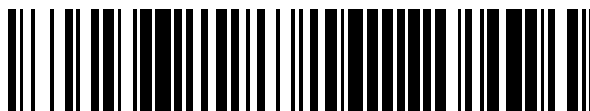


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 147**

51 Int. Cl.:

C12N 7/01	(2006.01)	C12N 15/47	(2006.01)
A61K 35/76	(2015.01)	C12N 15/62	(2006.01)
A61K 39/00	(2006.01)	C12N 15/86	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 37/04	(2006.01)		
C07K 14/145	(2006.01)		
C07K 14/47	(2006.01)		
C07K 19/00	(2006.01)		
C12N 15/113	(2010.01)		
C12N 15/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2014 PCT/CA2014/050118**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14127478**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2014 E 14754562 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2958994**

54 Título: **Composición de vacuna**

30 Prioridad:

21.02.2013 US 201361767776 P

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

10.02.2020

73 Titular/es:

**TURNSTONE LIMITED PARTNERSHIP (100.0%)
1 First Canadian Place
Toronto ON M5X 1B8, CA**

72 Inventor/es:

**STOJDL, DAVID, F.;
BELL, JOHN, CAMERON;
LICHTY, BRIAN y
POL, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 741 147 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de vacuna

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/767.776 presentada el 21 de febrero de 2013.

Campo

- 10 La presente divulgación se refiere a virus oncolíticos para inducir una respuesta inmunitaria.

Antecedentes

- 15 Los virus oncolíticos (OV) específicamente infectan, se replican en y destruyen células malignas, dejando los tejidos normales sin afectar. Varios OV han alcanzado fases avanzadas de evaluación clínica para el tratamiento de diversas neoplasias (Russell SJ. *et al.*, (2012) Nat Biotechnol 30:658-670). Una vez aprobados, tales agentes virales podrían sustituir a o combinarse con terapias contra el cáncer convencionales y permitir la reducción de la toxicidad y la mejora de la eficacia terapéutica.

- 20 Además del virus de la estomatitis vesicular (VSV) (Stojdl DF. *et al.*, (2000) Nat Med 6:821-825; Stojdl DF. *et al.*, (2003) Cancer Cell 4:263-275), se han descrito recientemente otros rhabdovirus que muestran actividad oncolítica (Brun J. *et al.*, (2010) Mol Ther 18:1440-1449; Mahoney DJ. *et al.*, (2011) Cancer Cell 20:443-456). Entre ellos, el virus Maraba distinto de VSV mostró el oncotropismo más amplio *in vitro* (documento WO 2009/016433). Se obtuvo por ingeniería genética un virus Maraba mutado con selectividad tumoral mejorada y virulencia reducida en células normales. La
25 cepa atenuada es una cepa mutante doble que contiene tanto mutaciones de proteína G (Q242R) como de proteína M (L123W). *In vivo*, esta cepa atenuada, llamada MG1 o Maraba MG1, ha demostrado potente actividad antitumoral en modelos de tumores de xenoinjerