitis C.

La presente invención tiene por objeto nuevas composiciones peptídicas y su utilización, particularmente en la preparación de composiciones farmacéuticas activas contra el virus de la hepatitis C.

La presente invención tiene por objeto una composición peptídica útil especialmente en la vacunación profiláctica y terapéutica dirigida contra el virus de la hepatitis C.

La hepatitis C es la causa principal de las hepatitis adquiridas por transfusión. La hepatitis C puede igualmente transmitirse por otras vías percutáneas, por ejemplo mediante inyección de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, no es de despreciar el riesgo de contaminación de los profesionales de la salud.

La hepatitis C se distingue de las demás formas de enfermedades del hígado asociadas con virus, tales como la hepatitis A, B o D. Las infecciones mediante el virus de la hepatitis C (VHC o HCV) son en su mayoría crónicas, dando como resultado enfermedades del hígado, tales como hepatitis, cirrosis y carcinoma en un gran número de casos (5 a 20%).

Aunque el riesgo de transmisión del virus por transfusión haya disminuido por el hecho del establecimiento de ensayos de detección sistemática en los años 90, la frecuencia de la hepatitis C sigue siendo elevada. A título de ejemplo, un estudio reciente indica que habría todavía hoy en día 10.000 hasta 15.000 nuevos casos de infección por año en Francia (S. Deuffic *et al.*, Hepatology 1999; 29: 1596-1601). Actualmente, aproximadamente 170 millones de personas en el mundo están infectadas de manera crónica por el VHC. Las poblaciones con riesgo elevado son principalmente el personal hospitalario y los usuarios de drogas intravenosas, pero existen donantes de sangre asintomáticos que no pertenecen a estos grupos con riesgo elevado, y en los cuales se han encontrado anticuerpos anti-VHC circulantes. Para estos últimos, no se ha identificado todavía la vía de infección.

El VHC ha sido el primer virus hepatótrofo aislado por medio de técnicas de biología molecular. Las secuencias del genoma vírico han sido clonadas antes de que la partícula vírica haya sido visualizada.

El VHC pertenece a un nuevo grupo de la familia de las *Flaviviridae*, los hepacivirus. Es un virus con ARN monocatenario positivo, de 9,4 kb, que se replica mediante una copia de ARN complementaria, y cuyo producto de traducción es un precursor de una poliproteína única de aproximadamente 3.000 aminoácidos. El extremo 5' del genoma del VHC corresponde a una región no traducida adyacente a los genes que codifican las proteínas estructurales, la proteína vírica de la nucleocápside, las dos glicoproteínas de cubierta, E1 y E2, y una pequeña proteína llamada p7. La región no traducida 5' y el gen vírico están relativamente bien conservados en los distintos genotipos. Las proteínas de cubierta E1 y E2 están codificadas mediante regiones más variables de un aislado a otro. La proteína p7 es una proteína extremadamente hidrófoba cuya función no se conoce. El extremo 3' del genoma del VHC contiene los genes que codifican las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4, NS5) y que codifica una región 3' no codificante que posee un dominio bien conservado (Major ME, Feinstone SM, Hepatology, junio de 1997, 25(6):1527-1538).

La terapia para el tratamiento de la hepatitis C, hacia la cual nos orientamos actualmente, es una biterapia que utiliza el interferón pegilado (interferón-PEG) y la ribavirina (Manns MP *et al.*, The Lancet, 22 de septiembre de 2001, Vol. 358, 958-965). Mientras que esta terapia es particularmente eficaz en el caso de pacientes infectados mediante cepas víricas que pertenecen a los genotipos 2 y 3, ésta tiene solamente un efecto limitado sobre los genotipos 1a, 1b y 4 (Manns MP, *supra*).

Por lo tanto, es necesario desarrollar una composición vacunal que tiene prioritariamente como diana estos genotipos mal respondedores.

Varios estudios muestran, hoy en día, que el control de una infección debida al VHC, bien naturalmente ("resolución espontánea"), o bien después del tratamiento ("resolución terapéutica"), está asociada con la inducción o la potencialización de respuestas inmunitarias con mediación celular, haciendo intervenir los linfocitos T-CD4⁺ y T-CD8⁺ (CERNY A *et al.*, J. Clin. Invest., 95: 521-530 (1995)).

Las vacunas basadas en la utilización de péptidos tienen generalmente como objetivo inducir respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T-CD4⁺ y/o T-CD8⁺.

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) se denominan de clase I o de clase II. Las moléculas de clase I se expresan sobre la casi totalidad de las células nucleadas, y pueden ser la diana de linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8⁺. Los CTL reconocen los péptidos o epítopos que se presentan en asociación con las moléculas del CMH de clase I.

Por ejemplo, la molécula de clase I HLA-A2.1 indica que el sitio de unión del péptido se crea mediante el ensamblaje de los dominios α_1 y α_2 de la cadena pesada de clase I (Bjorkman *et al.*, Nature, 329: 506 (1987)).

Algunos autores han aceptado el poder inmunógeno de preparaciones peptídicas basándose en sus buenas puntuaciones de fijación sobre moléculas HLA, tal como en la solicitud de patente WO 01/21189.

Dicha deducción no es evidente y puede llevar:

- bien a la selección de péptidos que no presenten ningún poder inmunógeno, aunque tienen una puntuación de fijación elevada, tal como se demostró en el ejemplo 1 de la presente Solicitud con el péptido FLAT,
- o bien a la eliminación de péptidos que son realmente inmunogénicos, tal como se muestra con el péptido CIN en Brinster C. *et al.* (Hepatology, Vol. 34, N° 6, 2001, 1206-1217). En efecto, aunque el péptido CIN tenga una puntuación de fijación media, incluso baja (335), es, sin embargo, capaz de inducir una respuesta fuerte mediada por linfocitos T citotóxicos.

Se ha encontrado ahora de manera inesperada que una nueva composición peptídica, que contiene al menos dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A hasta D, presentaba un alto poder inmunógeno, y tiene un efecto sobre la capacidad de las células, que proceden de pacientes infectados mediante cepas víricas de genotipo 1a, 1b y 4, para inducir respuestas inmunitarias específicas. Estos pacientes presentan, de manera preferida pero no limitativa, un HLA de tipo HLA-A2.J.

Así, la presente invención tiene por objeto las composiciones peptídicas que comprenden al menos dos compuestos seleccionados de entre:

- un péptido A que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 1 siguiente:

$X_1AX_2QGYKVX_3VLNPSVX_4ATLX_5FGX_6YMSKAX_7GX_8,$

en la que X_1 es Y o H, X_2 es A, G o T, X_3 es R o L, X_4 es A o T, X_5 es G o S, X_6 es A, T o V, X_7 es H o Y y X_8 es I, T, M o V, y que tiene como máximo los 46 aminoácidos tales como se describen en la SEC ID n° 2 siguiente:

$SX_9X_{10}VPX_{11}X_{12}X_1AX_2QGYKVX_3VLNPSVX_4ATLX_5FGX_6YMSKAX_7GX_8X_{13}PX_{14}X_{15}X_{16}X_{17}GV$

en la que X_1 hasta X_8 son tal como se ha definido anteriormente, y X_9 es T o N, X_{10} es K o R, X_{11} es A o V, X_{12} es A o E, X_{13} es E o D, X_{14} es N o S, X_{15} es I, L o V, X_{16} es R o S y X_{17} es T o S,

- un péptido B que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 45 siguiente:

$GX_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}TSLTGRDX_{24}NX_{25}X_{26}X_{27}GEX_{28}QX_{29}X_{30}STAX_{31}X_{32}X_{33}FLX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}$
 $NGX_{38}X_{39}WTVX_{40}$

en la que X_{18} es L o V, X_{19} es L o F, X_{20} es G o S, X_{21} es C o T, X_{22} es I o V, X_{23} es I o V, X_{24} es K, R o T, X_{25} es Q o E, X_{26} es V o N, X_{27} es D, E o C, X_{28} es V o A, X_{29} es V, I, F, o M, X_{30} es L o V, X_{31} es T, K o A, X_{32} es Q o H, X_{33} es S o T, X_{34} es A o G, X_{35} es T o S, X_{36} es C o A, X_{37} es V, I o T, X_{38} es V o A, X_{39} es C o M y X_{40} es Y o F, y que tiene como máximo los 63 aminoácidos tales como se describen en la secuencia SEC ID n° 46 siguiente:

$AX_{41}ITX_{42}YX_{43}X_{44}QTRGX_{18}RX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}TSLTGRDX_{24}NX_{25}X_{26}X_{27}GEX_{28}QX_{29}X_{30}STAX_{31}$
 $X_{32}X_{33}FLX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}GX_{38}X_{39}WTVX_{40}HGAGX_{45}X_{46}X_{47}$

en la que X_{18} a X_{40} son tal como se define en la reivindicación aquí abajo, y X_{41} es P, S o H, X_{42} es A o T, X_{43} es S, A, T o C, X_{44} es Q o R, X_{45} es S, T o A, X_{46} es K o R y X_{47} es T o I,

- un péptido C que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 127 siguiente:

$SX_{47}MX_{48}FTX_{49}X_{50}X_{51}TSPLX_{52}X_{53}X_{55}TLX_{56}FNIX_{57}GGWAX_{58}QX_{59}$

en la que X_{47} es L o P, X_{48} es A o S, X_{49} es A o S, X_{50} es A o S, X_{51} es I o V, X_{52} es T, S o A, X_{53} es T o I, X_{54} es Q, S o G, X_{55} es N, Q, H, S, Y o T, X_{56} es L o M, X_{57} es L o W, X_{58} es A o S y X_{59} es L, P o I, y que tiene como máximo los 57 aminoácidos tales como se describen en la secuencia SEC ID n° 128 siguiente:

$NFIX_{60}GX_{61}QYLAX_{62}LSTLPGNX_{63}AX_{64}X_{65}SX_{47}MX_{48}FTX_{49}X_{50}X_{51}TSPLX_{52}X_{53}X_{54}X_{55}TLX_{56}$
 $FNIX_{57}GGWVAX_{58}QX_{59}X_{66}X_{67}X_{68}$

en la que X_{47} hasta X_{59} son tal como se ha definido anteriormente, y X_{60} es T o S, X_{61} es I, T o V, X_{62} es G o A, X_{63} es P o L, X_{64} es I o M, X_{65} es A, V o R, X_{66} es A o R, X_{67} es P, A o D y X_{68} es P, A o S,

ES 2 268 411 T5

- un péptido D que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 174 siguiente:

$X_{69}KX_{70}ARX_{71}IVX_{72}PX_{73}LGX_{74}RVCEKX_{75}ALX_{76}X_{77}VX_{78}X_{79}X_{80}X_{81}$

en la que X_{69} es R o Q, X_{70} es P o A, X_{71} es L o F, X_{72} es F o Y, X_{73} es D o E, X_{74} es V o S, X_{75} es M o R, X_{76} es Y o H, X_{77} es D o N, X_{78} es V o I, X_{79} es S, T o K, X_{80} es T, K, I o N y X_{81} es L o T, y que tiene como máximo los 44 aminoácidos tales como se describen en la secuencia SEC ID nº 175 siguiente:

$KGGX_{69}KX_{70}ARX_{71}IVX_{72}PX_{73}LGX_{74}RVCEKX_{75}ALX_{76}X_{77}VX_{78}X_{79}X_{80}X_{83}X_{82}X_{83}X_{84}VMGX_{85}X_{86}$
 $YX_{87}X_{88}Q$

en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se ha definido anteriormente, y X_{82} es P o A, X_{83} es Q, L, H, R, K o P, X_{84} es A, T, V o P, X_{85} es P, S o A, X_{86} es S o A, X_{87} es G o R, y X_{88} es F o C,

- un epítipo B' que tiene la secuencia SEC ID nº 213 siguiente :

$GX_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}TSL$

en la que X_{18} es L o V, X_{19} es L o F, X_{20} es G o S, X_{21} es C o T, X_{22} es J o V, y X_{23} es I o V, y

- un epítipo C' que tiene la secuencia SEC ID nº 221 siguiente:

$SPLX_{52}X_{53}X_{54}X_{55}TL$.

en la que X_{52} es T, S o A, X_{53} es T o I, X_{54} es Q, S o G, y X_{55} es N, Q, H, S, Y o T.

así como las composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización, especialmente como vacuna, para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición o a la prevención de una infección provocada por el virus de la hepatitis C, y como composición de diagnóstico.

La invención tiene especialmente por objeto una composición peptídica tal como se define aquí arriba, caracterizada porque comprende al menos dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A, B, C y D.

La invención tiene asimismo por objeto los péptidos particulares A, B, C y D, las secuencias nucleotídicas que codifican dichos péptidos, y los microorganismos o células huéspedes cotransformadas por estos vectores.

Finalmente, la invención tiene por objeto los anticuerpos dirigidos contra las composiciones de la invención, y un procedimiento de detección y/o cuantificación del virus de la hepatitis C en una muestra biológica, utilizando dichos anticuerpos.

Las composiciones peptídicas de la invención, que presentan un alto poder inmunógeno contra los genotipos 1a, 1b y 4 del virus de la hepatitis C, contienen por lo tanto al menos dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A hasta D tal como se define aquí arriba.

El péptido A que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1 está incluido en la proteína no estructural 3 (NS3) entre las posiciones 1244 y 1274 de la poliproteína codificada por el virus VHC.

El péptido B que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:45 está igualmente incluido en la proteína NS3 entre las posiciones 1038 y 1082 de la poliproteína vírica.

En cuanto al péptido C, que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:127, está incluido en la proteína no estructural NS4 entre las posiciones 1789 y 1821 de dicha poliproteína vírica.

Con referencia al péptido D, que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:174, está incluido en la proteína no estructural NS5b entre las posiciones 2573 y 2601 de dicha poliproteína vírica.

Por supuesto, se entiende por péptido, el péptido en sí, así como sus homólogos que tienen al menos 60%, preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 80%, aún más preferentemente al menos 90% y todavía más preferentemente 95%, de homología con el péptido de interés.

Los péptidos A hasta D se han obtenido a partir de la cepa HCV-JA (Kato L., *et al.*, (1990), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87(24). 9524-9528) también llamada cepa Shimotono. Contienen epítipos conocidos pero, como se indica previamente, estos epítipos no tienen forzosamente una puntuación de fijación elevada.

La puntuación de fijación se obtiene mediante predicción, con la ayuda de programas, de la capacidad de secuencias epitópicas conocidas o potenciales (secuencias peptídicas) para fijarse sobre la molécula HLA de interés. Esta puntuación puede estar comprendida en un intervalo que oscila desde valores negativos hasta el valor de aproximadamente 1000, y se entiende mediante la expresión “puntuación de fijación elevada” una puntuación de fijación mayor o igual a 600.

En cambio, de manera inesperada, la asociación de los péptidos A hasta D de la invención permite inducir linfocitos T citotóxicos específicos capaces de tener un vigor y una eficacia mayor que aquella obtenida con cada uno de los péptidos utilizados separadamente y/o cada uno de los epítomos individuales contenidos en estos péptidos utilizados solos o en asociación, así como estimular una producción mayor de interferón γ .

Además, estos péptidos son capaces de inducir linfocitos T específicos que tienen una reactividad cruzada.

Según una forma de realización de la invención, las composiciones de la invención contienen dos péptidos según las combinaciones siguientes: péptidos A y B, péptidos A y C, péptidos A y D, péptidos B y C, péptidos B y D y péptidos C y D.

Las composiciones preferidas contienen los péptidos A y B, A y C, B y D, y C y D, siendo más preferidas las composiciones que contienen los péptidos A y B, C y D, y B y D.

Según otra forma de realización, las composiciones de la invención contienen tres péptidos según las combinaciones siguientes: péptidos A, B y D, péptidos A, C y D, y péptidos B, C y D, siendo particularmente preferidas las composiciones que comprenden los péptidos A, B y C, A, C y D, y B, C y D.

Según otra forma de realización, las composiciones de la invención contienen los cuatro péptidos A, B, C, D.

El péptido A está situado entre las posiciones 1237 y 1282 de la poliproteína vírica.

Según otra forma de realización, el péptido A se selecciona de entre los siguientes péptidos:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº3, que corresponde a la secuencia SEC ID nº1 en la que X_1 es Y, X_2 es A, X_3 es R, X_4 es A, X_5 es G, X_6 es A, X_7 es H y X_8 es J, y como máximo la secuencia SEC ID nº19 que corresponde a la secuencia SEC ID nº2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº3, y X_9 es T, X_{10} es K, X_{11} es A, X_{12} es A, X_{13} es E, X_{14} es N, X_{15} es I, X_{16} es R y X_{17} es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº4 que corresponde a la secuencia SEC ID nº1 en la que X_1 es Y, X_2 es A, X_3 es L, X_4 es A, X_5 es G, X_6 es A, X_7 es H y X_8 es I, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

- i) la secuencia SEC ID nº 20 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 4 y X_9 es T, X_{10} es K, X_{11} es A, X_{12} es A, X_{13} es D, X_{14} es N, X_{15} es I, X_{16} es R y X_{17} es T,

- ii) la secuencia SEC ID nº 24 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 4 y X_9 es T, X_{10} es K, X_{11} es A, X_{12} es A, X_{13} es F, X_{14} es N, X_{15} es I, X_{16} es R y X_{17} es T,

- iii) la secuencia SEC ID nº 32 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 4 y X_9 es T, X_{10} es R, X_{11} es A, X_{12} es A, X_{13} es D, X_{14} es N, X_{15} es L, X_{16} es R y X_{17} es T, y

- iv) la secuencia SEC ID nº 34 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 4, y X_9 es T, X_{10} es K, X_{11} es A, X_{12} es A, X_{13} es D, X_{14} es N, X_{15} es V, X_{16} es R y X_{17} es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 5 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X_1 es Y, X_2 es A, X_3 es L, X_4 es A, X_5 es G, X_6 es A, X_7 es H y X_8 es V, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

- i) la secuencia SEC ID nº 21 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 5 y X_9 es T, X_{10} es K, X_{11} es A, X_{12} es A, X_{13} es D, X_{14} es N, X_{15} es I, X_{16} es R y X_{17} es T,

- ii) la secuencia SEC ID nº 28 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X_1 hasta X_8 son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 5 y X_9 es N, X_{10} es K, X_{11} es V, X_{12} es E, X_{13} es D, X_{14} es N, X_{15} es I, X_{16} es R y X_{17} es T, y

ES 2 268 411 T5

- iii) la secuencia SEC ID nº 36 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 5, y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es J, X₁₆ es S y X₁₇ es T,
- 5 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 6 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es T, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

 - 10 i) la secuencia SEC ID nº 22 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 6 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
 - 15 ii) la secuencia SEC ID nº 27 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 6 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es L, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T, y
 - 20 iii) la secuencia SEC ID nº 41 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 6, y X₉ es T, X₁₀ es R, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 25 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 7 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es A, X₇ es Y y X₈ es T, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

 - 30 i) la secuencia SEC ID nº 23 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 7 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T, y
 - 35 ii) la secuencia SEC ID nº 37 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 7 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es V, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 40 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 8 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es S, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es T, y como máximo la secuencia SEC ID nº 25 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 8 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 45 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 9 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es A, X₇ es Y y X₈ es I, y como máximo la secuencia SEC ID nº 26 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 9 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es V, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 50 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 10 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es T, X₅ es G, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es V, y como máximo la secuencia SEC ID nº 29 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 10 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 55 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 11 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es G, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es I, y como máximo la secuencia SEC ID nº 30 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 11 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 60 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 12 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es S, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es I, y como máximo la secuencia SEC ID nº 31 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 12 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,
- 65 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 13 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es T, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es T, y como máximo la secuencia SEC ID nº 33 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 13 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 14 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es S, X₆ es A, X₇ es H y X₈ es V, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias siguientes:

i) la secuencia SEC ID nº 35 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 14 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es S, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T, y

ii) la secuencia SEC ID nº 39 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 14 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 15 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es T, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es S, X₆ es A, X₇ es Y y X₈ es M, y como máximo la secuencia SEC ID nº 38 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 15 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es L, X₁₆ es R y X₁₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 16 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es S, X₆ es A, X₇ es Y y X₈ es V, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias siguientes:

i) la secuencia SEC ID nº 40 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 16 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T, y

ii) la secuencia SEC ID nº 42 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 16 y X₉ es T, X₁₀ es R, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 17 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es Y, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es T, X₇ es Y y X₈ es T, y como máximo la secuencia SEC ID nº 43 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 17 y X₉ es T, X₁₀ es R, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es J, X₁₆ es R y X₁₇ es T, y

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 18 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 1 en la que X₁ es H, X₂ es A, X₃ es L, X₄ es A, X₅ es G, X₆ es V, X₇ es Y y X₈ es J, y como máximo la secuencia SEC ID nº 44 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 2 en la que X₁ hasta X₈ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 18 y X₉ es T, X₁₀ es K, X₁₁ es A, X₁₂ es A, X₁₃ es D, X₁₄ es N, X₁₅ es I, X₁₆ es R y X₁₇ es S.

Preferentemente, el péptido A se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 3 hasta 18, siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 3 particularmente preferido.

El péptido B está situado entre las posiciones 1027 y 1089 de la poliproteína vírica.

Según otra forma de realización, el péptido B se selecciona de entre los siguientes péptidos:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 47 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es D, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es L, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 81 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 47 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 48 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es I, X₃₀ es V, X₃₁ es A, X₃₂ es Q, X₃₃ es T, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 82 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 48 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es A, X₄₄ es Q, X₄₅ es T, X₄₆ es R y X₄₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 49 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es T, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es I, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es T, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 83 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 49 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es T, X₄₄ es Q, X₄₅ es T, X₄₆ es R y X₄₇ es T,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 50 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

- i) la secuencia SEC ID nº 84 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 50 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- ii) la secuencia SEC ID nº 90 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 50 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es R, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- iii) la secuencia SEC ID nº 105 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 50 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es C, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- iv) la secuencia SEC ID nº 107 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 50 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es T, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y
- v) la secuencia SEC ID nº 116 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 50 y X₄₁ es P, X₄₂ es T, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es T, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 51 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es G, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es R, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

- i) la secuencia SEC ID nº 85 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 51 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y
- ii) la secuencia SEC ID nº 124 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 51 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es A, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 52 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

- i) la secuencia SEC ID nº 86 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 52 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y
- ii) la secuencia SEC ID nº 120 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 52 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es A, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 53 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 87 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 53 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 54 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es V, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es V, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

- i) la secuencia SEC ID nº 88 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 54 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y

ES 2 268 411 T5

- ii) la secuencia SEC ID nº 117 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 54 y X₄₁ es S, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 5 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 55 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es A, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo la secuencia SEC ID nº 89 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 55 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 10
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 56 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es J, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:
- 15
- i) la secuencia SEC ID nº 91 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 56 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es A, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y
- 20
- ii) la secuencia SEC ID nº 92 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 56 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 25
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 57 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es V, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 93 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 57 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 30
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 58 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es F, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:
- 35
- i) la secuencia SEC ID nº 94 que corresponde a la secuencia SFQ ID Nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 58 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es A, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y
- 40
- ii) la secuencia SEC ID nº 110 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 58 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es T, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 45
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 59 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es V, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es A, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo la secuencia SEC ID nº 95 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 59 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 50
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 60 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es V, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:
- 55
- i) la secuencia SEC ID nº 96 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 60 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es A, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y
- 60
- ii) la secuencia SEC ID nº 115 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 60 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,
- 65
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 61 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es D, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es L, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀

ES 2 268 411 T5

es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 97 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 61 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

- [illegible]

ES 2 268 411 T5

X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es T, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo la secuencia SEC ID nº 108 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 70 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T,

5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 71 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es E, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 111 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 71 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es I.

10

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 72 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es V, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es A, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 112 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 72 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

15

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 73 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S; X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 113 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 73 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

20

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 74 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es V, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆, es V, X₂₇ es E, X₂₈ es A, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es A, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 114 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 74 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

30

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 75 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es V, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

35

i) la secuencia SEC ID nº 118 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X_{18} hasta X_{40} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 75 y X_{41} es S, X_{42} es A, X_{43} es S, X_{44} es Q, X_{45} es S, X_{46} es K y X_{47} es T, y

40

ii) la secuencia SEC ID n° 119 que corresponde a la secuencia SEC ID n° 46 en la que X_{18} hasta X_{40} son tal como se define para la secuencia SEC ID n° 75 y X_{41} es P, X_{42} es A, X_{43} es A, X_{44} es Q, X_{45} es S, X_{46} es K y X_{47} es T.

45

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 76 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁, es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es R, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 121 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 76 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es A, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

50

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 77 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es K, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 122 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 77 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es A, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

55

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 78 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es R, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es I, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es F, y como máximo la secuencia SEC ID nº 123 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 78 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

60

65

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 79 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es R, X₂₅ es Q, X₂₆ es V, X₂₇ es E, X₂₈ es V, X₂₉ es M, X₃₀ es V, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es A, X₃₅ es T, X₃₆ es C, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es C y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 125 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 79 y X₄₁ es H, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es S, X₄₆ es K y X₄₇ es T, y

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 80 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 45 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es S, X₂₁ es T, X₂₂ es I, X₂₃ es I, X₂₄ es T, X₂₅ es E, X₂₆ es N, X₂₇ es C, X₂₈ es V, X₂₉ es V, X₃₀ es L, X₃₁ es T, X₃₂ es Q, X₃₃ es S, X₃₄ es G, X₃₅ es T, X₃₆ es A, X₃₇ es V, X₃₈ es V, X₃₉ es M y X₄₀ es Y, y como máximo la secuencia SEC ID nº 126 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 46 en la que X₁₈ hasta X₄₀ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 80 y X₄₁ es P, X₄₂ es A, X₄₃ es S, X₄₄ es Q, X₄₅ es A, X₄₆ es K y X₄₇ es T.

Preferentemente, el péptido B se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 47 hasta 80, siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 47 particularmente preferido.

El péptido C está situado entre las posiciones 1767 y 1823 de la poliproteína vírica.

Según otra forma de realización, el péptido C se selecciona de entre los siguientes péptidos:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 129 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es N, X₅₆ es L, X₅₇ es I, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

i) la secuencia SEC ID nº 147 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 129 y X₆₀ es T, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,

ii) la secuencia SEC ID nº 153 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉, son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 129 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,

iii) la secuencia SEC ID nº 162 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 129 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es A, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es A, y

iv) la secuencia SEC ID nº 167 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 129 y X₆₀ es S, X₆₁ es V, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 130 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es A, X₅₁ es V, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es S, X₅₅ es Q, X₅₆ es L, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

i) la secuencia SEC ID nº 148 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 130 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es A y X₆₈ es P, y

ii) la secuencia SEC ID nº 150 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 130 y X₆₀ es S, X₆₁ es T, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es A y X₆₈ es P,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 131 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es A, X₅₁ es V, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es G, X₅₅ es Q, X₅₆ es L, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo la secuencia SEC ID nº 149 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 131 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es A y X₆₈ es P

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 132 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es H, X₅₆ es L, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

i) la secuencia SEC ID nº 151 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 132 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,

ES 2 268 411 T5

- [illegible]

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 140 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es T, X₅₃ es I, X₅₄ es Q, X₅₅ es H, X₅₆ es L, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es P y como máximo la secuencia SEC ID nº 161 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 140 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 141 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es S, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es S, X₅₆ es L, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo la secuencia SEC ID nº 163 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 141 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 142 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es S, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es N, X₅₆ es L, X₅₇ es W, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo la secuencia SEC ID nº 164 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 142 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 143 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es N, X₅₆ es M, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo la secuencia SEC ID nº 165 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 143 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 144 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es H, X₅₆ es M, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo la secuencia SEC ID nº 166 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 144 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es M, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 145 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es A, X₄₉ es A, X₅₀ es S, X₅₁ es I, X₅₂ es A, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es Y, X₅₆ es I, X₅₇ es L, X₅₈ es A y X₅₉ es L y como máximo la secuencia SEC ID nº 172 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 145 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es A, X₆₇ es P y X₆₈ es P,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 146 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 127 en la que X₄₇ es L, X₄₈ es S, X₄₉ es A, X₅₀ es A, X₅₁ es V, X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q, X₅₅ es Q, X₅₆ es L, X₅₇ es L, X₅₈ es S y X₅₉ es I y como máximo la secuencia SEC ID nº 173 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 128 en la que X₄₇ hasta X₅₉ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 146 y X₆₀ es S, X₆₁ es I, X₆₂ es G, X₆₃ es P, X₆₄ es I, X₆₅ es A, X₆₆ es R, X₆₇ es D y X₆₈ es S.

Preferentemente, el péptido C se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 129 hasta 146, siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 129 particularmente preferido.

El péptido D está situado entre las posiciones 2570 y 2613 de la poliproteína vírica.

Según otra forma de realización, el péptido D se selecciona de entre los siguientes péptidos:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 176 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es P, X₇₁ es L, X₇₂ es F, X₇₃ es D, X₇₄ es V, X₇₅ es M, X₇₆ es Y, X₇₇ es D, X₇₈ es V, X₇₉ es S, X₈₀ es T y X₈₁ es L, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:
 - i) la secuencia SEC ID nº 188 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es P, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,
 - ii) la secuencia SEC ID nº 192 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,
 - iii) la secuencia SEC ID nº 193 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es A, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,
 - iv) la secuencia SEC ID nº 194 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es V, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,

ES 2 268 411 T5

- v) la secuencia SEC ID nº 201 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X_{82} es P, X_{83} es R, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es C,
- 5 vi) la secuencia SEC ID nº 202 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es P, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 10 vii) la secuencia SEC ID nº 203 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X_{82} es P, X_{83} es H, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 15 viii) la secuencia SEC ID nº 204 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es A, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 20 ix) la secuencia SEC ID nº 205 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es R y X_{88} es F, y
- x) la secuencia SEC ID nº 210 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 176 y X_{82} es P, X_{83} es H, X_{84} es T, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 25 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 177 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X_{69} es R, X_{70} es P, X_{71} es L, X_{72} es F, X_{73} es D, X_{74} es V, X_{75} es M, X_{76} es Y, X_{77} es D, X_{78} es V, X_{79} es S, X_{80} es K y X_{81} es L, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:
- 30 i) la secuencia SEC ID nº 189 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 177 y X_{82} es P, X_{83} es L, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F, y
- 35 ii) la secuencia SEC ID nº 190 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 177 y X_{82} es P, X_{83} es P, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 40 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 178 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X_{69} es R, X_{70} es P, X_{71} es L, X_{72} es F, X_{73} es D, X_{74} es V, X_{75} es M, X_{76} es Y, X_{77} es D, X_{78} es V, X_{79} es T, X_{80} es K y X_{81} es L, y como máximo la secuencia SEC ID nº 191 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 178 y X_{82} es P, X_{83} es L, X_{84} es A, X_{85} es S; X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 45 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 179 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X_{69} es Q, X_{70} es P, X_{71} es L, X_{72} es F, X_{73} es D, X_{74} es V, X_{75} es M, X_{76} es Y, X_{77} es D, X_{78} es V, X_{79} es S, X_{80} es T y X_{81} es L, y como máximo la secuencia SEC ID nº 195 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 179 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 50 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 180 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X_{69} es R, X_{70} es A, X_{71} es L, X_{72} es F, X_{73} es D, X_{74} es V, X_{75} es M, X_{76} es Y, X_{77} es D, X_{78} es V, X_{79} es S, X_{80} es T y X_{81} es L, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:
- 55 i) la secuencia SEC ID nº 196 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 180 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F, y
- 60 ii) la secuencia SEC ID nº 206 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 180 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es A, X_{85} es P, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,
- 65 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 181 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X_{69} es R, X_{70} es P, X_{71} es L, X_{72} es F, X_{73} es D, X_{74} es V, X_{75} es M, X_{76} es Y, X_{77} es D, X_{78} es V, X_{79} es S, X_{80} es I y X_{81} es L, y como máximo la secuencia SEC ID nº 197 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X_{69} hasta X_{81} son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 181 y X_{82} es P, X_{83} es Q, X_{84} es A, X_{85} es S, X_{86} es S, X_{87} es G y X_{88} es F,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 182 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es P, X₇₁ es L, X₇₂ es F, X₇₃ es E, X₇₄ es V, X₇₅ es M, X₇₆ es Y, X₇₇ es D, X₇₈ es V, X₇₉ es S, X₈₀ es T y X₈₁ es L, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

i) la secuencia SEC ID nº 198 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 182 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F, y

ii) la secuencia SEC ID nº 209 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 182 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es P, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 183 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es P, X₇₁ es F, X₇₂ es F, X₇₃ es D, X₇₄ es V, X₇₅ es M, X₇₆ es Y, X₇₇ es D, X₇₈ es V, X₇₉ es S, X₈₀ es T y X₈₁ es L, y como máximo una secuencia seleccionada de entre las siguientes secuencias:

i) la secuencia SEC ID nº 199 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 183 y X₈₂ es P, X₈₃ es K, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F, y

ii) la secuencia SEC ID nº 200 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 183 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 184 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es A, X₇₁ es L, X₇₂ es F, X₇₃ es D, X₇₄ es V, X₇₅ es M, X₇₆ es Y, X₇₇ es N, X₇₈ es V, X₇₉ es S, X₈₀ es T y X₈₁ es L, y como máximo la secuencia SEC ID nº 207 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 184 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 185 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es P, X₇₁ es L, X₇₂ es F, X₇₃ es D, X₇₄ es V, X₇₅ es M, X₇₆ es Y, X₇₇ es D, X₇₈ es V, X₇₉ es S, X₈₀ es N y X₈₁ es L, y como máximo la secuencia SEC ID nº 208 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 185 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 186 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es P, X₇₁ es L, X₇₂ es Y, X₇₃ es D, X₇₄ es V, X₇₅ es M, X₇₆ es Y, X₇₇ es D, X₇₈ es V, X₇₉ es S, X₈₀ es T y X₈₁ es L, y como máximo la secuencia SEC ID nº 211 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 186 y X₈₂ es P, X₈₃ es Q, X₈₄ es A, X₈₅ es S, X₈₆ es S, X₈₇ es G y X₈₈ es F,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 187 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 174 en la que X₆₉ es R, X₇₀ es P, X₇₁ es T, X₇₂ es Y, X₇₃ es D, X₇₄ es S, X₇₅ es R, X₇₆ es H, X₇₇ es D, X₇₈ es I, X₇₉ es K, X₈₀ es K y X₈₁ es T, y como máximo la secuencia SEC ID nº 212 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 175 en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se define para la secuencia SEC ID nº 187 y X₈₂ es A, X₈₃ es L, X₈₄ es A, X₈₅ es A, X₈₆ es A, X₈₇ es G y X₈₈ es F.

Preferentemente, el péptido D se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 176 hasta 187, siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 176 preferido.

Los péptidos A, B, C o D, tal como se define para las secuencias 1 hasta 212 anteriores, son nuevos y constituyen igualmente un objeto de la invención.

Así, según la invención:

- el péptido A tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1 y como máximo la secuencia SEC ID nº 2; en particular, se selecciona de entre los péptidos:

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 3 y como máximo la secuencia SEC ID nº 19,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 4 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 20, SEC ID nº 24, SEC ID nº 32 y SEC ID nº 34,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 5 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 21, SEC ID nº 28 y SEC ID nº 36,

ES 2 268 411 T5

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 6 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 22, SEC ID nº 27 y SEC ID nº 41,
- 5 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 7 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 23 y SEC ID nº 37,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 8 y como máximo la secuencia SEC ID nº 25,
- 10 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 9 y como máximo la secuencia SEC ID nº 26,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 10 y como máximo la secuencia SEC ID nº 29,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 11 y como máximo la secuencia SEC ID nº 30,
- 15 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 12 y como máximo la secuencia SEC ID nº 31,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 13 y como máximo la secuencia SEC ID nº 33,
- 20 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 14 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 35 y SEC ID nº 39,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 15 y como máximo la secuencia SEC ID nº 38,
- 25 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 16 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 40 y SEC ID nº 42,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 17 y como máximo la secuencia SEC ID nº 43, y
- 30 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 18 y como máximo la secuencia SEC ID nº 44, siendo los péptidos de secuencia SEC ID nº 3 hasta 18 preferidos, y siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 3 particularmente preferido,
- 35 • el péptido B tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 45 y como máximo la secuencia SEC ID nº 46; en particular, el péptido B se selecciona de entre los péptidos:
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 47 y como máximo la secuencia SEC ID nº 81,
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 48 y como máximo la secuencia SEC ID nº 82,
 - 40 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 49 y como máximo la secuencia SEC ID nº 83,
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 50 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 84, SEC ID nº 90, SEC ID nº 105, SEC ID nº 107 y SEC ID nº 116,
 - 45 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 51 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 85 y SEC ID nº 124,
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 52 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 86 y SEC ID nº 120,
 - 50 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 53 y como máximo la secuencia SEC ID nº 87,
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 54 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 88 y SEC ID nº 117,
 - 55 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 55 y como máximo la secuencia SEC ID nº 89,
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 56 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 91 y SEC ID nº 92,
 - 60 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 57 y como máximo la secuencia SEC ID nº 93,
 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 58 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 94 y SEC ID nº 110,
 - 65 - que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 59 y como máximo la secuencia SEC ID nº 95,

ES 2 268 411 T5

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 60 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 96 y SEC ID nº 115,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 61 y como máximo la secuencia SEC ID nº 97,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 62 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 98 y SEC ID nº 109,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 63 y como máximo la secuencia SEC ID nº 99,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 64 y como máximo la secuencia SEC ID nº 100,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 65 y como máximo la secuencia SEC ID nº 101,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 66 y como máximo la secuencia SEC ID nº 102,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 67 y como máximo la secuencia SEC ID nº 103,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 68 y como máximo la secuencia SEC ID nº 104,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 69 y como máximo la secuencia SEC ID nº 106,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 70 y como máximo la secuencia SEC ID nº 108,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 71 y como máximo la secuencia SEC ID nº 111,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 72 y como máximo la secuencia SEC ID nº 112,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 73 y como máximo la secuencia SEC ID nº 113,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 74 y como máximo la secuencia SEC ID nº 114,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 75 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 118 y SEC ID nº 119
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 76 y como máximo la secuencia SEC ID nº 121,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 77 y como máximo la secuencia SEC ID nº 122,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 78 y como máximo la secuencia SEC ID nº 123,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 79 y como máximo la secuencia SEC ID nº 125, y
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 80 y como máximo la secuencia SEC ID nº 126,

siendo los péptidos de secuencia SEC ID nº 47 hasta 80 preferidos, y siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 47 particularmente preferido,

• el péptido C tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 127 y como máximo la secuencia SEC ID nº 128; en particular, el péptido C se selecciona de entre los péptidos:

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 129 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 147, SEC ID nº 153, SEC ID nº 162 y SEC ID nº 167,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 130 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 148 y SEC ID nº 150,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 131 y como máximo la secuencia SEC ID nº 149,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 132 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 151, SEC ID nº 155, SEC ID nº 168 y SEC ID nº 171,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 133 y como máximo la secuencia SEC ID nº 152,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 134 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 154 y SEC ID nº 169,

ES 2 268 411 T5

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 135 y como máximo la secuencia SEC ID nº 156,
- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 136 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 157 y SEC ID nº 170,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 137 y como máximo la secuencia SEC ID nº 158,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 138 y como máximo la secuencia SEC ID nº 159,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 139 y como máximo la secuencia SEC ID nº 160,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 140 y como máximo la secuencia SEC ID nº 161,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 141 y como máximo la secuencia SEC ID nº 163,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 142 y como máximo la secuencia SEC ID nº 164,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 143 y como máximo la secuencia SEC ID nº 165,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 144 y como máximo la secuencia SEC ID nº 166,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 145 y como máximo la secuencia SEC ID nº 172, y

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 146 y como máximo la secuencia SEC ID nº 173,

siendo los péptidos de secuencia SEC ID nº 129 hasta 146 preferidos, y siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 129 particularmente preferido, y

- el péptido D tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 174 y como máximo la secuencia SEC ID nº 175; en particular, el péptido D se selecciona de entre los péptidos:

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 176 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 188, SEC ID nº 192, SEC ID nº 193, SEC ID nº 194, SEC ID nº 201, SEC ID nº 202, SEC ID nº 203, SEC ID nº 204, SEC ID nº 205 y SEC ID nº 210,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 177 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 189 y SEC ID nº 190,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 178 y como máximo la secuencia SEC ID nº 191,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 179 y como máximo la secuencia SEC ID nº 195,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 180 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 196 y SEC ID nº 206,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 181 y como máximo la secuencia SEC ID nº 197,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 182 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 198 y SEC ID nº 209,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 183 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 199 y SEC ID nº 200,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 184 y como máximo la secuencia SEC ID nº 207,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 185 y como máximo la secuencia SEC ID nº 208,

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 186 y como máximo la secuencia SEC ID nº 211, y

- que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 187 y como máximo la secuencia SEC ID nº 212,

siendo los péptidos de secuencia SEC ID nº 176 hasta 187 preferidos, y siendo el péptido de secuencia SEC ID nº 176 particularmente preferido.

La expresión “el péptido A tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1 y como máximo la secuencia SEC ID nº 2” significa que el extremo N-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 1

ES 2 268 411 T5

hasta 8 de la SEC ID nº 2, y el extremo C-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 38 hasta 46 de la SEC ID nº 2.

Así, el péptido A tiene al menos los 31 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 1, y como máximo los 46 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 2.

La secuencia SEC ID nº 2 incluye los 31 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 1.

Así, el péptido A de la invención tiene siempre al menos los 31 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 1 y como máximo 15 aminoácidos suplementarios distribuidos en ambas partes de estos 31 aminoácidos en el límite de la secuencia SEC ID nº 2. Por ejemplo, un péptido A de la invención puede tener 33 aminoácidos constituidos por 31 aminoácidos de la SEC ID nº 1, y bien 2 aminoácidos N-terminales, bien 2 aminoácidos C-terminales, o bien 1 aminoácido N-terminal y un aminoácido C-terminal.

La expresión “el péptido B tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 45 y como máximo la secuencia SEC ID nº 46” significa que el extremo N-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 1 hasta 12 de la SEC ID nº 46, y el extremo C-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 56 hasta 63 de la SEC ID nº 46.

Así, el péptido B tiene al menos los 45 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 45 y como máximo los 63 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 46.

La secuencia SEC ID nº 46 incluye los 45 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 45.

Así, el péptido B de la invención tiene siempre al menos los 45 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 45 y como máximo 18 aminoácidos suplementarios distribuidos en ambas partes de estos 45 aminoácidos en el límite de la secuencia SEC ID nº 46.

La expresión “el péptido C tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 127 y como máximo la secuencia SEC ID nº 128” significa que el extremo N-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 1 hasta 23 de la SEC ID nº 128, y el extremo C-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 54 hasta 57 de la SEC ID nº 128.

Así, el péptido C tiene al menos los 32 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 127 y como máximo los 57 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 128.

La secuencia SEC ID nº 128 incluye los 32 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 127.

Así, el péptido C de la invención tiene siempre al menos los 32 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 127 y como máximo 25 aminoácidos suplementarios distribuidos en ambas partes de estos 32 aminoácidos en el límite de la secuencia SEC ID nº 128.

La expresión “el péptido D tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 174 y como máximo la secuencia SEC ID nº 175” significa que el extremo N-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 1 hasta 4 de la SEC ID nº 175, y el extremo C-terminal está delimitado por el aminoácido situado en una de las posiciones 32 hasta 44 de la SEC ID nº 175.

Así, el péptido D tiene al menos los 29 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 174 y como máximo los 44 aminoácidos consecutivos de secuencia SEC ID nº 175.

La secuencia SEC ID nº 175 incluye los 29 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 174.

Así, el péptido D de la invención tiene siempre al menos los 29 aminoácidos de la secuencia SEC ID nº 174 y como máximo 15 aminoácidos suplementarios distribuidos en ambas partes de estos 29 aminoácidos en el límite de la secuencia SEC ID nº 175.

Los péptidos B y C contienen nuevamente epítomos que presentan un alto poder inmunógeno.

Otro objeto de la invención se refiere al epítomo B', contenido en el péptido B, y situado entre las posiciones 1038 y 1047 de la poliproteína vírica, el cual se selecciona de entre los epítomos siguientes:

- el epítomo de secuencia SEC ID nº 215 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 213 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I y X₂₃ es I,

- el epítomo de secuencia SEC ID nº 216 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 213 en la que X₁₈ es V, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es V y X₂₃ es I,

ES 2 268 411 T5

- el epítipo de secuencia SEC ID nº 217 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 213 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es V, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I y X₂₃ es I,

5 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 218 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 213 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es L, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I y X₂₃ es V,

- el epítipo de secuencia SEC ID nº 219 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 213 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es G, X₂₁ es C, X₂₂ es I y X₂₃ es V, y

10 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 220 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 213 en la que X₁₈ es L, X₁₉ es F, X₂₀ es S, X₂₁ es T, X₂₂ es I y X₂₃ es I.

Preferentemente, el epítipo B' posee la característica siguiente:

15 - está restringido al HLA-A2.

Otro objeto de la invención se refiere al epítipo C', contenido en el péptido C y situado entre las posiciones 1789 y 1821 de la poliproteína vírica, el cual se selecciona de entre los epítipos siguientes:

- el epítipo de secuencia SEC ID nº 223 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es S y X₅₅ es Q.

25 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 224 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es G y X₅₅ es Q,

- el epítipo de secuencia SEC ID nº 225 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es H,

30 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 226 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es S,

35 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 227 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es Y,

- el epítipo de secuencia SEC ID nº 228 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es T,

40 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 229 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es I, X₅₄ es Q y X₅₅ es H,

- el epítipo de secuencia SEC ID nº 230 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es S, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es N,

45 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 231 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es A, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es Y, y

50 - el epítipo de secuencia SEC ID nº 232 que corresponde a la secuencia SEC ID nº 221 en la que X₅₂ es T, X₅₃ es T, X₅₄ es Q y X₅₅ es Q.

Preferentemente, el epítipo C' posee la característica siguiente:

55 - está restringido al HLA-B7.

Las composiciones de la invención, además de los péptidos A hasta D, pueden igualmente contener los epítipos B' y C', lo que constituye otro objeto de la invención.

60 La presente invención se refiere igualmente a las secuencias nucleotídicas que codifican cualquiera de los péptidos A hasta D tal como se define mediante las secuencias SEC ID nº 1 hasta 212, y epítipos B' y C' tal como se define mediante las secuencias SEC ID nº 215 hasta 220 y SEC ID nº 223 a 232.

65

ES 2 268 411 T5

Los péptidos de la invención se pueden obtener mediante la técnica de ingeniería genética que comprende las etapas siguientes:

- cultivar un microorganismo o células eucariotas transformada(s) con la ayuda de una secuencia nucleotídica según la invención, y
- recuperar un péptido producido por dicho microorganismo o dichas células eucariotas.

Está técnica es bien conocida por el experto en la materia. Para más detalles, puede referirse al documento siguiente: Recombination DNA Technology 1, editores Ales Prokop, Raskesh K Bajpai; Annals of the New-York Academy of Science, Volumen 646, 1991.

Los péptidos de la invención se pueden igualmente preparar mediante síntesis peptídicas clásicas bien conocidas por el experto en la materia.

Las secuencias nucleotídicas según la invención se pueden preparar mediante síntesis química y de ingeniería genética usando las técnicas bien conocidas por el experto en la materia y descritas por ejemplo en Sambrook J. *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989.

Las secuencias nucleotídicas de la invención se pueden insertar en vectores de expresión a fin de obtener las composiciones o los péptidos de la invención.

Así, otro objeto de la invención consiste en los vectores de expresión que comprenden una secuencia nucleotídica de la invención, así como los medios necesarios para su expresión.

A título de vector de expresión, se pueden citar, por ejemplo, los plásmidos, vectores víricos de tipo virus de la vacuna, adenovirus, baculovirus, poxvirus, vectores bacterianos de tipo salmonela, BCG.

Mediante la expresión “medio necesario para la expresión de un péptido”, se entiende cualquier medio que permita obtener el péptido, tal como, especialmente, un promotor, un terminador de transcripción, un origen de replicación y, preferentemente, un marcador de selección.

Los vectores de la invención pueden igualmente comprender secuencias necesarias para la detección sistemática de los péptidos hacia compartimentos celulares particulares. Un ejemplo de detección sistemática puede ser la detección sistemática hacia el retículo endoplásmico obtenido usando secuencias de direccionamiento del tipo de la secuencia guía que procede de la proteína E3 del adenovirus (Ciernik I.F., *et al.*, The Journal of Immunology, 1999, 162, 3915-3925).

Los vectores de expresión de la invención pueden comprender una sola secuencia nucleotídica, que codifica cualquiera de los péptidos de la invención, o bien al menos dos secuencias nucleotídicas, entendiéndose que cada secuencia nucleotídica codifica un péptido de tipo distinto.

Según una forma de realización de la invención, los vectores de expresión comprenden dos secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A y B, A y C, A y D, B y C, B y D, o D y C.

Preferentemente, los vectores de expresión comprenden dos secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A y B, A y C, B y D, o C y D, siendo los vectores que comprenden dos secuencias que codifican los péptidos A y B, C y D, y B y D particularmente preferidos.

Según otra forma de realización, los vectores de expresión comprenden tres secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A, B y C, A, B y D, A, C y D, o B, C y D.

Según todavía otra forma de realización, los vectores de expresión comprenden cuatro secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A hasta D. Preferentemente, los vectores comprenden tres secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A, B y C, A, C y D, y B, C y D. En este caso, importa poco el orden de las secuencias nucleotídicas, como en las combinaciones anteriores, de manera que las combinaciones siguientes, dadas con relación a los péptidos, están comprendidas en el alcance de la invención: A/B/C/D, A/B/D/C, A/C/B/D, A/C/D/B, A/D/B/C, A/D/C/B, B/A/C/D, B/A/D/C, B/C/A/D, B/C/D/A, B/D/A/C, B/D/C/A, C/A/B/D, C/A/D/B, C/B/A/D, C/B/D/A, C/D/A/B, C/D/B/A, D/A/B/C, D/A/C/B, D/B/A/C, D/B/C/A, D/C/A/B y D/C/B/A.

Los vectores de expresión de la invención pueden igualmente comprender al menos una secuencia nucleotídica que codifica cualquiera de los epítomos B' y C' tal como se define anteriormente, lo que constituye otra forma de realización de la invención.

Así, los vectores de la invención pueden comprender, por ejemplo:

- una secuencia nucleotídica que codifica uno de los siguientes epítomos: B' y C',

- dos secuencias nucleotídicas que codifican los epítomos B' y C', o
- varias secuencias repetitivas que codifican el epítomo B', el epítomo C', o los dos.

5

Los vectores de la invención pueden igualmente comprender de dos hasta cuatro secuencias nucleotídicas seleccionadas de entre las secuencias que codifican los péptidos A, B, C, D, y los epítomos B' y C', entendiéndose que:

10

- la secuencia nucleotídica que codifica el péptido B y la secuencia nucleotídica que codifica el epítomo B' no están presentes el mismo tiempo, y
- la secuencia nucleotídica que codifica el péptido C y la secuencia nucleotídica que codifica el epítomo C' no están presentes al mismo tiempo.

15

Así, por ejemplo, los vectores de la invención pueden comprender las siguientes combinaciones, dadas con relación a dichos péptidos y epítomos: A/B', A/C', A'/D, B'/C, B'/D, C'/D, A/B'/C, A/B/C', A/B'/D, A/C'/D, B'/C/D, B/C'/D, B'/C'/D, A/B'/C/D, A/B/C'/D y A/B'/C'/D.

20

Se entiende que, tal como anteriormente, poco importa el orden de las secuencias nucleotídicas en los vectores de expresión.

25

Cuando los vectores de expresión de la invención comprenden varias secuencias nucleotídicas, dichas secuencias se pueden unir directamente entre sí, o bien mediante agentes espaciadores o ligadores que están típicamente constituidos de pequeñas moléculas neutras tales como aminoácidos o miméticos de aminoácidos que tienen típicamente una carga neutra en condiciones fisiológicas.

30

Como agentes espaciadores, se pueden citar los restos Ala, Gly u otros agentes espaciadores neutros de aminoácidos no polares, o de aminoácidos polares neutros.

Estos aminoácidos espaciadores tienen al menos uno o dos restos, y frecuentemente de 3 hasta 6 restos.

35

La invención tiene igualmente por objeto los microorganismos y las células eucariotas transformados mediante un vector de expresión de la invención.

40

Cuando se quiere obtener una composición de la invención que contiene al menos dos péptidos A hasta D de la invención, se transforman los microorganismos o células eucariotas mediante un vector de expresión que contiene al menos dos secuencias nucleotídicas, o bien se cotransforman mediante al menos dos vectores de expresión que contienen una sola secuencia nucleotídica, codificando cada vector un péptido de distinto tipo.

Según una forma de realización de la invención, los microorganismos y células eucariotas se cotransforman con:

45

- dos vectores que codifican respectivamente los péptidos A y B, A y C, A y D, B y C, B y D o C y D,
- tres vectores que codifican respectivamente los péptidos A, B y C, A, B y D, A, C y D o B, C y D, o
- cuatro vectores que codifican respectivamente los péptidos A, B, C y D.

50

Además, cuando se quiere obtener una composición de la invención que contenga al menos dos epítomos B' y C', o al menos un epítomo B' o C' y al menos un péptido A hasta D, los microorganismos o células eucariotas se transforman mediante un solo vector que codifica la combinación de epítomos o epítomos/péptidos deseados, o mediante varios vectores que codifican cada uno cada constituyente de la combinación deseada.

55

A título de ejemplos de microorganismos que convienen para los fines de la invención, se pueden citar las levaduras, tales como aquellas de las siguientes familias: *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Kluveromyces*, *Pichia*, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*, *Zygosaccharomyces*, *Saccharomyces cerevisiae*, siendo *Saccharomyces carlsbergensis* y *Kluveromyces lactis* las preferidas; y las bacterias, tales como *E. coli* y aquellas de las siguientes familias: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Salmonella*, *Streptococcus*, *Bacillus* y *Streptomyces*.

60

A título de ejemplos de células eucariotas, se pueden citar las células que proceden de animales tales como los mamíferos, los reptiles, los insectos y equivalente. Las células eucariotas preferidas son las células que proceden del hámster chino (célula CHO), del mono (células COS y Vero), del riñón de hámster enano (células BHK), del riñón del cerdo (células PK 15) y del riñón de conejo (células RK 13), las líneas celulares humanas del osteosarcoma (células 143 B), las líneas celulares humanas HeLa, y las líneas celulares humanas del hematoma (del tipo células Hep G2), así como las líneas celulares de insecto (por ejemplo de *Spodoptera frugiperda*).

65

Las células huéspedes se pueden suministrar en cultivos en suspensión o en frasco, en cultivos de tejidos, cultivos de órganos y equivalente. Las células huéspedes pueden ser igualmente animales transgénicos.

La invención se refiere igualmente a anticuerpos dirigidos contra uno de los mencionados péptidos de la invención, o contra una de las composiciones peptídicas de la invención tal como se define anteriormente, o también contra uno de los epítomos de la invención.

Los anticuerpos según la invención son anticuerpos policlonales o monoclonales.

Los anticuerpos policlonales mencionados se pueden obtener mediante inmunización de un animal con al menos un antígeno vírico de interés, seguido de la recuperación de los anticuerpos buscados en forma purificada, mediante extracción del suero de dicho animal, y separación de dichos anticuerpos de los demás constituyentes del suero, especialmente mediante cromatografía de afinidad sobre columna sobre la cual se fija un antígeno específicamente reconocido por los anticuerpos, especialmente un antígeno vírico de interés.

Los anticuerpos monoclonales se pueden obtener mediante la técnica de los hibridomas cuyo principio general se recuerda a continuación.

En un primer momento, se inmuniza el animal, generalmente un ratón (o células en cultivo en el caso de inmunización *in vitro*), con un antígeno vírico de interés, cuyos linfocitos B son entonces capaces de producir anticuerpos contra dicho antígeno. Después, estos linfocitos productores de anticuerpos se fusionan con células mielomatosas “inmortales” (murinas en el ejemplo) para dar hibridomas. A partir de la mezcla heterogénea de las células así obtenidas, se efectúa entonces una selección de las células capaces de producir un anticuerpo particular y de multiplicarse indefinidamente. Cada hibridoma se multiplica en forma de clon, conduciendo cada uno a la producción de un anticuerpo monoclonal cuyas propiedades de reconocimiento frente al antígeno vírico de interés se podrán ensayar, por ejemplo, mediante ELISA, mediante inmunotransferencia en una o dos dimensiones, inmunofluorescencia, o mediante la ayuda de un biocaptor. A continuación, los anticuerpos monoclonales así seleccionados se purifican especialmente según la técnica de cromatografía de afinidad descrita aquí arriba.

Las composiciones de la invención, que contienen al menos dos péptidos A hasta D, o al menos uno de los epítomos B' y C' tales como se describen anteriormente, son particularmente eficaces para la inhibición, prevención y tratamiento del virus o de la infección de los pacientes portadores del virus que pertenece más particularmente a los genotipos 1a, 1b y 4, de manera que su utilización para la preparación de un medicamento constituye otro objeto de la invención.

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica, especialmente vacuna, que contiene como sustancia activa, al menos dos secuencias nucleotídicas tales como se describen anteriormente, puestas bajo control de los elementos necesarios para una expresión constitutiva y/o inducible de dichos péptidos, o bien uno al menos de los anticuerpos tal como se define anteriormente, o también al menos uno de los epítomos B' y C' tal como se define anteriormente, o bien al menos una de sus secuencias nucleotídicas, en asociación con un vehículo farmacéuticamente apropiado.

Mediante la expresión “elementos necesarios para una expresión constitutiva de los péptidos”, se entiende un promotor ubicuo o específico de las células eucariotas.

Como elementos necesarios para una expresión inducible de los péptidos, se pueden citar los elementos de regulación del operón de *E. coli* para la resistencia a la tetraciclina (Gossen M. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 89: 5547-5551 (1992)).

Por supuesto, el experto en la materia determinará fácilmente el vehículo farmacéutico apropiado y la cantidad de péptidos a usar en función de los constituyentes de la composición farmacéutica.

La invención se refiere igualmente a una composición de diagnóstico para la detección y/o la cuantificación del virus de la hepatitis C, que comprende al menos dos péptidos distintos seleccionados de entre los péptidos A hasta D, tal como se define anteriormente, o bien al menos un epítomo B' o C' tal como se define anteriormente, o bien al menos un anticuerpo tal como se define anteriormente.

Aquí también, el experto en la materia determinará fácilmente la cantidad de péptidos a usar en función de la técnica de diagnóstico usada.

La invención se refiere igualmente a un procedimiento de detección y/o de cuantificación del virus de la hepatitis C en una muestra biológica extraída de un individuo susceptible de ser infectado por dicho virus, tal como plasma, suero o tejido, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:

- poner en contacto dicha muestra biológica con al menos uno de los anticuerpos de la invención en condiciones que permitan la formación de un complejo entre el virus y el anticuerpo,

- detectar y/o cuantificar la formación de dicho complejo mediante cualquier medio apropiado.

Los procedimientos de detección y/o cuantificación del virus se implementan con la ayuda de técnicas clásicas bien conocidas por el experto en la materia, y se pueden citar, a título ilustrativo, las transferencias, las técnicas denominadas de sándwich, las técnicas de competición y las técnicas de detección mediante PCR, especialmente las denominadas de “tiempo real”.

La invención se refiere igualmente a la utilización de composiciones de la invención para el diagnóstico *in vitro* del virus de la hepatitis C en una muestra o extracción biológica.

Finalmente, la invención se refiere a la utilización de las composiciones de la invención para la preparación de una composición vacunal.

La presente invención se comprenderá mejor con la ayuda de los siguientes ejemplos dados únicamente a título ilustrativo y no limitativo, así como con la ayuda de las figuras 1 a 14 anejas, en las que:

- la figura 1A representa la producción media de interferón gamma para 3 pacientes (Pt 1 a 3) infectados mediante cepas HCV de genotipo 1 y que presentan un HLA. A2+. Esta producción se determina mediante el número de puntos observados por millón de células de sangre puestas en contacto con los péptidos FLAT (FLATCVNGV) y LLG (LLGCIITSL),

- la figura 1B representa la producción media de interleuquina 10 para 3 pacientes (Pt 1 a 3) infectados mediante cepas HCV de genotipo 1 y que presentan un HLA.A2+. Esta producción se determina mediante el número de puntos observados por millón de células de sangre puestas en contacto con los péptidos FLAT y LLG,

- la figura 2 representa la alineación de los péptidos A de la invención,

- la figura 3 representa la alineación de los péptidos B de la invención,

- la figura 4 representa la alineación de los péptidos C de la invención, y

- la figura 5 representa la alineación de los péptidos D de la invención,

- la figura 6 se refiere al péptido A y muestra una gráfica que da el porcentaje de lisis específica de esplenocitos de ratones transgénicos HTA-A2 según las condiciones del ensayo de CTL, después de la inmunización de los ratones mediante el péptido A de la invención,

- las figuras 7A y 7B se refieren al péptido B y muestran por una parte una gráfica que da el porcentaje de lisis específica de esplenocitos de ratones transgénicos HLA-A2 según las condiciones del ensayo de CTL, después de la inmunización de los ratones mediante el péptido B de la invención (figura 7A) y, por otra parte, otro gráfico que da el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método de ELISPOT que proceden de los mismos ratones transgénicos y puestos en contacto con el epítipo ATL de la técnica anterior contenido en el péptido A (figura 7B),

- las figuras 8A y 8B se refieren al péptido C y muestran por una parte una gráfica que da el porcentaje de lisis específica de esplenocitos de ratones transgénicos HLA-A2 según las condiciones del ensayo de CTL, después de la inmunización de los ratones mediante el péptido C de la invención (figura 8A) y, por otra parte, otro gráfico que da el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método de FLISYOT que proceden de los mismos ratones transgénicos y puestos en contacto con el péptido C (figura 8B),

- las figuras 9A y 9B se refieren al péptido D y muestran por una parte una gráfica que da el porcentaje de lisis específica de esplenocitos de ratones transgénicos HLA-A2 según las condiciones del ensayo de CTL, después de la inmunización de los ratones mediante el péptido D de la invención (figura 9A) y, por otra parte, otro gráfico que da el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método de ELISPOT que proceden de los mismos ratones transgénicos y puestos en contacto con el epítipo ALY de la técnica anterior contenido en el péptido D (figura 9B), y

- la figura 10 es una gráfica que da el porcentaje de lisis específica de esplenocitos de ratones transgénicos HLA-A2 según las condiciones del ensayo de CTL, después de la inmunización de los ratones mediante el péptido D de la invención o después de la inmunización con el epítipo ALY,

- la figura 11 es una gráfica que representa el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método de ELISPOT que proceden de un paciente HCV seropositivo, y la puesta en contacto con los péptidos A, B, C y D, así como con las composiciones A/B, B/C/D y A/B/C/D,

- la figura 12 es una gráfica que representa el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método de ELISPOT que proceden de otro paciente HCV seropositivo, y la puesta en contacto con los péptidos A, B, C y D, así como con las composiciones A/B, A/C, C/D, A/B/C, A/C/D, B/C/D y A/B/C/D,

- la figura 13 es una gráfica que representa el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método ELISPOT que proceden de otro paciente HCV seropositivo, y la puesta en contacto con los péptidos A, B, C y D, así como con la composición A/B/C/D,

- la figura 14 es una gráfica que representa el número de células productoras de interferón gamma reveladas mediante el método ELISPOT que proceden de otro paciente HCV seropositivo, y la puesta en contacto con los péptidos A, B, C y D, así como con las composiciones A/B, B/D, B/C/D y A/B/C/D,

Ejemplo 1

Ausencia de correlación entre la puntuación de fijación y el poder inmunógeno de un péptido-epítipo

1a: Ensayo sobre células humanas

Se ensayó la capacidad de células de la sangre de 3 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C de genotipo 1, y que presentan un HLA de tipo HLA-A2+, para producir las citoquinas interferón gamma y la interleuquina 10 en respuesta a dos péptidos preseleccionados mediante programas desarrollados por bioMérieux (Centre de Immunologie de Pierre Fabre) para fijarse sobre la molécula HLA-A2.

La observación de estas citoquinas refleja la capacidad de los péptidos para inducir respuestas inmunitarias con mediación celular, del tipo 1 (interferón gamma), o bien del tipo 2 (interleuquina 10).

Para ello, se usaron los péptidos FLAT (FLATCVNGV) y LLG (LLGCIITSL) incluidos en el péptido B de la invención, los cuales tienen puntuaciones de fijación equivalentes (694 para FLAT y 619 para LLG).

Se incubó, en una placa de ELISPOT (Human IL 10 Elispot Set, San Diego, California, USA), en las que previamente se habían fijado anticuerpos biotinilados específicos del interferón gamma (kit BD) o interleuquina 10 (anticuerpo monoclonal purificado anti-IFN- γ humano de ratón, BD, n° 554548), células mononucleadas de la sangre de 3 pacientes infectados (200.000 células por pocillo) en presencia de los péptidos FLAT y LLG.

Después de 48 horas de incubación a 37°C, periodo durante el cual las células específicas de los péptidos van a producir localmente citoquinas que se fijarán sobre los anticuerpos específicos, se añadieron anticuerpos anti-interferón gamma o anti-interleuquina 10, fosfatasa alcalina acoplada con avidina, y el sustrato de la fosfatasa alcalina (NBT/BCIP).

Se numeraron los puntos azul violeta, que representan cada célula productora de interferón gamma o de interleuquina 10, mediante la ayuda del lector ELISPOT automatizado de Zeiss (KS Elispot), y se consideró como positivo cuando el número de puntos por pocillo era mayor que 20.

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 1, en la que Pt representa el paciente. Muestran que, a pesar de una puntuación de fijación equivalente en la molécula HLA-A2, estos dos péptidos no inducían ninguna respuesta equivalente.

En efecto, el péptido FLAT induce poca, incluso ninguna, producción de las dos citoquinas en los tres pacientes, mientras que el péptido LLG induce una producción significativa de interferón gamma en 2 de los 3 pacientes, y de interleuquina 10 en los tres pacientes.

Los resultados obtenidos muestran igualmente que los péptidos de la invención, así como sus asociaciones, no eran evidentes a la vista de las enseñanzas del estado de la técnica.

1b: Ensayo sobre células murinas

Se inmunizaron ratones transgénicos para la molécula III.A.A2.1, y desprovistos de las moléculas de clase I murinas (Pascolo S., *et al.* (1997), J. Exp. Med., 185, 2043-2051), con los epítomos FLL e ILA que son epítomos de clase I restringidos por la molécula BLA.A2.1. El péptido FLL tiene una puntuación media (515), mientras que el péptido ILA presenta una puntuación muy elevada (893).

Para ello, se inmunizaron los ratones a nivel de la base de la cola con una mezcla peptídica que contiene uno de los epítomos anteriores (60 μ M) y el péptido auxiliar T (Lone, Y.C. *et al.*, (1998), J. Immunother, 21: 283-294) (60 μ M) emulsionado en un adyuvante incompleto de Freund (Sigma St Louis, MO). Los ratones recibieron dos inyecciones a dos semanas de intervalo, y se efectuó el análisis de las respuestas inmunitarias dos semanas después de la última inmunización, tal como se indica en el ejemplo 1 (Elispot).

Los resultados se indican en la tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Epítipo	Antigen vírico	Puntuación	Número de puntos/10 ⁶ células ^{1*}
FLLADARV	E2	515	333; 215; 622
ILAGYAGAGV	NS4	893	5; 2; 0
¹ : Células productoras de interferón gamma [*] : Numero de puntos de tres ratones individuales ensayados.			

Estos resultados muestran que la puntuación atribuida a un péptido no refleja su inmunogenicidad.

Ejemplo 2

Demostración de inmunogenicidad de los péptidos/composiciones peptídicas/epítomos de la invención en los ratones

Se inmunizaron ratones transgénicos HLA-A2.1 mediante el péptido A de secuencia SEC ID n° 3, o bien mediante el péptido B de secuencia SEC ID n° 147, o bien mediante el péptido C de secuencia SEC ID n° 129, o bien mediante el péptido D de secuencia SEC ID n° 176, o bien mediante el epítipo B' de secuencia SEC ID n° 124, o bien mediante los epítomos ATL y ALY de la técnica anterior, contenidos respectivamente en los péptidos A y D (ATLGF-GAYM, aminoácidos 1260-1268 de la poliproteína vírica, y ALYDV'VSTL, aminoácidos 2594-2602 de la poliproteína vírica).

Para ello, se procedió a 2 inyecciones subcutáneas en la base de la cola por ratón, a 15 días de intervalo, mediante una mezcla que contiene 18 nmoles de péptidos de la invención y 18 nmoles del péptido auxiliar del núcleo de HBV en el adyuvante incompleto de Freund (IFA, Brinster *et al.*, Hepatology 2001), o bien que contiene 60 nmoles de epítipo de la invención y 60 nmoles del péptido auxiliar en IFA. Los ratones testigo sólo recibieron el péptido auxiliar en IFA.

Quince días después de la 2ª inyección, se analizó la respuesta inmunitaria aislando las células del bazo (esplenocitos) de los ratones, y se efectuó un ensayo de CTL, y un ensayo de ELISPOT según lo siguiente:

Para el ensayo de CTL, se cultivaron estos esplenocitos en placas de 24 pocillos en presencia de 5 µM del péptido o del epítipo de interés y de 10U de interleuquina 2 recombinante murina (Brinster *et al.*, Hepatology 2001), por ml, en un medio mínimo esencial alfa (αMEM), durante 5 días. Al 5º día, se efectuó la etapa de reestimulación, que consiste en añadir, a los esplenocitos en cultivo, esplenocitos de ratones no sometidos a tratamiento previo, en presencia del péptido o del epítipo de interés durante 2 días. Al 7º día, se realizó el ensayo de CTL, que consiste en sí en poner juntos esplenocitos de los ratones inmunizados después de los 7 días de cultivos (células efectoras) y células EL4 S3-Rob HDD cargadas con 10 µM del péptido o del epítipo de interés marcadas con Cr⁵¹ (células diana). Se determinó la actividad citotóxica específica de las células efectoras midiendo, después de 4 horas de incubación con las células diana, el Cr⁵¹ liberado tras la lisis de las células diana, usando un aparato de numeración γ-Cobra II (Packard, Rungis, Francia). Se determinó la liberación espontánea y máxima a partir de los pocillos que contienen un medio solo, o bien un tampón de lisis (HCl 1N). Se calculó el porcentaje específico de citotoxicidad mediante la fórmula:

$$(\text{liberación en el ensayo} - \text{liberación espontánea}) / (\text{liberación máxima} - \text{liberación espontánea}) \times 100.$$

Se determinó la lisis específica de péptido o de epítipo mediante la diferencia entre el porcentaje de lisis específica obtenida en presencia o en ausencia del péptido o del epítipo.

Se efectuó el ensayo de ELISPOT cultivando los esplenocitos durante 48 horas en placas de 96 pocillos Multiscreen (Millipore) previamente "recubiertas" con un anticuerpo antiinterferón γ (IFNγ) (10 µg/ml final). Se cultivaron los esplenocitos en presencia de 10 µM de péptido o de epítipo de interés y 10 U de interleuquina 2 recombinante murina, por ml, en αMEM. Para el control positivo, se cultivaron los esplenocitos en presencia de concanavalina A (5 µg/ml). Para el control negativo, se cultivaron los esplenocitos en presencia de un péptido no específico que pertenece a la proteína de cápsida del VHC, de secuencia DLMGYIPLV (igualmente denominado péptido irrelevante), o bien en un medio solo, sin péptido o ni epítipo de interés. Se lavaron los pocillos tres veces, respectivamente con PBS-Tween al 0,05%, y después con PBS, se siguió la operación incubando 2 horas con anticuerpos biotinilados anti-IFNγ de ratones. Después de lavar, se incubaron los pocillos durante 1 hora con un conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano picante, y se reveló la actividad enzimática mediante degradación del sustrato AEC (aminoetilcarbazon). Los puntos obtenidos se calcularon gracias a un lector de ELISpot Zeiss (Microscopio Zeiss acoplado con el programa KS-ELISpot).

ES 2 268 411 T5

Los resultados de los ensayos de CTL se dan en las figuras 6, 7A a 9A y 10, en las que S1 es ratón 1, S2 ratón 2, S3 ratón 3, S4 ratón 4 y S neg es el ratón testigo, y en las que:

- la figura 6 da el porcentaje de lisis específica, en función de la relación efectores/diana, después de la inyección del péptido A, tomando como diana el epítipo ATL,

- la figura 7A da el porcentaje de lisis específica, en función de la relación efectores/diana, después de la inyección del péptido B, tomando como diana el epítipo B',

la figura 8A da el porcentaje de lisis específica, en función de la relación efectores/diana, después de la inyección del péptido C, tomando como diana el péptido C,

- la figura 9A da el porcentaje de lisis específica, en función de la relación efectores/diana, después de la inyección del péptido D, tomando como diana el péptido ALY, y

- la figura 10 da el porcentaje de lisis específica, en función de la relación efectores/diana, después de la inyección del péptido D, tomando como diana el péptido ALY (ratones S1 y S3), o bien del epítipo ALY, tomando como diana el epítipo ALY (ratones S3 y S4).

Los resultados, tales como se muestran en las figuras 6 a 9, muestran que la inyección de cada péptido induce una respuesta citotóxica contra los epítipos correspondientes, de tal manera que:

(i) tanto dichos péptidos como dichos epítipos tienen un poder inmunógeno, y

(ii) los péptidos de la invención son capaces de inducir respuestas inmunitarias específicas de epítipos presentes en la infección natural.

Debe señalarse que la figura 10 muestra que el péptido D y el epítipo tienen eficacias de lisis idénticas. Destaca por lo tanto de este experimento, a la vista de las cantidades de péptido y de epítipos usados (inyección de 18 nmoles del péptido D (ratones S1 y S2) e inyección de 60 nmoles del epítipo ALY (ratones S3 y S4), tomando como diana el epítipo ALY), que los péptidos de la invención tienen como ventaja que son inmunógenos en dosis más bajas que los epítipos que contienen.

Se repitió igualmente el ensayo de CTL inyectando la composición ABCD o el péptido B, tomando como diana el epítipo B', e inyectando la composición ABCD o el péptido C, tomando como diana el péptido C. Los resultados se indican en la tabla 3 siguiente.

TABLA 3

			Relación efectores/diana	
			100:1	33:1
Inyección ABCD	Diana B'	S1	55	52
		S2	32	55
		S3	53	65
Inyección B	Diana B'	S1	46	63
		S2	22	27
Inyección ABCD	Diana C	S1	52	69
		S2	1	67
Inyección C	Diana C	S1	2	9
		S2	0	0

Los resultados en la tabla anterior muestran que la inyección de la combinación de los 4 péptidos A, B, C y D induce una respuesta citotóxica más eficaz que la inyección de los péptidos solos.

Los resultados de los ensayos de ELISPOT se indican en las figuras 7B a 9B, en las que S1, S2, S3 y S neg tienen las mismas definiciones que anteriormente, o en las que:

- la figura 7B da el número de puntos con relación a 10^6 células para ratones que recibieron el péptido B con relación al epítipo B' diana, así como el número de puntos para el péptido irrelevante.

- la figura 8B da el número de puntos con relación a 10^6 células para ratones que recibieron el péptido C con relación al péptido C diana, así como el número de puntos para el péptido irrelevante.

- la figura 9B da el número de puntos con relación a 10^6 células para ratones que recibieron el péptido D con relación al epítipo ALY diana, así como el número de puntos para el péptido irrelevante.

Los resultados indicados en las figura 7B a 9B confirman el buen poder inmunógeno de los péptidos y epítipos de la invención.

Ejemplo 3

Demostración de la inmunoginecidad de los péptidos/composiciones peptídicas de la invención en el ser humano

Se purificaron en un gradiente de Ficoll las células mononucleadas de la sangre periférica de cuatro pacientes inyectados crónicamente mediante el virus de la hepatitis C. Se preincubaron doscientos mil células a 37°C , 5% de CO_2 , una noche en tubos de polipropileno en presencia de los péptidos A a D, que tienen las secuencias de aminoácidos tal como se define en el ejemplo 2 aquí arriba, y de sus composiciones, en un medio de cultivo compuesto de RPMI₁₆₄₀ (Invitrogen Life Technology, Cergy Pontoise, Francia) suplementado con 2 mM de L-Glutamina (Invitrogen Life Technology), 50 UI/ml de penicilina (Invitrogen Life Technology), 50 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin (Invitrogen Life Technology) y 10% de suero de ternera fetal (Hyclone, Logan, UTA, USA) según la tabla siguiente:

TABLA 4

Paciente	genotipo	Estatuto clínico	Péptidos/composiciones peptídicas
1	1b	No tratado	A, B, C, D, AB, BCD, ABCD
2	1	No responde a la ribaviridina M12	A, B, C, D, AB, AC, CD, ABC, ACD, BCD, ABCD
3	4f	No tratado	A, B, C, D, ABCD
4	1	No responde a IFN γ + ribavirina M6	A, B, C, D, AB, BD, BCD, ABCD

Los péptidos, solos o en asociación, estaban presentes según las siguientes concentraciones: A a $10\text{ }\mu\text{M}$, B a $5\text{ }\mu\text{M}$, C a $1\text{ }\mu\text{M}$ y D a $1\text{ }\mu\text{M}$.

Después, se transfirieron las células a una placa de ELISPOT en PVDF (poli(fluoruro de vinilideno)) previamente revestida con anticuerpos anti-IFN γ según las recomendaciones del fabricante (Diacclone, Besanón, Francia), y se incubaron durante 24 horas suplementarias a 37°C , 5% de CO_2 . Tal como antes, se buscan aquí las células productoras de citoquinas que formarán puntos azules que se revelan, después de la incubación secuencial con un anticuerpo anti-IFN γ biotinilado y PAL acoplada con estreptavidina, mediante degradación del sustrato BCIP/NBT (sal de 5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato de p-toluidina/cloruro de tetrazolio nitroazul), y que se cuentan mediante la ayuda del lector de ELISPOT Zeiss.

Como control positivo, se sustituyeron los péptidos/composiciones peptídicas por toxina tetánica (TT) al $1\text{ }\mu\text{g/ml}$.

Se repitió este método a partir de células de pacientes HCV seronegativos.

Los resultados se indican en las figuras 11 a 14 dando el número de puntos por millón de células en función de los péptidos y de sus combinaciones (media de los triplicados) obtenidos con los pacientes 1 a 4, respectivamente, y en los cuales la línea de puntos representa el nivel de significatividad del ensayo (50 puntos), Pt es paciente y HCVneg es un paciente HCV seronegativo.

Los resultados muestran que las composiciones peptídicas de la invención presentan un alto poder inmunógeno.

REIVINDICACIONES

1. Composición peptídica, **caracterizada** porque comprende al menos dos compuestos seleccionados de entre:

- un péptido A que presenta al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1 siguiente:

$X_1AX_2QGYKVX_3VLNPSVX_4ATLX_5FGX_6YMSKAX_7GX_8$,

en la que X_1 es Y o H, X_2 es A, G o T, X_3 es R o L, X_4 es A o T, X_5 es G o S, X_6 es A, T o V, X_7 es H o Y y X_8 es I, T, M o V,

y que tiene como máximo los 46 aminoácidos tales como los descritos en la SEC ID nº 2 siguiente:

$SX_9X_{10}VPX_{11}X_{12}X_1AX_2QGYKVX_3VLNPSVX_4ATLX_5FGX_6YMSKAX_7GX_8X_{13}PX_{14}X_{15}X_{16}X_{17}GV$

en la que X_1 hasta X_8 son tal como se ha definido anteriormente, y X_9 es T o N, X_{10} es K o R, X_{11} es A o V, X_{12} es A o E, X_{13} es E o D, X_{14} es N o S, X_{15} es I, L o V, X_{16} es R o S y X_{17} es T o S,

- un péptido B que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 45 siguiente:

$GX_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}TSLTGRDX_{24}NX_{25}X_{26}X_{27}GEX_{28}QX_{29}X_{30}STAX_{31}X_{32}X_{33}FLX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}$
 $NGX_{38}X_{39}WTVX_{40}$

en la que X_{18} es L o V, X_{19} es L o F, X_{20} es G o S, X_{21} es C o T, X_{22} es I o V, X_{23} es I o V, X_{24} es K, R o T, X_{25} es Q o E, X_{26} es V o N, X_{27} es D, E o C, X_{28} es V o A, X_{29} es V, I, E, o M, X_{30} es L, o V, X_{31} es T, K o A, X_{32} es Q o H, X_{33} es S o T, X_{34} es A o G, X_{35} es T o S, X_{36} es C o A, X_{37} es V, I o T, X_{38} es V o A, X_{39} es C o M y X_{40} es Y o F,

y que tiene como máximo los 63 aminoácidos tales como los descritos en la secuencia SEC ID nº 46 siguiente:

$AX_{41}ITX_{42}YX_{43}X_{44}QTRGX_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}TSLTGRDX_{24}NX_{25}X_{26}X_{27}GEX_{28}QX_{29}X_{30}STAX_{31}X_{32}$
 $X_{33}FLX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}NGX_{38}X_{39}WTVX_{40}HGAGX_{45}X_{46}X_{47}$

en la que X_{18} a X_{40} son tal como se define en la reivindicación siguiente, y X_{41} es P, S o H, X_{42} es A o T, X_{43} es S, A, T o C, X_{44} es Q o R, X_{45} es S, T o A, X_{46} es K o R y X_{47} es T o I,

- un péptido C que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 127 siguiente:

$SX_{47}MX_{48}FTX_{49}X_{50}X_{51}TSPLX_{52}X_{53}X_{55}TLX_{56}FNIX_{57}GGWYAX_{58}QX_{59}$

en la que el X_{47} es L o P, X_{48} es A o S, X_{49} es A o S, X_{50} es A o S, X_{51} es I o V, X_{52} es T, S o A, X_{53} es T o I, X_{54} es Q, S o G, X_{55} es N, Q, H, S, Y o T, X_{56} es L o M, X_{57} es L o W, X_{58} es A o S y X_{59} es L, P o I,

y que tiene como máximo los 57 aminoácidos tales como los descritos en la secuencia SEC ID nº 128 siguiente:

$NFIX_{60}GX_{61}QYLAX_{62}LSTLPGNX_{63}AX_{64}X_{65}SX_{47}MX_{48}FTX_{49}X_{50}X_{51}TSPLX_{52}X_{53}X_{54}X_{55}TLX_{56}$
 $FNIX_{57}GGWVAX_{58}QX_{59}X_{66}X_{67}X_{68}$

en la que X_{47} hasta X_{59} son tal como se ha definido anteriormente, y X_{60} es T o S, X_{61} es I, T o V, X_{62} es G o A, X_{63} es P o L, X_{64} es I o M, X_{65} es A, V o R, X_{66} es A o R, X_{67} es P, A o D y X_{68} es P, A o S,

- un péptido D que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 172 siguiente:

$X_{69}KX_{70}ARX_{71}IVX_{72}PX_{73}LGX_{74}RVCEKX_{75}ALX_{76}X_{77}VX_{78}X_{79}X_{80}X_{81}$

en la que X_{69} es R o Q, X_{70} es P o A, X_{71} es L o F, X_{72} es F o Y, X_{73} es D o E, X_{74} es V o S, X_{75} es M o R, X_{76} es Y o H, X_{77} es D o N, X_{78} es V o I, X_{79} es S, T o K, X_{80} es T, K, I o N y X_{81} es L o T,

ES 2 268 411 T5

y que tiene como máximo los 44 aminoácidos tales como los descritos en la secuencia SEC ID nº 175 siguiente:

KGGX₆₉KX₇₀ARX₇₁IVX₇₂PX₇₃LGX₇₄RVCEKX₇₅ALX₇₆X₇₇VX₇₈X₇₉X₈₀X₈₃X₈₂X₈₃X₈₄VMGX₈₅X₈₆
YX₈₇X₈₈Q

en la que X₆₉ hasta X₈₁ son tal como se ha definido anteriormente, y X₈₂ es P o A, X₈₃ es Q, L, H, R, K o P, X₈₄ es A, T, V o P, X₈₅ es P, S o A, X₈₆ es S o A, X₈₇ es G o R y X₈₈ es F o C,

- un epítipo B' que tiene la secuencia SEC ID nº 213 siguiente:

GX₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃TSL

en la que X₁₈ es L o V, X₁₉ es L o F, X₂₀ es G o S, X₂₁ es C o T, X₂₂ es I o V y X₂₃ es I o V, y

- un epítipo C' que tiene la secuencia SEC ID nº 221 siguiente:

SPLX₅₂X₅₃X₅₄X₅₅TL.

en la que X₅₂ es T, S o A, X₅₃ es T o I, X₅₄ es Q, S o G y X₅₅ es N, Q, H, S, Y o T.

2. Composición peptídica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende al menos dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A, B, C, D.

3. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque el péptido A se selecciona de entre los péptidos siguientes:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 3, y como máximo la secuencia SEC ID nº 19,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 4, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- i) la secuencia SEC ID nº 20,
- ii) la secuencia SEC ID nº 24,
- iii) la secuencia SEC ID nº 32 y
- iv) la secuencia SEC ID nº 34,

- los péptidos que tienen al menos la la secuencia SEC ID nº 5 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- i) la secuencia SEC ID nº 21,
- ii) la secuencia SEC ID nº 28 y
- iii) la secuencia SEC ID nº 36,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 6, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- i) la secuencia SEC ID nº 22,
- ii) la secuencia SEC ID nº 27 y
- iii) la secuencia SEC ID nº 41,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 7, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- i) la secuencia SEC ID nº 23 y
- ii) la secuencia SEC ID nº 37,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 8, y como máximo la secuencia SEC ID nº 25,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 9, y como máximo la secuencia SEC ID nº 26,
- 5 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 10, y como máximo la secuencia SEC ID nº 29,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 11, y como máximo la secuencia SEC ID nº 30,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 12, y como máximo la secuencia SEC ID nº 31,
- 10 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 13, y como máximo la secuencia SEC ID nº 33,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 14, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:
 - 15 i) la secuencia SEC ID nº 35 y
 - ii) la secuencia SEC ID nº 39,
- 20 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 15, y como máximo la secuencia SEC ID nº 38,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 16, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:
 - 25 i) la secuencia SEC ID nº 40 y
 - ii) la secuencia SEC ID nº 42,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 17, y como máximo la secuencia SEC ID nº 43, y
- 30 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 18, y como máximo la secuencia SEC ID nº 44.

35 4. Composición peptídica según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el péptido A se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 3 hasta 18.

5. Composición peptídica según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el péptido A tiene la secuencia SEC ID nº 3.

40 6. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el péptido B se selecciona de entre:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 47, y como máximo la secuencia SEC ID nº 81,
- 45 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 48, y como máximo la secuencia SEC ID nº 82,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 49, y como máximo la secuencia SEC ID nº 83,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 50, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:
 - 50 i) la secuencia SEC ID nº 84,
 - ii) la secuencia SEC ID nº 90,
 - 55 iii) la secuencia SEC ID nº 105,
 - iv) la secuencia SEC ID nº 107 y
 - 60 v) la secuencia SEC ID nº 116,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 51, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:
 - 65 i) la secuencia SEC ID nº 85 y
 - ii) la secuencia SEC ID nº 124,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 52, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 86 y

ii) la secuencia SEC ID nº 120,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 53, y como máximo la secuencia SEC ID nº 87,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 54, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 88 y

ii) la secuencia SEC ID nº 117,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 55, y como máximo la secuencia SEC ID nº 89,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 56, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 91 y

ii) la secuencia SEC ID nº 92,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 57, y como máximo la secuencia SEC ID nº 93,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 58, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 94 y

ii) la secuencia SEC ID nº 110,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 59, y como máximo la secuencia SEC ID nº 95,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 60, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 96 y

ii) la secuencia SEC ID nº 115,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 61, y como máximo la secuencia SEC ID nº 97,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 62, y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 98 y

ii) la secuencia SEC ID nº 109,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 63 y como máximo la secuencia SEC ID nº 99,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 64 y como máximo la secuencia SEC ID nº 100,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 65 y como máximo la secuencia SEC ID nº 101,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 66 y como máximo la secuencia SEC ID nº 102,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 67 y como máximo la secuencia SEC ID nº 103,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 68 y como máximo la secuencia SEC ID nº 104,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 69 y como máximo la secuencia SEC ID nº 106,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 70 y como máximo la secuencia SEC ID nº 108,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 71 y como máximo la secuencia SEC ID nº 111,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 72 y como máximo la secuencia SEC ID nº 112,
- 5 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 73 y como máximo la secuencia SEC ID nº 113,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 74 y como máximo la secuencia SEC ID nº 114,
- 10 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 75 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- i) la secuencia SEC ID nº 118 y
- 15 ii) la secuencia SEC ID nº 119,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 76 y como máximo la secuencia SEC ID nº 121,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 77 y como máximo la secuencia SEC ID nº 122,
- 20 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 78 y como máximo la secuencia SEC ID nº 123,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 79 y como máximo la secuencia SEC ID nº 125 y
- 25 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 80 y como máximo la secuencia SEC ID nº 126.

7. Composición peptídica según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el péptido B se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 47 hasta 80.

30 8. Composición peptídica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque el péptido B tiene la secuencia SEC ID nº 47.

9. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el péptido C se selecciona de entre:

- 35 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 129 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- 40 i) la secuencia SEC ID nº 147,
- ii) la secuencia SEC ID nº 153,
- iii) la secuencia SEC ID nº 162 y
- 45 iv) la secuencia SEC ID nº 167,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 130 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- 50 i) la secuencia SEC ID nº 148 y
- ii) la secuencia SEC ID nº 150,

- 55 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 131 y como máximo la secuencia SEC ID nº 149,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 132 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

- 60 i) la secuencia SEC ID nº 151,
- ii) la secuencia SEC ID nº 155,
- iii) la secuencia SEC ID nº 168 y
- 65 iv) la secuencia SEC ID nº 171,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 133 y como máximo la secuencia SEC ID nº 152,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 134 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 154 y

ii) la secuencia SEC ID nº 169,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 135 y como máximo la secuencia SEC ID nº 156,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 136 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 157 y

ii) la secuencia SEC ID nº 170,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 137 y como máximo la secuencia SEC ID nº 158,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 138 y como máximo la secuencia SEC ID nº 159,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 139 y como máximo la secuencia SEC ID nº 160,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 140 y como máximo la secuencia SEC ID nº 161,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 141 y como máximo la secuencia SEC ID nº 163,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 142 y como máximo la secuencia SEC ID nº 164,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 143 y como máximo la secuencia SEC ID nº 165,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 144 y como máximo la secuencia SEC ID nº 166,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 145 y como máximo la secuencia SEC ID nº 172,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 146 y como máximo la secuencia SEC ID nº 173.

10. Composición peptídica según la reivindicación 9, **caracterizada** porque el péptido C se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 129 hasta 146.

11. Composición peptídica según la reivindicación 10, **caracterizada** porque el péptido C tiene la secuencia SEC ID nº 129.

12. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque el péptido D se selecciona de entre:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 176 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 188,

ii) la secuencia SEC ID nº 192,

iii) la secuencia SEC ID nº 193,

iv) la secuencia SEC ID nº 194,

v) la secuencia SEC ID nº 201,

vi) la secuencia SEC ID nº 202,

vii) la secuencia SEC ID nº 203,

viii) la secuencia SEC ID nº 204,

ix) la secuencia SEC ID nº 205 y

x) la secuencia SEC ID nº 210,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 177 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 189 y

ii) la secuencia SEC ID nº 190,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 178 y como máximo la secuencia SEC ID nº 191,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 179 y como máximo la secuencia SEC ID nº 195,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 180 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 196 y

ii) la secuencia SEC ID nº 206,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 181 y como máximo la secuencia SEC ID nº 197,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 182 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 198 y

ii) la secuencia SEC ID nº 209,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 183 y como máximo una secuencia seleccionada de entre:

i) la secuencia SEC ID nº 199 y

ii) la secuencia SEC ID nº 200,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 184 y como máximo la secuencia SEC ID nº 207,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 185 y como máximo la secuencia SEC ID nº 208,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 186 y como máximo la secuencia SEC ID nº 211,

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 187 y como máximo la secuencia SEC ID nº 212.

13. Composición peptídica según la reivindicación 12, **caracterizada** porque el péptido D se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 176 hasta 187.

14. Composición peptídica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque el péptido D tiene la secuencia SEC ID nº 176.

15. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque comprende los dos péptidos siguientes:

i) el péptido A tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, y otro péptido seleccionado de entre los péptidos B hasta D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 14,

ES 2 268 411 T5

- ii) el péptido B tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 8, y otro péptido seleccionado de entre los péptidos A, C o D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5 y 9 a 14, o
- 5 iii) el péptido C tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9 a 11, y otro péptido seleccionado de entre los péptidos A, B o D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8 y 12 a 14, o
- 10 iv) el péptido D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 12 a 14, y otro péptido seleccionado de entre los péptidos A, B o C tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11.

15 16. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque comprende los tres péptidos siguientes:

- i) el péptido A tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, y otros dos péptidos seleccionados de entre los péptidos B hasta D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 14, o
- 20 ii) el péptido B tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 8, y otros dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A, C o D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5 y 9 a 14, o
- 25 iii) el péptido C tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9 a 11, y otros dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A, B o D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8 y 12 a 14, o
- 30 iv) el péptido D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 12 a 14, y otros dos péptidos seleccionados de entre los péptidos A, B o C tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11.

35 17. Composición peptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque comprende los cuatro péptidos A, B, C, D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 14.

18. Péptido A que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1, y como máximo la secuencia SEC ID nº 2.

40 19. Péptido A según la reivindicación 18, **caracterizado** porque se selecciona de entre:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 3 y como máximo la secuencia SEC ID nº 19,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 4 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 20, SEC ID nº 24, SEC ID nº 32 y SEC ID nº 34,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 5 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 21, SEC ID nº 28 y SEC ID nº 36,
- 50 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 6 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 22, SEC ID nº 27 y SEC ID nº 41,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 7 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 23 y SEC ID nº 37,
- 55 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 8 y como máximo la secuencia SEC ID nº 25,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 9 y como máximo la secuencia SEC ID nº 26,
- 60 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 10 y como máximo la secuencia SEC ID nº 29,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 11 y como máximo la secuencia SEC ID nº 30,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 12 y como máximo la secuencia SEC ID nº 31,
- 65 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 13 y como máximo la secuencia SEC ID nº 33,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 14 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 35 y SEC ID nº 39,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 15 y como máximo la secuencia SEC ID nº 38,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 16 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 40 y SEC ID nº 42,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 17 y como máximo la secuencia SEC ID nº 43, y
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 18 y como máximo la secuencia SEC ID nº 44.

20. Péptido A según la reivindicación 19, **caracterizado** porque se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 3 hasta 18.

21. Péptido A según la reivindicación 20, **caracterizado** porque tiene la secuencia SEC ID nº 3.

22. Péptido B que tiene al menos la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 45, y como máximo la secuencia SEC ID nº 46.

23. Péptido B según la reivindicación 22, **caracterizado** porque se selecciona de entre:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 47 y como máximo la secuencia SEC ID nº 81,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 48 y como máximo la secuencia SEC ID nº 82,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 49 y como máximo la secuencia SEC ID nº 83,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 50 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 84, SEC ID nº 90, SEC ID nº 105, SEC ID nº 107 y SEC ID nº 116,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 51 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 85 y SEC ID nº 124,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 52 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 86 y SEC ID nº 120,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 53 y como máximo la secuencia SEC ID nº 87,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 54 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 88 y SEC ID nº 117,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 55 y como máximo la secuencia SEC ID nº 89,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 56 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 91 y SEC ID nº 92,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 57 y como máximo la secuencia SEC ID nº 93,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 58 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 94 y SEC ID nº 110,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 59 y como máximo la secuencia SEC ID nº 95,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 60 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 96 y SEC ID nº 115,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 61 y como máximo la secuencia SEC ID nº 97,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 62 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 98 y SEC ID nº 109,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 63 y como máximo la secuencia SEC ID nº 99,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 64 y como máximo la secuencia SEC ID nº 100,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 65 y como máximo la secuencia SEC ID nº 101,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 66 y como máximo la secuencia SEC ID nº 102,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 67 y como máximo la secuencia SEC ID nº 103,
- 5 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 68 y como máximo la secuencia SEC ID nº 104,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 69 y como máximo la secuencia SEC ID nº 106,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 70 y como máximo la secuencia SEC ID nº 108,
- 10 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 71 y como máximo la secuencia SEC ID nº 111,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 72 y como máximo la secuencia SEC ID nº 112,
- 15 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 73 y como máximo la secuencia SEC ID nº 113,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 74 y como máximo la secuencia SEC ID nº 114,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 75 y como máximo una secuencia seleccionada de
20 entre las secuencias SEC ID nº 118 y SEC ID nº 119,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 76 y como máximo la secuencia SEC ID nº 121,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 77 y como máximo la secuencia SEC ID nº 122,
- 25 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 78 y como máximo la secuencia SEC ID nº 123,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 79 y como máximo la secuencia SEC ID nº 125, y
- 30 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 80 y como máximo la secuencia SEC ID nº 126.

24. Péptido B según la reivindicación 23, **caracterizado** porque se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 47 hasta 80.

35 25. Péptido B según la reivindicación 24, **caracterizado** porque tiene la secuencia SEC ID nº 47.

26. Péptido C que tiene al menos la secuencia SEC ID nº 127, y como máximo la secuencia SEC ID nº 128.

40 27. Péptido C según la reivindicación 26, **caracterizado** porque se selecciona de entre:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 129 y como máximo una secuencia seleccionada de
entre las secuencias SEC ID nº 147, SEC ID nº 153, SEC ID nº 162 y SEC ID nº 167,
- 45 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 130 y como máximo una secuencia seleccionada de
entre las secuencias SEC ID nº 148 y SEC ID nº 150,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 131 y como máximo la secuencia SEC ID nº 149,
- 50 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 132 y como máximo una secuencia seleccionada de
entre las secuencias SEC ID nº 151, SEC ID nº 155, SEC ID nº 168 y SEC ID nº 171,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 133 y como máximo la secuencia SEC ID nº 152,
- 55 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 134 y como máximo una secuencia seleccionada de
entre las secuencias SEC ID nº 154 y SEC ID nº 169,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 135 y como máximo la secuencia SEC ID nº 156,
- 60 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 136 y como máximo una secuencia seleccionada de
entre las secuencias SEC ID nº 157 y SEC ID nº 170,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 137 y como máximo la secuencia SEC ID nº 158,
- 65 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 138 y como máximo la secuencia SEC ID nº 159,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 139 y como máximo la secuencia SEC ID nº 160,

ES 2 268 411 T5

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 140 y como máximo la secuencia SEC ID nº 161,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 141 y como máximo la secuencia SEC ID nº 163,
- 5 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 142 y como máximo la secuencia SEC ID nº 164,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 143 y como máximo la secuencia SEC ID nº 165,
- 10 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 144 y como máximo la secuencia SEC ID nº 166,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 145 y como máximo la secuencia SEC ID nº 172,
y
- 15 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 146 y como máximo la secuencia SEC ID nº 173.

28. Péptido C según la reivindicación 27, **caracterizado** porque se selecciona de entre las secuencias SEC ID nº 129 hasta 146.

29. Péptido C según la reivindicación 28, **caracterizado** porque tiene la secuencia SEC ID nº 129.

30. Péptido D que tiene al menos la secuencia SEC ID nº 174, y como máximo la secuencia SEC ID nº 176.

31. Péptido D según la reivindicación 30, **caracterizado** porque se selecciona de entre:

- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 176 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 188, SEC ID nº 192, SEC ID nº 193, SEC ID nº 194, SEC ID nº 201, SEC ID nº 202, SEC ID nº 203, SEC ID nº 204, SEC ID nº 205 y SEC ID nº 210,
- 30 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 177 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 189 y SEC ID nº 190,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 178 y como máximo la secuencia SEC ID nº 191,
- 35 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 179 y como máximo la secuencia SEC ID nº 195,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 180 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 196 y SEC ID nº 206,
- 40 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 181 y como máximo la secuencia SEC ID nº 197,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 182 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 198 y SEC ID nº 209,
- 45 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 183 y como máximo una secuencia seleccionada de entre las secuencias SEC ID nº 199 y SEC ID nº 200,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 184 y como máximo la secuencia SEC ID nº 207,
- 50 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 185 y como máximo la secuencia SEC ID nº 208,
- los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 186 y como máximo la secuencia SEC ID nº 211,
y
- 55 - los péptidos que tienen al menos la secuencia SEC ID nº 187 y como máximo la secuencia SEC ID nº 212.

32. Péptido D según la reivindicación 31, **caracterizado** porque se selecciona de entre los péptidos de secuencias SEC ID nº 176 hasta 187.

33. Péptido D según la reivindicación 32, **caracterizado** porque tiene la secuencia SEC ID nº 176.

34. Epítipo B', **caracterizado** porque se selecciona de entre los epítipos de secuencias SEC ID nº 215 hasta SEC ID nº 220.

35. Epítipo C', **caracterizado** porque es seleccionado de entre los epítipos de las secuencias SEC ID nº 223 a SEC ID nº 232.

36. Secuencias nucleotídicas que codifican cualquiera de los péptidos A hasta D tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 33, o que codifican cualquiera de los epítomos B' y C' tal como se define en las reivindicaciones 34 y 35.

5 37. Vector de expresión **caracterizado** porque comprende una secuencia nucleotídica según la reivindicación 36, así como medios necesarios para su expresión.

38. Vector de expresión, **caracterizado** porque comprende al menos dos secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A hasta D tal como se define en las reivindicaciones 18 a 33, así como medios necesarios para su expresión,
10 codificando cada secuencia nucleotídica un péptido diferente, estando dichas por lo menos dos secuencias nucleotídicas unidas directamente entre sí, o bien mediante agentes espaciadores constituidos por aminoácidos que presentan una carga neutra en las condiciones fisiológicas y que presentan un tamaño de 3 a 6 residuos.

39. Vector de expresión según la reivindicación 38, **caracterizado** porque las secuencias nucleotídicas codifican
15 los péptidos A y B, A y C, A y D, B y C, B y D, o C y D.

40. Vector de expresión según la reivindicación 38, **caracterizado** porque comprende tres secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A, B y C, A, B y D, A, C y D, o B, C y D.

20 41. Vector de expresión según la reivindicación 38, **caracterizado** porque comprende cuatro secuencias nucleotídicas que codifican los péptidos A hasta D.

42. Vector de expresión según la reivindicación 37, **caracterizado** porque comprende al menos una secuencia nucleotídica que codifica un epítomo B' o C' tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 34 y 35.

25 43. Vector de expresión según la reivindicación 37, **caracterizado** porque comprende de dos hasta cuatro secuencias nucleotídicas seleccionadas de entre las que codifican los péptidos A, B, C, D y los epítomos B' a C', tal como se define en las reivindicaciones 18 a 35, entendiéndose que:

30 - la secuencia nucleotídica que codifica el péptido B y la secuencia nucleotídica que codifica el epítomo B' no están presentes al mismo tiempo, y

- la secuencia nucleotídica que codifica el péptido C y la secuencia nucleotídica que codifica el epítomo C' no
35 están presentes al mismo tiempo,

estando dichas dos a cuatro secuencias nucleotídicas unidas directamente entre sí, o bien mediante los agentes espaciadores constituidos por aminoácidos que presentan una carga neutra en las condiciones fisiológicas y que presentan un tamaño de 3 a 6 residuos.

40 44. Microorganismo o célula huésped transformado mediante un vector de expresión tal como se define en las reivindicaciones 37 a 43.

45 45. Microorganismo o célula huésped cotransformado mediante al menos dos vectores de expresión tal como se define en la reivindicación 37, codificando cada vector de expresión un péptido diferente.

46. Microorganismo o célula huésped según la reivindicación 45, **caracterizado** porque se cotransforma mediante dos vectores de expresión que codifican, respectivamente, los péptidos A y B, A y C, A y D, B y C, B y D, o C y D.

50 47. Microorganismo o célula huésped según la reivindicación 45, **caracterizado** porque se cotransforma mediante tres vectores de expresión que codifican, respectivamente, los péptidos A, B y C, A, B y D, A, C y D, o B, C y D.

48. Microorganismo o célula huésped según la reivindicación 45, **caracterizado** porque se cotransforma mediante cuatro vectores de expresión que codifican respectivamente los péptidos A, B, C y D.

55 49. Anticuerpos dirigidos contra uno al menos de los péptidos A hasta D tal como se define en las reivindicaciones 18 a 33, o contra una de las composiciones tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o bien contra uno al menos de los epítomos B' y C' tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 34 y 35.

60 50. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir, prevenir o tratar una infección provocada por el virus de la hepatitis C en un animal, preferentemente el ser humano.

51. Utilización de al menos un epítomo B' o C' tal como se define en las reivindicaciones 34 y 35, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir, prevenir o tratar una infección provocada por el virus de la hepatitis C en
65 un animal, preferentemente el ser humano.

ES 2 268 411 T5

52. Composición farmacéutica, especialmente vacuna, que contiene como sustancia activa al menos una composición peptídica según una de las reivindicaciones 1 a 16, o bien al menos dos secuencias nucleotídicas según la reivindicación 36 que codifican péptidos diferentes seleccionados de entre dichos péptidos A hasta D, puestos bajo el control de elementos necesarios para una expresión constitutiva y/o inducible de dichos péptidos A hasta D, o bien uno al menos de los anticuerpos según la reivindicación 49, o bien al menos uno de los epítomos B' y C' tal como se define en las reivindicaciones 34 y 35, o bien al menos una de sus secuencias nucleotídicas tal como se define en la reivindicación 36, en asociación con un vehículo farmacéuticamente apropiado.

53. Composición de diagnóstico para la detección y/o cuantificación del virus de la hepatitis C, que comprende al menos una composición peptídica según una de las reivindicaciones 1 a 16, o bien al menos un anticuerpo según la reivindicación 49, o bien al menos un epítomo según una de las reivindicaciones 34 y 35.

54. Procedimiento de detección y/o cuantificación del virus de la hepatitis C en una muestra biológica extraída en un individuo susceptible de estar infectado por dicho virus, tal como el plasma, el suero o el tejido, **caracterizado** porque comprende las etapas que consisten en:

- poner en contacto dicha muestra biológica con los anticuerpos según la reivindicación 49 en condiciones que permitan la formación de un complejo entre el virus y el anticuerpo, y
- detectar y/o cuantificar la formación de dicho complejo mediante cualquier medio apropiado.

55. Utilización de la composición según la reivindicación 53 para el diagnóstico *in vitro* del virus de la hepatitis C en una muestra o en una extracción biológica.

Figura 1B

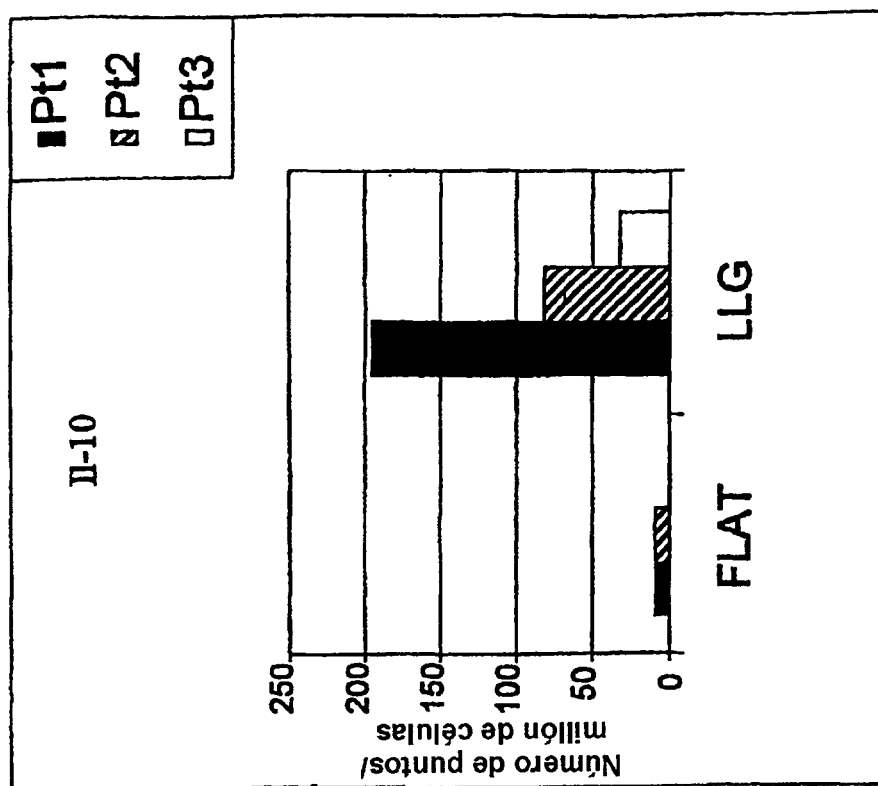


Figura 1A

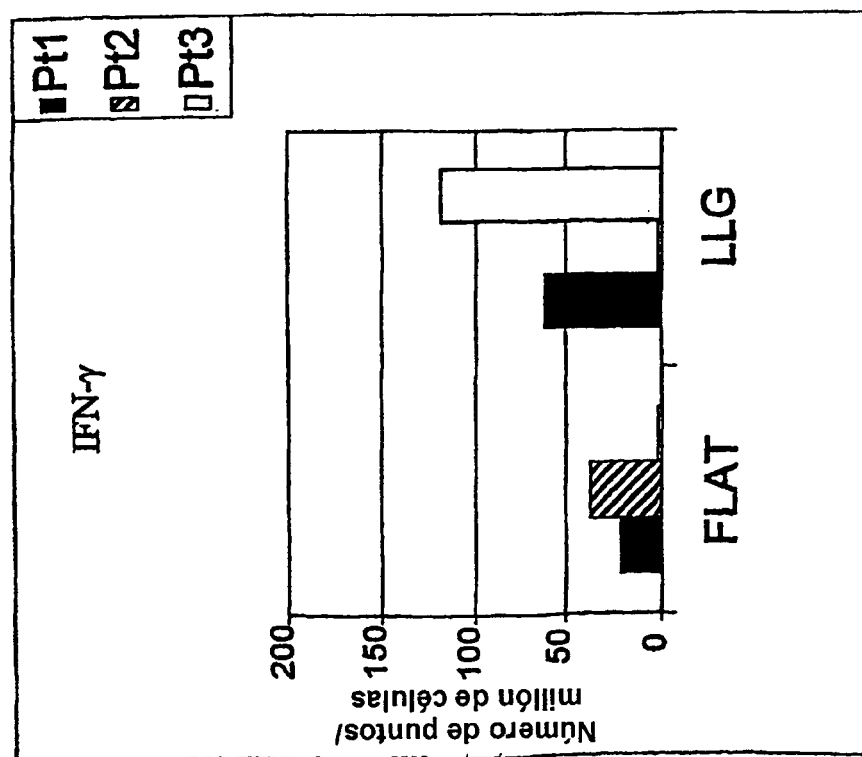


Figura 2

Shimotono:

STKVPAAYAAQGYKVRVLNPSVAATLGFGAYMSKAHGIEPNIRTGV

1a :

-----L-----D-----	50% (7/14)
-----L-----VD-----	50% (7/14)

1b: /135

STKVPAAYAAQGYKVRVLNPSVAATLGFGAYMSKAHGIEPNIRTGV

-----L-----VD-----	29% (39/135)
-----L-----D-----	28% (38/135)
-----L-----TD-----	6% (9/135)
-----L-----Y-TD-----	6% (8/135)
-----L-----	4% (6/135)
-----L-----S-----TD-----	4% (5/135)
-----L-----Y--D--V----	1,5% (2/135)
-----L-----	1,5% (2/135)
-----L-----T-----	1,5% (2/135)
-N--VE-----L-----VD-----	1,5% (2/135)
-----L-----T-----VD-----	1,5% (2/135)
-----G-----L-----D-----	1,5% (2/135)
-----L-----S-----D-----	1,5% (2/135)
--R-----L-----D--L----	1,5% (2/135)
-----T-----L-----TD-----	1,5% (2/135)
-----L-----D--V----	1,5% (2/135)
-----L-----S-----VD-S----	1,5% (2/135)
-----L-----VD--S----	0,8% (1/135)
-----L-----Y-TD--V----	0,8% (1/135)
-----T-----L-----S-----Y-MD--L----	0,8% (1/135)
-----L-----S-----VD-----	0,8% (1/135)
-----L-----S-----Y-VD-----	0,8% (1/135)
--R-----L-----TD-----	0,8% (1/135)
--R-----L-----S-----Y-VD-----	0,8% (1/135)
--R-----L-----T-----Y-TD-----	0,8% (1/135)

4:

STKVPAAYAAQGYKVRVLNPSVAATLGFGAYMSKAHGIEPNIRTGV

-----H-----L-----V-----Y--D--S--	100% (1/1)
----------------------------------	------------

Figura 3A

Shimotono:

APITAYSQQTRGLLGCIITSLTGRDKNQVDGEVQVLSTATQSFATCVNGVCWTVYHGAGSKT

1a:

-----A-----E---IV---A-T-----I-----TR- 93% (13/14)
 -----T-----E---IV---T-----I-----TR- 7% (1/14)

1b:

-----E---V----- 24% (32/136)
 -----R-E---V----- 11% (15/136)
 -----E---V-----I----- 10% (13/136)
 ----- 5% (7/136)
 -----F-E---V----- 3% (4/136)
 -----V-V-----E---V-----I----- 3% (4/136)
 -----E---V-----A---F----- 3% (4/136)
 -----R-E---V----- 2% (3/136)
 -----E---V-----I-----F---A--- 2% (3/136)
 -----E---V-----I-----F----- 2% (3/136)
 -----V-E---V-----I----- 2% (3/136)
 -----A-E---V-----F----- 2% (3/136)
 -----V-E---V-----A---F----- 2% (3/136)
 -----A-V-----E---V-----F----- 1,5% (2/136)
 -----I----- 1,5% (2/136)
 -----E---V-----A----- 1,5% (2/136)
 -----V-E---V---H---I----- 1,5% (2/136)
 -----E---V-----I---A----- 1,5% (2/136)
 -----E---V-----S----- 1,5% (2/136)
 -----E---V-----T----- 1,5% (2/136)
 -----V-E---V----- 1,5% (2/136)
 -----E---V---K----- 0,75% (1/136)
 -----C-E---V----- 0,75% (1/136)
 -----E---V---K-----A----- 0,75% (1/136)
 -----E---V-----T--- 0,75% (1/136)
 -----E---V---T-----F----- 0,75% (1/136)
 -----E---V-----A-----T--- 0,75% (1/136)
 -----E---V-----F---T--- 0,75% (1/136)
 -----E-EV-----I----- 0,75% (1/136)
 -----F-V-----E---A---V----- 0,75% (1/136)
 -----F-E---V-----I----- 0,75% (1/136)

Figura 3B

```

-----F--V-----E--A--V-----A-----0,75% (1/136)
-----V-----E--V-----F-----0,75% (1/136)
-----V-----E--V-----0,75% (1/136)
---T-----E--V-----T--0,75% (1/136)
-S-----V--V-----E--V-----I-----0,75% (1/136)
-S-----V-----E--V-----F-----0,75% (1/136)
---A-----V-----E--V-----F-----0,75% (1/136)
---A-----E--V-----I-----0,75% (1/136)
---A---F-----R--E--V-----I-----0,75% (1/136)
---A---F-----E--V-----I-----0,75% (1/136)
-----R--E--V-----I-----F-----0,75% (1/136)
-----R--E--V-----A--0,75% (1/136)
-H-----R--E--MV-----0,75% (1/136)

```

4: /1

```

-----X-----FST-----T-ENC-----G-A---M-----A-- 100% (1/1)

```

Figura 4

Shimotono:

NFITGIQYLAGLSTLPGNPAIASLMAFTASITSPLTTQNTLLFNILGGWVAAQLAPP

1a:

---S-----AV-----SQ-----A- 50% (7/14)
 ---S-----AV-----GQ-----A- 43% (6/14)
 ---S-T-----AV-----SQ-----A- 7% (1/14)

1b:

NFITGIQYLAGLSTLPGNPAIASLMAFTASITSPLTTQNTLLFNILGGWVAAQLAPP

---S-----H-----35% (48/139)
 ---S-----S-----18% (25/139)
 ---S-----16% (22/139)
 ---S-----6% (9/139)
 ---S-----Y-----6% (8/139)
 ---S-----V-----H-----2% (3/139)
 ---S-----V-----2% (3/139)
 ---S-----V-----S-----2% (3/139)
 ---S-----T-M-----1,5% (2/139)
 ---S-----V-----Y-----I-----1,5% (2/139)
 ---S-----R-P-----H-----1,5% (2/139)
 ---S-----I-H-----P-----0,8% (1/139)
 ---S-----A-----A0,8% (1/139)
 ---S-----S-----S-----0,8% (1/139)
 ---S-----S-----W-----0,8% (1/139)
 ---S-----M-----M-----0,8% (1/139)
 ---S-----M-----H-M-----0,8% (1/139)
 ---S-V-----0,8% (1/139)
 ---S-V-----H-----0,8% (1/139)
 ---S-V-----Y-----0,8% (1/139)
 ---S-V-----V-----S-----0,8% (1/139)
 ---S-----L-----H-----0,8% (1/139)
 ---S-----A-Y-----0,8% (1/139)

4:

NFITGIQYLAGLSTLPGNPAIASLMAFTASITSPLTTQNTLLFNILGGWVAAQLAPP

---S-----S-AV-----Q-----S-IRDS 100% (1/1)

Figura 5

Shimotono:

KGGRKPARLIVFPDLGVRVCEKMALYDVVSTLPQAVMGPSYGFQ

1a:

-----K--L---S----- 57% (8/14)
 -----K--P---S----- 21% (3/14)
 -----TK--L---S----- 21% (3/14)

1b:

-----S----- 68% (97/142)
 ----- 10% (15/142)
 -----A----- 3% (5/142)
 -----V--S----- 2% (3/142)
 -Q-----S----- 1,5% (2/142)
 -A-----S----- 1,5% (2/142)
 -----I-----S----- 1,5% (2/142)
 -----E-----S----- 1,5% (2/142)
 -----F-----K--S----- 0,8% (1/142)
 -----F-----S----- 0,8% (1/142)
 -----R--S---C- 0,8% (1/142)
 -----P--S----- 0,8% (1/142)
 -----H--S----- 0,8% (1/142)
 -----SA----- 0,8% (1/142)
 -----S--R-- 0,8% (1/142)
 -A----- 0,8% (1/142)
 -A-----N-----S----- 0,8% (1/142)
 -----N-----S----- 0,8% (1/142)
 -----E----- 0,8% (1/142)
 -----H--S----- 0,8% (1/142)
 -----HT--S----- 0,8% (1/142)
 -Y-----S----- 0,8% (1/142)

4:

-----Y-----S-----R--H--IKKTAL-----AA----- 100% (1/1)

FIGURA 6

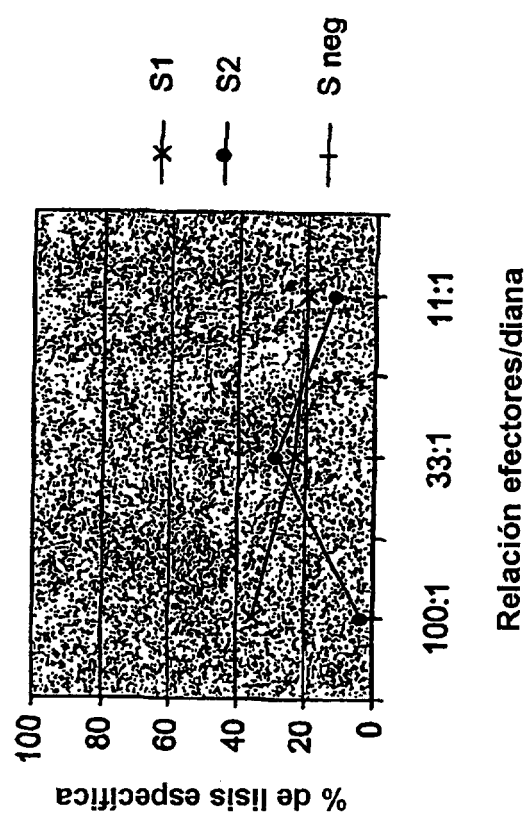


FIGURA 7A

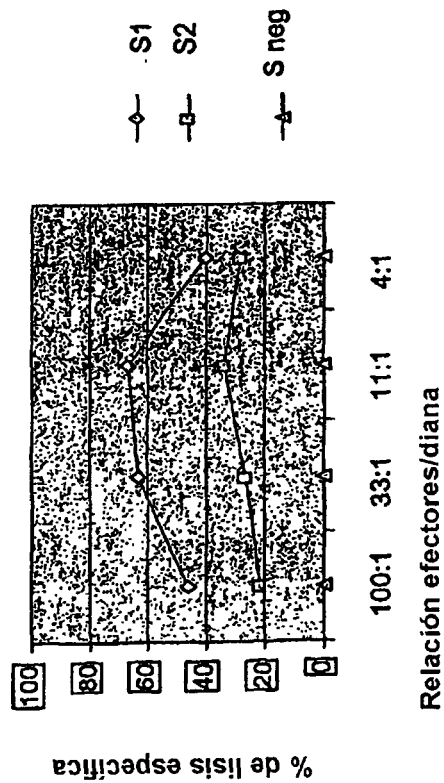


FIGURA 7B

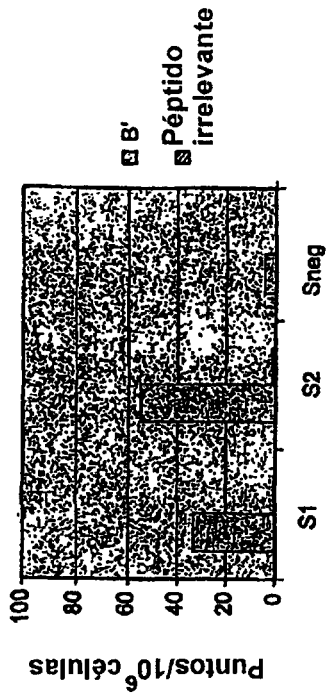


FIGURA 8A

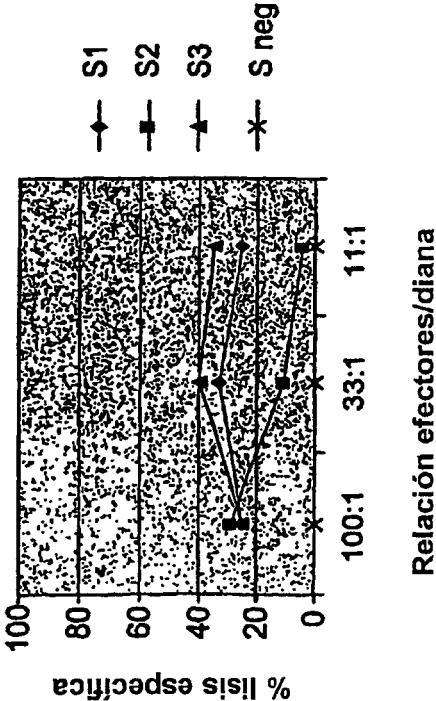


FIGURA 8B

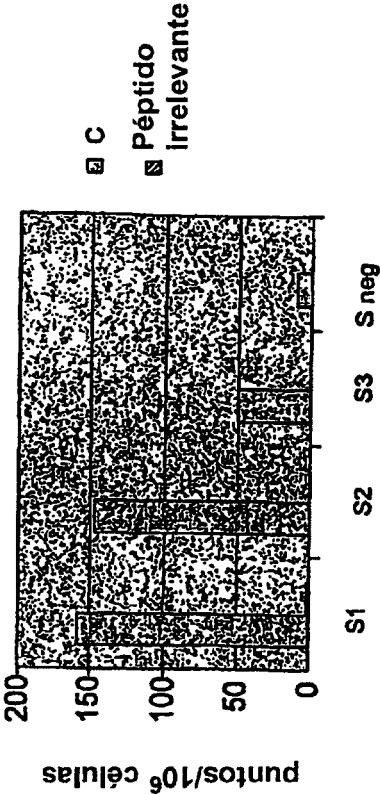


FIGURA 9A

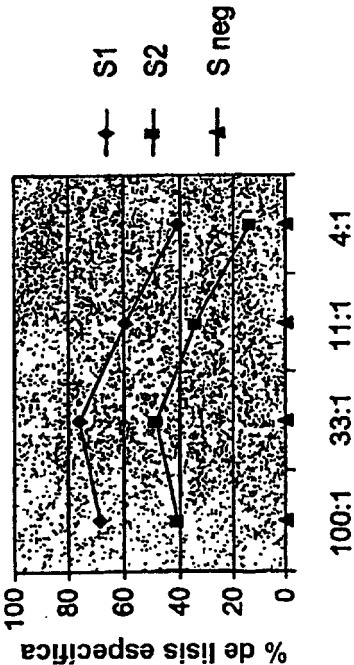


FIGURA 9B

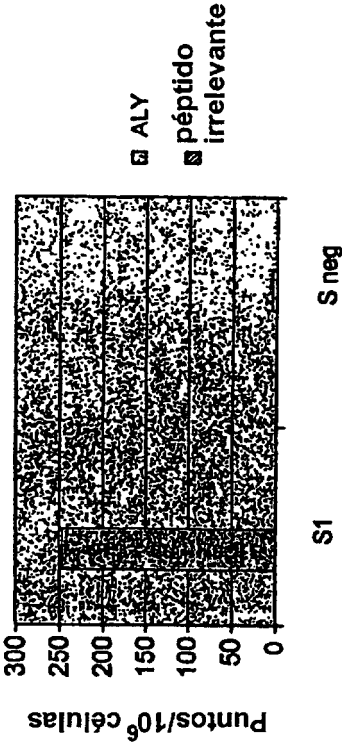


FIGURA 10

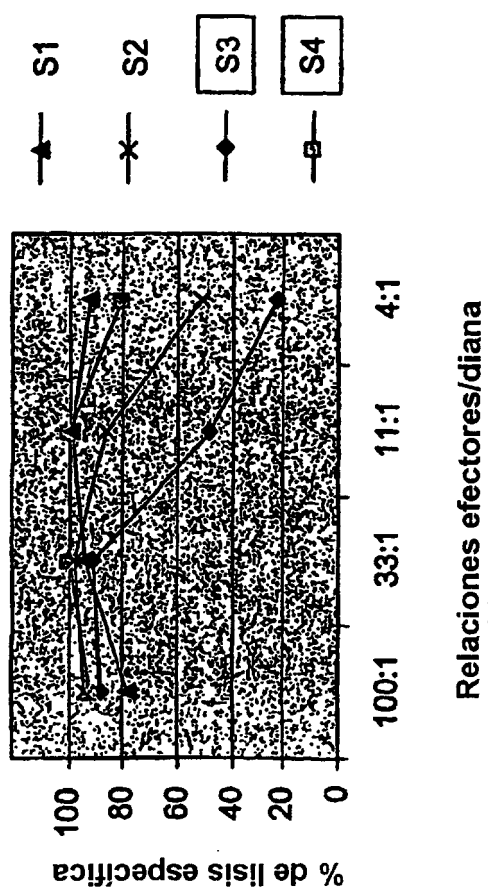


Figura 11

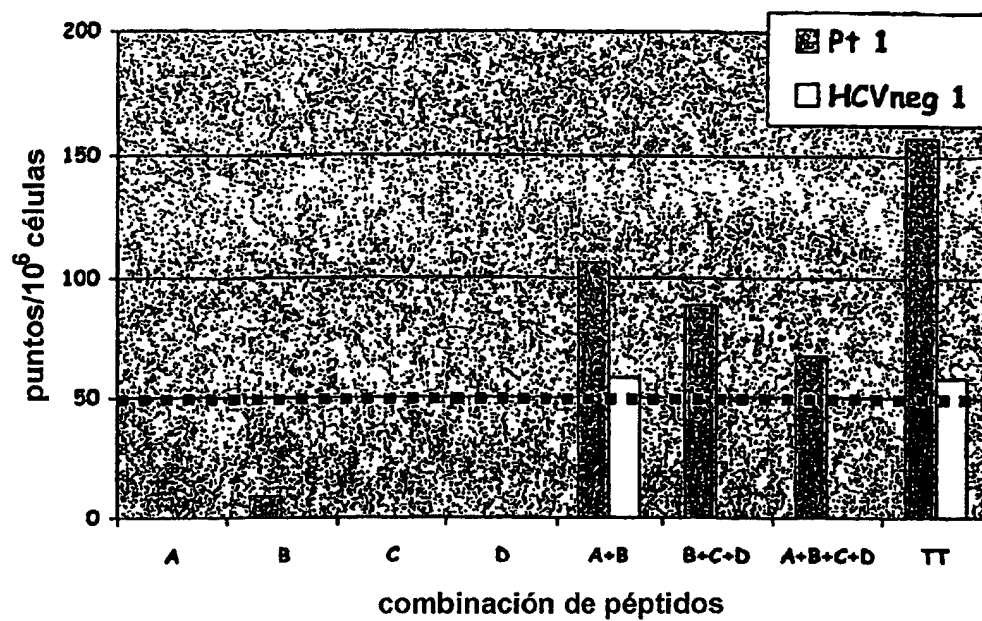


Figura 12

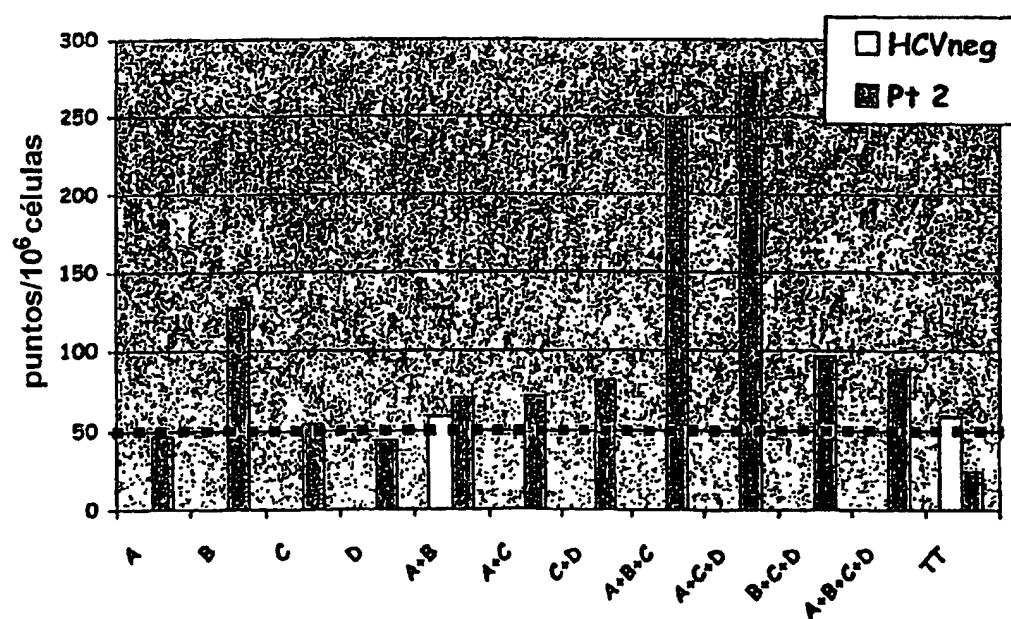


Figura 13

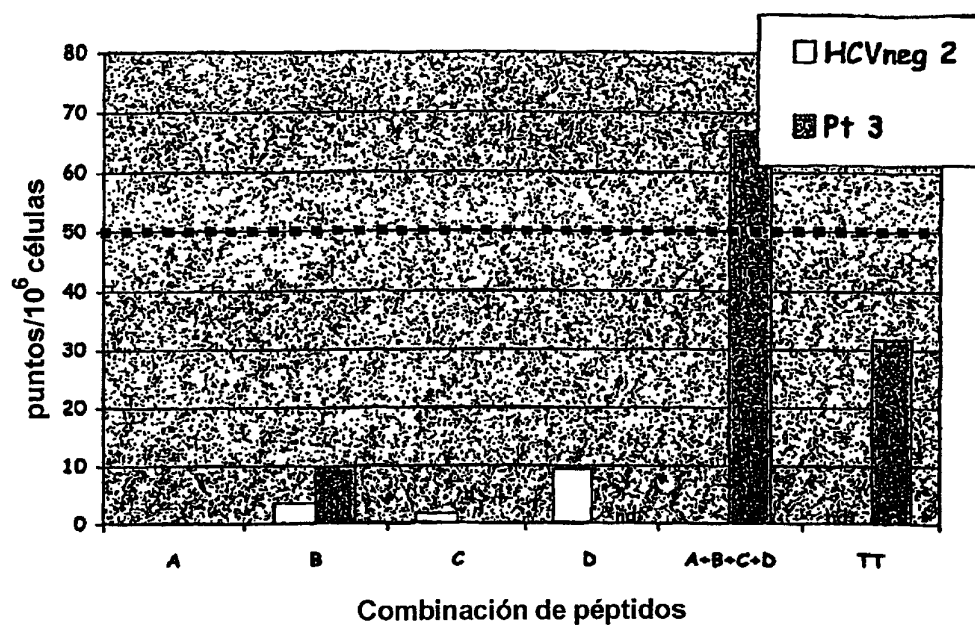
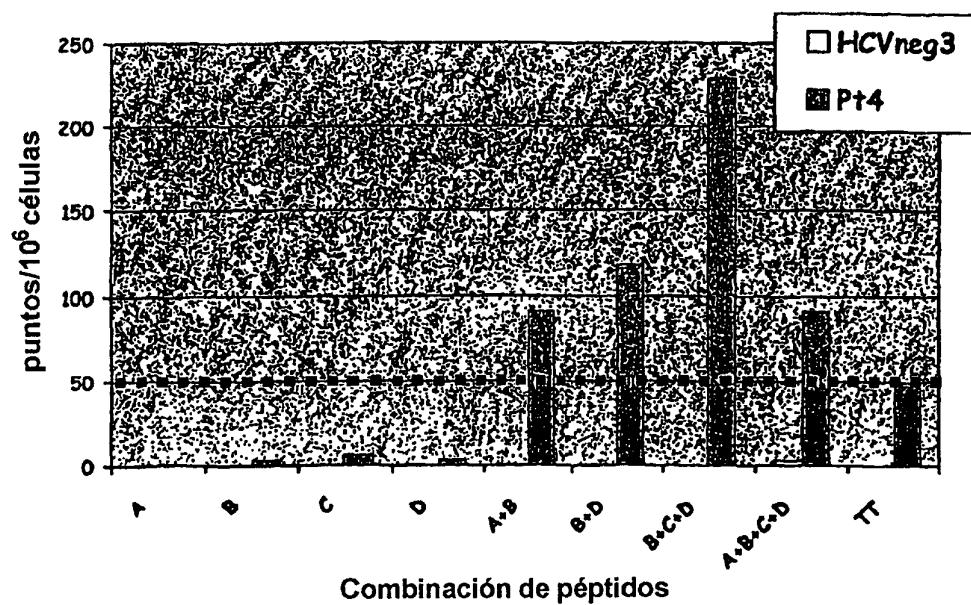


Figura 14



ES 2 268 411 T5

LISTA DE SECUENCIAS

<110> BIOMERIEUX INSERM
5 <120> Composición peptídica y su utilización en la vacunación y en el diagnóstico del VHC
<130> Epito VHC
<150> FR 02/06111
<151> 17/05/2002
10 <160> 232
<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
15 <211> 31
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
25 <223> Y o H

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (3)..(3)
<223> A, G o T

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> R o L

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16).. (16)
45 <223> A o T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
50 <223> G o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
55 <222> (23)..(23)
<223> A, T o V

<220>
60 <221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> H o Y

65 <220>
<221> MISC_FEATURE

ES 2 268 411 T5

<222> (31)..(31)
<223> I, T, M o V

5 <400> 1

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

10

Ala Thr Leu Xaa Phe Gly Xaa Tyr Met Ser Lys Ala Xaa Gly Xaa
20 25 30

15

<210> 2
<211> 46
<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE

25 <222> (2)..(2)
<223> T o N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> K o R

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> A o V

40

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> A o E

45

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Y o H

50

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Y o H

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> A, G o T

65

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
5 <223> R o L

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (23)..(23)
<223> A o T

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> G o S

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
25 <223> A, T o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (36)..(36)
<223> H o Y

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (38)..(38)
<223> I, T, M o V

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
45 <223> E o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (41)..(41)
<223> N o S

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (42)..(42)
<223> I, L o V

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (43)..(43)
65 <223> R o S

ES 2 268 411 T5

 $\langle 220 \rangle$

<221> MISC FEATURE

<222> (44)..(44)

5 $\langle 223 \rangle$ T o S

 $\langle 400 \rangle$ 2

10 Ser Xaa Xaa Val Pro Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Gln Gly Tyr Lys Val Xaa
 1 5 10 15

15 Val Leu Asn Pro Ser Val Xaa Ala Thr Leu Xaa Phe Gly Xaa Tyr Met
20 25 30

20 Ser Lys Ala Xaa Gly Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val
35 40 45

 $\langle 210 \rangle$ 3

25 <211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

30 <400> 3

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

Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Ile
20 25 30

40

<210> 4

<211> 31

45 $\langle 212 \rangle$ PRT

<213> secuencia artificial

 $\langle 400 \rangle$ 4

50

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

55

Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Ile
20 25 30

60

<210> 5

<211> 31

<212> PRT

65 <213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 5

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

10 Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Val
20 25 30

<210> 6

<211> 31

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 6

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

25 Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Thr
20 25 30

<210> 7

30 <211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 7

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

Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala Tyr Gly Thr
20 25 30

45 <210> 8

<211> 31

<212> PRT

50 <213> secuencia artificial

<400> 8

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

60 Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Thr
20 25 30

<210> 9

<211> 31

65 <212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 9

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

10 **Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala Tyr Gly Ile**
 20 25 30

<210> 10

<211> 31

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<400> 10

20 **Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Thr**
 1 5 10 15

25 **Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Val**
 20 25 30

<210> 11

<211> 31

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 11

40 **Tyr Ala Gly Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Ala**
 1 5 10 15

Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Ile
 20 25 30

45 <210> 12

<211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

50

<400> 12

55 **Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Ala**
 1 5 10 15

60 **Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Ile**
 20 25 30

<210> 13

<211> 31

65 <212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 13

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

Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Thr
20 25 30

<210> 14

<211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 14

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

Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Val
20 25 30

<210> 15

<211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 15

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

Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala Tyr Gly Met
20 25 30

<210> 16

<211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 16

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

Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala Tyr Gly Val
20 25 30

<210> 17

<211> 31

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 17

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

10 **Ala Thr Leu Gly Phe Gly Thr Tyr Met Ser Lys Ala Tyr Gly Thr**
 20 25 30

<210> 18

<211> 31

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<400> 18

20 **His Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Ala**
 1 5 10 15

25 **Ala Thr Leu Gly Phe Gly Val Tyr Met Ser Lys Ala Tyr Gly Ile**
 20 25 30

<210> 19

<211> 46

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 19

35 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Arg**
 1 5 10 15

40 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

45 **Ser Lys Ala His Gly Ile Glu Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

<210> 20

50 <211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

55 <400> 20

60 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu**
 1 5 10 15

65 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

70 **Ser Lys Ala His Gly Ile Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

ES 2 268 411 T5

<210> 21
 <211> 46
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial

 <400> 21

 10 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu**
 1 5 10 15

 15 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**

 20 20 25 30

 Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
 35 40 45
 25
 <210> 22
 <211> 46
 <212> PRT
 30 <213> secuencia artificial

 <400> 22

 35 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu**
 1 5 10 15

 40 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

 45 **Ser Lys Ala His Gly Thr Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

 50 <210> 23
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 55 <400> 23

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

 60 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

 65 **Ser Lys Ala Tyr Gly Thr Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

ES 2 268 411 T5

<210> 24

<211> 46

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 24

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

15 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

Ser Lys Ala His Gly Ile Glu Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
35 40 45

<210> 25

<211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 25

30 Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu
 1 5 10 15

35 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met
 20 25 30

40 Ser Lys Ala His Gly Thr Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
35 40 45

<210> 26

45 $\langle 211 \rangle$ 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

50 $\langle 400 \rangle$ 26

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

Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

65 Ser Lys Ala Tyr Gly Ile Asp Pro Asn Val Arg Thr Gly Val
 35 40 45

ES 2 268 411 T5

<210> 27

<211> 46

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 27

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

15 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

20 Ser Lys Ala His Gly Thr Glu Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
35 40 45

<210> 28

25 $\langle 211 \rangle$ 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

30 <400> 28

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

35 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

40 Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
 35 40 45

<210> 29

$\langle 211 \rangle$ 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

50

<400> 29

55 Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu
1 5 10 15

60 Val Leu Asn Pro Ser Val Thr Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
35 40 45

ES 2 268 411 T5

 $\langle 210 \rangle$ 30

<211> 46

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

 $\langle 400 \rangle$ 30

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

15 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

20 Ser Lys Ala His Gly Ile Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
35 40 45

<210> 31

<211> 46

25 $\langle 212 \rangle$ PRT

<213> secuencia artificial

<400> 31

30 <400> 31

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

35 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

40 Ser Lys Ala His Gly Ile Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val

45 35 40 45

<210> 32

<211> 46

50 $\langle 211 \rangle$ 40
 $\langle 212 \rangle$ PRT

<213> secuencia artificial

<400> 32

55 <400> 32

Ser Thr Arg Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu
1 5 10 15

60 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

65 Ser Lys Ala His Gly Ile Asp Pro Asn Leu Arg Thr Gly Val
35 40 45

ES 2 268 411 T5

<210> 33

<211> 46

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 33

10 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Thr Gln Gly Tyr Lys Val Leu**
 1 5 10 15

15 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

20 **Ser Lys Ala His Gly Thr Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

<210> 34

<211> 46

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 34

30 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu**
 1 5 10 15

35 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

40 **Ser Lys Ala His Gly Ile Asp Pro Asn Val Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

<210> 35

45 <211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

50 <400> 35

55 **Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu**
 1 5 10 15

60 **Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met**
 20 25 30

65 **Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Ser Ile Arg Thr Gly Val**
 35 40 45

<210> 36

<211> 46

ES 2 268 411 T5

<212> PRT

<213> secuencia artificial

5 <400> 36

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

10

Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

15

Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Asn Ile Ser Thr Gly Val
35 40 45

<210> 37

20

<211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<400> 37

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

30

Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

35

Ser Lys Ala Tyr Gly Thr Asp Pro Asn Val Arg Thr Gly Val
35 40 45

40

<210> 38

<211> 46

<212> PRT

45

<213> secuencia artificial

<400> 38

50

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

55

Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

60

Ser Lys Ala Tyr Gly Met Asp Pro Asn Leu Arg Thr Gly Val
35 40 45

<210> 39

<211> 46

65

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 39

Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu

5 1 5 10 15

Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
35 40 45

<210> 40

<211> 46

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

 $\langle 400 \rangle$ 40

25
Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu
1 5 10 15

30 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

35 Ser Lys Ala Tyr Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
 35 40 45

<210> 41

<211> 46

40 $\langle 212 \rangle$ PRT

<213> secuencia artificial

<400> 41

45

Ser Thr Arg Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu

1 5 10 15

50 Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met
20 25 30

55 Ser Lys Ala His Gly Thr Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
 35 40 45

<210> 42

60 $\langle 211 \rangle$ 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 42

```

5      Ser Thr Arg Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu
      1          5          10          15

      Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Ser Phe Gly Ala Tyr Met
      20          25          30

      Ser Lys Ala Tyr Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
      35          40          45

```

<210> 43

<211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 43

```

25      Ser Thr Arg Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu
      1          5          10          15

      Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Thr Tyr Met
      20          25          30

      Ser Lys Ala Tyr Gly Thr Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val
      35          40          45

```

<210> 44

<211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 44

```

45      Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala His Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu

50      1          5          10          15

      Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Val Tyr Met
      20          25          30

      Ser Lys Ala Tyr Gly Ile Asp Pro Asn Ile Arg Ser Gly Val
      35          40          45

```

<210> 45

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
5 <223> L o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (3)..(3)
<223> L o F

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> G o S

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
25 <223> C o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (6)..(6)
<223> I o V

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> I o V

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
45 <223> K, R o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (17)..(17)
<223> Q o B

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> V o N

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
65 <223> D, B o C

ES 2 268 411 T5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 5 <223> V o A

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (24)..(24)
 <223> V, I, E o M

<220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> L o V

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 25 <223> T, K o A

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (30)..(30)
 <223> Q o H

<220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> S o T

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 45 <223> A o G

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (35)..(35)
 <223> T o S

<220>
 55 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(36)
 <223> C o A

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (37)..(37)
 65 <223> V, I o T

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
5 <223> V o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (41)..(41)
<223> C o M

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (45)..(45)
<223> Y o F

20 <400> 45

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Xaa Asn
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Gly Glu Xaa Gln Xaa Xaa Ser Thr Ala Xaa Xaa Xaa Phe
20 25 30

Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Gly Xaa Xaa Trp Thr Val Xaa
35 40 45

35 <210> 46
<211> 63
<212> PRT
40 <213> secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
45 <222> (2)..(2)
<223> P, 8 o H

<220>
50 <221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> A o T

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
60 <223> S, A, T o C

<220>
<221> MISC_FEATURE
65 <222> (8)..(8)
<223> Q o R

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
5 <223> L o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (14)..(14)
<223> L o F

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> G o S

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
25 <223> C o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (17)..(17)
<223> I o V

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> I o V

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
45 <223> K, R o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (28)..(28)
<223> Q o E

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> V o N

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
65 <223> D, E o C

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
5 <223> V o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (35)..(35)
<223> V, I, B o M

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (36)..(36)
<223> L o V

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
25 <223> T, K o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (41)..(41)
<223> Q o H

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (42)..(42)
<223> S o T

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (45)..(45)
45 <223> A o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (46)..(46)
<223> T o S

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (47)..(47)
<223> C o A

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (48)..(48)
65 <223> V, I o T

ES 2 268 411 T5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (51)..(51)
 5 <223> V o A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (52)..(52)
 <223> C o M

 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (56)..(56)
 <223> Y o F

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (61)..(61)
 25 <223> S, T o A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (62)..(62)
 <223> K o R

 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (63)..(63)
 <223> T o I

 40 <400> 46

 Ala Xaa Ile Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Gln Thr Arg Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 45 Xaa Xaa Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Gly Glu
 20 25 30
 50 Xaa Gln Xaa Xaa Ser Thr Ala Xaa Xaa Xaa Phe Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45
 55 Asn Gly Xaa Xaa Trp Thr Val Xaa His Gly Ala Gly Xaa Xaa Xaa
 50 55 60
 <210> 47
 60 <211> 45
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 65

ES 2 268 411 T5

<400> 47

5 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Asp Gly Glu Val Gln Val Leu Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 48

<211> 45

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 48

25 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

30 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Ile Val Ser Thr Ala Ala Gln Thr Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 49

40 <211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

45 <400> 49

50 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

55 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Ile Val Ser Thr Ala Thr Gln Thr Phe
 20 25 30

 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

60 <210> 50

<211> 45

<212> PRT

65 <213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 50

5 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 51

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 51

25 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn
 1 5 10 15

30 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 52

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 52

45 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn

50 1 5 10 15

55 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

60 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 53

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 53

5 Gly Leu Phe Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 54

<211> 45

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<400> 54

25 Gly Val Leu Gly Cys Val Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

30 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 55

<211> 45

<212> PRT

40 <213> secuencia artificial

<400> 55

45 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

50 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

55 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Phe
 35 40 45

<210> 56

<211> 45

60 <212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 56

```

5      Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
      1          5          10          15

10     Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
          20          25          30

      Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe
          35          40          45

```

<210> 57

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 57

```

25     Gly Val Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
      1          5          10          15

30     Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
          20          25          30

35     Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
          35          40          45

```

<210> 58

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 58

```

45     Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
      1          5          10          15

50     Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
          20          25          30

55     Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe
          35          40          45

```

<210> 59

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 59

5 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Phe
 35 40 45

<210> 60

<211> 45

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<400> 60

25 Gly Val Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

30 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe
 35 40 45

<210> 61

<211> 45

40 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 61

45 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

50 Gln Val Asp Gly Glu Val Gln Val Leu Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

55 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 62

<211> 45

60 <212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 62

5 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe

 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 63

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 63

30 Gly Val Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr His Ser Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 64

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 64

50 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

55 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 65

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 65

Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Ser Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 66

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 66

Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Thr Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 67

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 67

Gly Val Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 68

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 68

5 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Lys Gln Ser Phe
 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 69

<211> 45

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<400> 69

25 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

30 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Lys Gln Ser Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 70

<211> 45

40 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 70

45 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

50 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Thr Phe
 20 25 30

55 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe
 35 40 45

<210> 71

60 <211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 71

5 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

10 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Glu Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

15 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 72

<211> 45

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<400> 72

25 Gly Leu Phe Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

30 Gln Val Glu Gly Glu Ala Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

35 Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr

 35 40 45

<210> 73

<211> 45

<212> PRT

45 <213> secuencia artificial

<400> 73

50 Gly Leu Phe Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1 5 10 15

55 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
 20 25 30

60 Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
 35 40 45

<210> 74

<211> 45

<212> PRT

65 <213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 74

Gly Leu Phe Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Ala Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 75

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 75

Gly Leu Leu Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe
35 40 45

<210> 76

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 76

Gly Leu Phe Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 77

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 77

Gly Leu Phe Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 78

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 78

Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe
35 40 45

<210> 79

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 79

Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn
1 5 10 15

Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Met Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 80

<211> 45

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 80

Gly Leu Phe Ser Thr Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Thr Asn
1 5 10 15

Glu Asn Cys Gly Glu Val Gln Val Leu Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe
20 25 30

Leu Gly Thr Ala Val Asn Gly Val Met Trp Thr Val Tyr
35 40 45

<210> 81

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 81

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

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Asp Gly Glu
20 25 30

Val Gln Val Leu Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 82

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 82

Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Ile Val Ser Thr Ala Ala Gln Thr Phe Leu Ala Thr Cys Ile
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Thr Arg Thr
50 55 60

ES 2 268 411 T5

<210> 83

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 83

```

10      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Thr Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

15      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

20      Val Gln Ile Val Ser Thr Ala Thr Gln Thr Phe Leu Ala Thr Cys Ile
      35          40          45

25      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Thr Arg Thr
      50          55          60

```

<210> 84

<211> 63

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 84

```

35

40      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

45      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

50      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

55      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

55 <210> 85

<211> 63

<212> PRT

60 <213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 85

```

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

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 86

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 86

```

30     Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
      35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 87

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 87

```

55     Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Cys
      1          5          10          15

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

ES 2 268 411 T5

<210> 88

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 88

```

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

15      Val Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

20      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
      35          40          45

25      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 89

30 <211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 89

```

40      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

45      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

50      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

55      Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 90

<211> 63

<212> PRT

60 <213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 90

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

10 Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
 20 25 30

15 Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
 35 40 45

 Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
 50 55 60

20 <210> 91

<211> 63

<212> PRT

25 <213> secuencia artificial

<400> 91

30 Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
 1 5 10 15

35 Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
 20 25 30

40 Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
 35 40 45

45 Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ala Lys Thr
 50 55 60

45 <210> 92

<211> 63

<212> PRT

50 <213> secuencia artificial

<400> 92

55 Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
 1 5 10 15

60 Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
 20 25 30

 Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
 35 40 45

65 Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
 50 55 60

ES 2 268 411 T5

<210> 93

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 93

```

10      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Val Leu Gly Cys
      1          5          10          15
      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
15          20          25          30
      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
20          35          40          45
      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
25          50          55          60

```

<210> 94

<211> 63

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 94

```

35
40      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15
      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
45          20          25          30
      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
50          35          40          45
      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
55          50          55          60

```

55 <210> 95

<211> 63

<212> PRT

60 <213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 95

```

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

10     Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20              25              30

15     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35              40              45

20     Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50              55              60

```

<210> 96

25 <211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

30 <400> 96

```

35     Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Val Leu Gly Cys
      1              5              10              15

40     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20              25              30

45     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35              40              45

50     Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50              55              60

```

<210> 97

<211> 63

<212> PRT

55 <213> secuencia artificial

60

65

ES 2 268 411 T5

<400> 97

```

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

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Asp Gly Glu
10     20          25          30

      Val Gln Val Leu Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
15     35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
20     50          55          60

```

<210> 98

<211> 63

<212> PRT

25 <213> secuencia artificial

<400> 98

```

30     Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
35     20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
40     35          40          45

      Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
45     50          55          60

```

<210> 99

<211> 63

<212> PRT

50 <213> secuencia artificial

<400> 99

```

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

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
60     20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr His Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
65     35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```


ES 2 268 411 T5

<210> 100

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 100

10

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

15

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

20

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
35 40 45

25

Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 101

30

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<400> 101

40

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

45

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

50

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Ser Cys Val
35 40 45

55

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 102

<211> 63

<212> PRT

60

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 102

```

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

10     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20              25              30

15     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Thr
      35              40              45

20     Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50              55              60

```

<210> 103

<211> 63

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 103

```

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

35     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20              25              30

40     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35              40              45

45     Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50              55              60

```

<210> 104

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

55

60

65

ES 2 268 411 T5

<400> 104

```

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

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
10      20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Lys Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
15      35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
20      50          55          60

```

<210> 105

<211> 63

<212> PRT

25 <213> secuencia artificial

<400> 105

```

30      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
35      20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
40      35          40          45

      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
45      50          55          60

```

<210> 106

<211> 63

<212> PRT

50 <213> secuencia artificial

<400> 106

```

55      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
60      20          25          30

      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Lys Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

      Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
65      50          55          60

```

ES 2 268 411 T5

<210> 107

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 107

```

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

15      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

20      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

25      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Thr Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 108

<211> 63

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 108

```

40      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1          5          10          15

45      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

50      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Thr Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

55      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 109

<211> 63

60 <212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 109

```

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

10     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20              25              30

15     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35              40              45

20     Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Thr Lys Thr
      50              55              60

```

<210> 110

<211> 63

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 110

```

30

35     Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
      1              5              10              15

40     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20              25              30

45     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35              40              45

50     Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Thr Lys Thr
      50              55              60

```

<210> 111

<211> 63

<212> PRT

55 <213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 111

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

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Glu Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Ile
50 55 60

<210> 112

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 112

Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Cys
1 5 10 15

Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Ala Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 113

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 113

Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Cys
1 5 10 15

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

ES 2 268 411 T5

<210> 114

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 114

```

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

15      Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

20      Ala Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

25      Asn Gly Ala Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 115

<211> 63

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 115

```

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

45      Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

50      Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
      35          40          45

55      Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 116

<211> 63

<212> PRT

60 <213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 116

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

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Thr Lys Thr
50 55 60

<210> 117

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 117

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

Val Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 118

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 118

Ala Ser Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

ES 2 268 411 T5

<210> 119

<211> 63

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 119

10

Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

15

Ile Val Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

20

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

25

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Phe His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

30 <210> 120

<211> 63

<212> PRT

35 <213> secuencia artificial

<400> 120

40

Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

45

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

50

Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
35 40 45

55

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 121

<211> 63

60 <212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 121

```

5      Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Cys
      1          5          10          15

10     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

15     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
      35          40          45

20     Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

<210> 122

<211> 63

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 122

```

30

35     Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Cys
      1          5          10          15

40     Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu
      20          25          30

45     Val Gln Val Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Ile
      35          40          45

50     Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
      50          55          60

```

50 <210> 123

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

55

60

65

ES 2 268 411 T5

<400> 123

5	Ala	Pro	Ile	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Gln	Thr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Cys
	1				5					10					15	
10	Ile	Ile	Thr	Ser	Leu	Thr	Gly	Arg	Asp	Arg	Asn	Gln	Val	Glu	Gly	Glu
				20					25					30		
15	Val	Gln	Val	Val	Ser	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	Phe	Leu	Ala	Thr	Cys	Ile
			35					40					45			
20	Asn	Gly	Val	Cys	Trp	Thr	Val	Phe	His	Gly	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	
	50						55					60				

<210> 124

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 124

30	Ala	Pro	Ile	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Gln	Thr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Cys
	1				5					10					15	
35	Ile	Ile	Thr	Ser	Leu	Thr	Gly	Arg	Asp	Arg	Asn	Gln	Val	Glu	Gly	Glu
				20					25					30		
40	Val	Gln	Val	Val	Ser	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	Phe	Leu	Ala	Thr	Cys	Val
			35					40					45			
45	Asn	Gly	Val	Cys	Trp	Thr	Val	Tyr	His	Gly	Ala	Gly	Ala	Lys	Thr	
	50						55					60				

<210> 125

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 125

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

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Arg Asn Gln Val Glu Gly Glu
20 25 30

Val Gln Met Val Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Ala Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Lys Thr
50 55 60

<210> 126

<211> 63

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 126

Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Gln Thr Arg Gly Leu Phe Ser Thr
1 5 10 15

Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Thr Asn Glu Asn Cys Gly Glu
20 25 30

Val Gln Val Leu Ser Thr Ala Thr Gln Ser Phe Leu Gly Thr Cys Val
35 40 45

Asn Gly Val Met Trp Thr Val Tyr His Gly Ala Gly Ala Lys Thr
50 55 60

<210> 127

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> L o P

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> A o S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

ES 2 268 411 T5

<223> A o S

<220>

5 <221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> A o B

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> I o V

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

20 <222> (14)..(14)

<223> T, S o A

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> T o I

30 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Q, S o G

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

40 <222> (17)..(17)

<223> N, Q, H, S, Y o T

<220>

45 <221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> L o M

50 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> L o W

55

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

60 <223> A o S

<220>

65 <221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> L, P o I

ES 2 268 411 T5

<400> 127

Ser Xaa Met Xaa Phe Thr Xaa Xaa Xaa Thr Ser Pro Leu Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

5

Xaa Thr Leu Xaa Phe Asn Ile Xaa Gly Gly Trp Val Ala Xaa Gln Xaa
20 25 30

10

<210> 128

<211> 57

<212> PRT

15

<213> secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

20

<222> (4)..(4)

<223> T o S

<220>

25

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> I, T o V

30

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

35

<223> G o A

<220>

<221> MISC_FEATURE

40

<222> (19)..(19)

<223> P o L

<220>

45

<221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> I o M

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

55

<223> A, V o R

<220>

<221> MISC_FEATURE

60

<222> (24)..(24)

<223> L o P

<220>

65

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> A u 8

ES 2 268 411 T5

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (29)..(29)
5	<223> A o S
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
10	<222> (30)..(30)
	<223> A u 8
	<220>
15	<221> MISC_FEATURE
	<222> (31)..(31)
	<223> I o V
20	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (36)..(36)
25	<223> T, S o A
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
30	<222> (37)..(37)
	<223> T o I
	<220>
35	<221> MISC_FEATURE
	<222> (38)..(38)
	<223> Q, S o G
40	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (39)..(39)
45	<223> N, Q, H, S, Y o T
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
50	<222> (42)..(42)
	<223> L o M
	<220>
55	<221> MISC_FEATURE
	<222> (46)..(46)
	<223> L o W
60	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (52)..(52)
65	<223> A o S

ES 2 268 411 T5

```

5  <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (54)..(54)
    <223> L, P o I

10 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (55)..(55)
    <223> A o R

15 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (56)..(56)
    <223> P, A o D

20 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (57)..(57)
    <223> P, A o S

25 <400> 128

30      Asn Phe Ile Xaa Gly Xaa Gln Tyr Leu Ala Xaa Leu Ser Thr Leu Pro
      1              5              10              15

35      Gly Asn Xaa Ala Xaa Xaa Ser Xaa Met Xaa Phe Thr Xaa Xaa Xaa Thr
              20              25              30

40      Ser Pro Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Leu Xaa Phe Asn Ile Xaa Gly Gly
              35              40              45

45      Trp Val Ala Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa

50              50              55

55 <210> 129
    <211> 32
    <212> PRT
    <213> secuencia artificial

60 <400> 129

65      Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
      1              5              10              15

      Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
              20              25              30

```


ES 2 268 411 T5

<210> 130

<211> 32

<212> PRT

⁵ <213> secuencia artificial

<400> 130

10 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr Ser
 1 5 10 15

15 Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
 20 25 30

<210> 131

<211> 32

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 131

25

Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gly
1 5 10 15

30
Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

35 <210> 132

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40

<400> 132

45 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
1 5 10 15

His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

<210> 133

<211> 32

<212> PRT

55 <213> secuencia artificial

<400> 133

60 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
 1 5 10 15

65 Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

ES 2 268 411 T5

<210> 134

<211> 32

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 134

10 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
1 5 10 15

15 Tyr Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

<210> 135

20 $\langle 211 \rangle$ 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <400> 135

Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
1 5 10 15

30

Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

35 $\langle 210 \rangle$ 136

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 136

Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
1 5 10 15

Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

<210> 137

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 137

60
Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
1 5 10 15

65 Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu
20 25 30

ES 2 268 411 T5

<210> 138

<211> 32

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 138

10 **Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln**
 1 5 10 15

15 **Tyr Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Ile**
 20 25 30

<210> 139

<211> 32

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 139

25 **Ser Pro Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln**
 1 5 10 15

30 **His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu**
 20 25 30

<210> 140

35 <211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <400> 140

45 **Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Ile Gln**
 1 5 10 15

50 **His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Pro**
 20 25 30

<210> 141

<211> 32

<212> PRT

55 <213> secuencia artificial

<400> 141

60 **Ser Leu Met Ala Phe Thr Ser Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln**
 1 5 10 15

65 **Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu**
 20 25 30

ES 2 268 411 T5

<210> 142
 <211> 32
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial

 <400> 142

 10 **Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Ser Thr Gln**
 1 5 10 15

 15 **Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Trp Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu**
 20 25 30

 <210> 143
 20 <211> 32
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 25 <400> 143

 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
 1 5 10 15

 30 **Asn Thr Leu Met Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu**
 20 25 30

 35 <210> 144
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 40 <400> 144

 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
 1 5 10 15

 45 **His Thr Leu Met Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu**
 20 25 30

 50 <210> 145
 <211> 32
 <212> PRT
 55 <213> secuencia artificial

 <400> 145

 60 **Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr Ser Pro Leu Ala Thr Gln**
 1 5 10 15

 65 **Tyr Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala Gln Leu**
 20 25 30

ES 2 268 411 T5

<210> 146

<211> 32

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 146

10 Ser Leu Met Ser Phe Thr Ala Ala Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr Gln
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ser Gln Ile
 20 25 30

15

<210> 147

20 <211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <400> 147

Asn Phe Ile Thr Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

30

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

35 Ser Pro Leu Thr Thr Gln Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
 35 40 45

40 Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 148

45 $\langle 211 \rangle$ 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

50 $\langle 400 \rangle$ 148

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

55

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val Thr
20 25 30

60

Ser Pro Leu Thr Thr Ser Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

65 Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Ala Pro
50 55

ES 2 268 411 T5

<210> 149

<211> 57

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 149

```

10      Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1             5             10             15

15      Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val Thr
      20             25             30

20      Ser Pro Leu Thr Thr Gly Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
      35             40             45

25      Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Ala Pro
      50             55

```

<210> 150

<211> 57

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 150

```

40      Asn Phe Ile Ser Gly Thr Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1             5             10             15

45      Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val Thr
      20             25             30

50      Ser Pro Leu Thr Thr Ser Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
      35             40             45

55      Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Ala Pro
      50             55

```

55 <210> 151

<211> 57

<212> PRT

60 <213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 151

```

5      Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1           5           10           15

10     Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
           20           25           30

15     Ser Pro Leu Thr Thr Gln His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
           35           40           45

20     Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
           50           55

```

<210> 152

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 152

```

30     Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1           5           10           15

35     Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
           20           25           30

40     Ser Pro Leu Thr Thr Gln Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
           35           40           45

45     Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
           50           55

```

<210> 153

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 153

	Asn	Phe	Ile	Ser	Gly	Ile	Gln	Tyr	Leu	Ala	Gly	Leu	Ser	Thr	Leu	Pro
5	1				5				10				15			
	Gly	Asn	Pro	Ala	Ile	Ala	Ser	Leu	Met	Ala	Phe	Thr	Ala	Ser	Ile	Thr
10			20					25					30			
	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	Asn	Thr	Leu	Leu	Phe	Asn	Ile	Leu	Gly	Gly
15			35					40					45			
	Trp	Val	Ala	Ala	Gln	Leu	Ala	Pro	Pro							
20		50					55									

<210> 154

<211> 57

<212> PRT

25 <213> secuencia artificial

<400> 154

	Asn	Phe	Ile	Ser	Gly	Ile	Gln	Tyr	Leu	Ala	Gly	Leu	Ser	Thr	Leu	Pro
30	1				5				10				15			
	Gly	Asn	Pro	Ala	Ile	Ala	Ser	Leu	Met	Ala	Phe	Thr	Ala	Ser	Ile	Thr
35			20					25					30			
	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	Tyr	Thr	Leu	Leu	Phe	Asn	Ile	Leu	Gly	Gly
40			35					40					45			
	Trp	Val	Ala	Ala	Gln	Leu	Ala	Pro	Pro							
45		50					55									

<210> 155

<211> 57

<212> PRT

50 <213> secuencia artificial

<400> 155

	Asn	Phe	Ile	Ser	Gly	Ile	Gln	Tyr	Leu	Ala	Gly	Leu	Ser	Thr	Leu	Pro
55	1				5				10				15			
	Gly	Asn	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Leu	Met	Ala	Phe	Thr	Ala	Ser	Ile	Thr
60			20					25					30			
	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	His	Thr	Leu	Leu	Phe	Asn	Ile	Leu	Gly	Gly
			35					40					45			
65	Trp	Val	Ala	Ala	Gln	Leu	Ala	Pro	Pro							
		50					55									

ES 2 268 411 T5

<210> 156

<211> 57

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 156

10

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr
20 25 30

20

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

25

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 157

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <400> 157

40

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr
20 25 30

45

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

50

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

55

<210> 158

<211> 57

60 <212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 158

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 159

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 159

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Ile Ala Pro Pro
50 55

<210> 160

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 160

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Arg Ser Pro Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Thr Gln His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

ES 2 268 411 T5

<210> 161

<211> 57

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<400> 161

10 Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
 1 5 10 15

15 Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

20 Ser Pro Leu Thr Ile Gln His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Pro Ala Pro Pro
50 55

<210> 162

<211> 57

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 162

35

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Ala Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

45
Ser Pro Leu Thr Thr Gln Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

50 Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Ala
 50 55

55 $\langle 210 \rangle$ 163

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 163

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ser Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 164

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 164

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Ser Thr Gln Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Trp Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 165

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 165

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Asn Thr Leu Met Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

ES 2 268 411 T5

<210> 166

<211> 57

<212> PRT

⁵ <213> secuencia artificial

<400> 166

Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

15 Gly Asn Pro Ala Met Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

20 Ser Pro Leu Thr Thr Gln His Thr Leu Met Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 167

<211> 57

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<400> 167

35 Asn Phe Ile Ser Gly Val Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
 1 5 10 15

40 Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Asn Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
45 35 40 45

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

<210> 168

<211> 57

<212> PRT

55 <213> secuencia artificial

<400> 168

60 Asn Phe Ile Ser Gly Val Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
 1 5 10 15

65 Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

ES 2 268 411 T5

Ser Pro Leu Thr Thr Gln His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

5

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

10 <210> 169

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<400> 169

Asn Phe Ile Ser Gly Val Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

20

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
20 25 30

25

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

30

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

35 <210> 170

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40

<400> 170

Asn Phe Ile Ser Gly Val Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
1 5 10 15

45

Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Val Thr
20 25 30

50

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Ser Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
35 40 45

55

Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
50 55

60

<210> 171

<211> 57

<212> PRT

65 <213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 171

```

5      Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1           5           10           15

      Gly Asn Leu Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
      20           25           30

10     Ser Pro Leu Thr Thr Gln His Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
      35           40           45

15     Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
      50           55

```

<210> 172

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 172

```

30     Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1           5           10           15

      Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ser Ile Thr
      20           25           30

35     Ser Pro Leu Ala Thr Gln Tyr Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
      35           40           45

40     Trp Val Ala Ala Gln Leu Ala Pro Pro
      50           55

```

<210> 173

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 173

```

55     Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro
      1           5           10           15

      Gly Asn Pro Ala Ile Ala Ser Leu Met Ser Phe Thr Ala Ala Val Thr
      20           25           30

60     Ser Pro Leu Thr Thr Gln Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly
      35           40           45

65     Trp Val Ala Ser Gln Ile Arg Asp Ser
      50           55

```

ES 2 268 411 T5

<210> 174
<211> 29
<212> PRT
5 <213> secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (1)..(1)
<223> R o Q

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> P o A

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
25 <223> L o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (9)..(9)
<223> P o Y

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> D o E

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
45 <223> V o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (20)..(20)
<223> M o R

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Y o H

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
65 <223> D o N

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
5 <223> V o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (27)..(27)
<223> S, T o K

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> T, K, I o N

<220>
20 <221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
25 <223> L o T

<400> 174

30	Xaa Lys Xaa Ala Arg Xaa Ile Val Xaa Pro Xaa Leu Gly Xaa Arg Val
	1 5 10 15

35	Cys Glu Lys Xaa Ala Leu Xaa Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa
	 20 25

<210> 175
<211> 44
40 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
45 <221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> R o Q

<220>
50 <221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
55 <223> P o A

<220>
60 <221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> L o F

<220>
65 <221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> F o Y

ES 2 268 411 T5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
5 <223> D o E.

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (17)..(17)
<223> V o S

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> M o R

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
25 <223> Y o H

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (27)..(27)
<223> D o N

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> V o I

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
45 <223> S, T o K

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (31)..(31)
<223> T, K, I o N

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> L o T

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
65 <223> P o A

ES 2 268 411 T5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 5 <223> Q, L, H, R, K o P

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (35)..(35)
 <223> A, T, V o P

 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> P, S o A

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 25 <223> S o A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (42)..(42)
 <223> G o R

 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (43)..(43)
 <223> F o C

 40 <400> 175

 45 **Lys Gly Gly Xaa Lys Xaa Ala Arg Xaa Ile Val Xaa Pro Xaa Leu Gly**
 1 5 10 15

Xaa Arg Val Cys Glu Lys Xaa Ala Leu Xaa Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa
 50 **20 25 30**

Xaa Xaa Xaa Val Met Gly Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Gln
 55 **35 40**

 <210> 176
 <211> 29
 60 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 65

ES 2 268 411 T5

<400> 176

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

Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25

<210> 177

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 177

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

Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Lys Leu
20 25

<210> 178

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 178

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

Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Thr Lys Leu
20 25

<210> 179

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 179

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

Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25

<210> 180

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

 $\langle 400 \rangle$ 180

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

Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25

<210> 181

<211> 29

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 181

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

25 Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Ile Leu
20 25

<210> 182

<211> 29

30 $\langle 212 \rangle$ PRT

<213> secuencia artificial

<400> 182

Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Glu Leu Gly Val Arg Val
1 5 10 15

40 Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25

<210> 183

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 183

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

Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25

<210> 184

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 184

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

10 **Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asn Val Val Ser Thr Leu**
 20 25

<210> 185

<211> 29

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<400> 185

20 **Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Asp Leu Gly Val Arg Val**
 1 5 10 15

25 **Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Asn Leu**
 20 25

<210> 186

<211> 29

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 186

35 **Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Tyr Pro Asp Leu Gly Val Arg Val**
 1 5 10 15

40 **Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu**
 20 25

<210> 187

45 <211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

50 <400> 187

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

55 **Cys Glu Lys Arg Ala Leu His Asp Val Ile Lys Lys Thr**
 20 25

<210> 188

60 <211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 188

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
      20          25          30

      Pro Gln Ala Val Met Gly Pro Ser Tyr Gly Phe Gln

15

      35          40

```

<210> 189

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 189

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Lys Leu
      20          25          30

      Pro Leu Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 190

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 190

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Lys Leu
      20          25          30

      Pro Pro Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 191

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 191

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Thr Lys Leu
20 25 30

Pro Leu Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 192

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 192

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 193

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 193

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ala Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 194

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 194

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Val Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 195

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 195

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 196

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 196

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 197

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 197

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Ile Leu
      20          25          30

10     Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 198

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 198

```

25     Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Glu Leu Gly
      1          5          10          15

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
      20          25          30

30     Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 199

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 199

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
      20          25          30

50     Pro Lys Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 200

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 200

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
      20          25          30

10     Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 201

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<400> 201

```

25     Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Asp Leu Gly

      1          5          10          15

30     Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
      20          25          30

35     Pro Arg Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Cys Gln
      35          40

```

<210> 202

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

45

<400> 202

```

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

      Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
      20          25          30

55     Pro Gln Pro Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      35          40

```

<210> 203

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

<400> 203

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro His Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 204

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 204

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ala Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 205

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 205

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Arg Phe Gln
35 40

<210> 206

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 206

```

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

10     Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
          20          25          30

15     Pro Gln Ala Val Met Gly Pro Ser Tyr Gly Phe Gln
          35          40

```

<210> 207

20 <211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <400> 207

```

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

35     Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asn Val Val Ser Thr Leu
          20          25          30

35     Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
          35          40

```

40 <210> 208

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

45 <400> 208

```

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

55     Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Asn Leu
          20          25          30

60     Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
          35          40

```

60 <210> 209

<211> 44

<212> PRT

65 <213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 209

Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Glu Leu Gly
1 5 10 15

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Gln Ala Val Met Gly Pro Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 210

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 210

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro His Thr Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 211

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 211

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

Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu

20

25

30

Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 212

<211> 44

<212> PRT

<213> secuencia artificial

ES 2 268 411 T5

<400> 212

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

Ser Arg Val Cys Glu Lys Arg Ala Leu His Asp Val Ile Lys Lys Thr
20 25 30

Ala Leu Ala Val Met Gly Ala Ala Tyr Gly Phe Gln
35 40

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> L o V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> L o F

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> G o S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> C o T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> I o V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> I o V

<400> 213

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 214

<211> 10

ES 2 268 411 T5

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <400> 214
 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu
 1 5 10
 10 <210> 215
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <400> 215
 Gly Leu Phe Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu
 1 5 10
 20 <210> 216
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25 <400> 216
 Gly Val Leu Gly Cys Val Ile Thr Ser Leu
 1 5 10
 30 <210> 217
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 35 <400> 217
 Gly Val Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu
 1 5 10
 40 <210> 218
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 45 <400> 218
 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu
 1 5 10
 50 <210> 219
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 55 <400> 219
 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu
 1 5 10
 60 <210> 219
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 65 <400> 219
 Gly Leu Leu Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu
 1 5 10

ES 2 268 411 T5

<400> 219

5 Gly Leu Phe Gly Cys Ile Val Thr Ser Leu
1 5 10

 $\langle 210 \rangle$ 220

<211> 10

10 <212> PRT

<213> secuencia artificial

 $\langle 400 \rangle$ 220

15 Gly Leu Phe Ser Thr Ile Ile Thr Ser Leu
1 5 10

 $\langle 210 \rangle$ 221

20 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 $\langle 220 \rangle$

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

30 $\langle 223 \rangle$ T, S o A

 $\langle 220 \rangle$

<221> MISC FEATURE

35 $\langle 222 \rangle$ (5)..(5)

<223> T o I

 $\langle 220 \rangle$

40 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Q, S o G

45 $\langle 220 \rangle$

<221> MISC FEATURE

<222> (7)..(7)

50 <223> N, Q, H, S, Y o T

<400> 221

55 Ser Pro Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Leu
1 5

 $\langle 210 \rangle$ 222

<211> 9

60 $\langle 212 \rangle$ PRT

<213> secuencia artificial

65

ES 2 268 411 T5

	<400>	222							
5	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	Asn	Thr	Leu
	1				5				
	<210>	223							
	<211>	9							
10	<212>	PRT							
	<213>	secuencia artificial							
	<400>	223							
15	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Ser	Gln	Thr	Leu
20			1				5		
	<210>	224							
	<211>	9							
25	<212>	PRT							
	<213>	secuencia artificial							
	<400>	224							
30	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly	Gln	Thr	Leu
	1				5				
35	<210>	225							
	<211>	9							
	<212>	PRT							
	<213>	secuencia artificial							
40	<400>	225							
	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	His	Thr	Leu
45	1				5				
	<210>	226							
	<211>	9							
50	<212>	PRT							
	<213>	secuencia artificial							
	<400>	226							
55	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	Ser	Thr	Leu
	1				5				
	<210>	227							
60	<211>	9							
	<212>	PRT							
	<213>	secuencia artificial							
65									

ES 2 268 411 T5

<400> 227

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Thr Leu
1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 228

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Thr Thr Leu
1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 229

Ser Pro Leu Thr Ile Gln His Thr Leu
1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 230

Ser Pro Leu Ser Thr Gln Asn Thr Leu
1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 231

Ser Pro Leu Ala Thr Gln Tyr Thr Leu
1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<400> 232

Ser Pro Leu Thr Thr Gln Gln Thr Leu
1 5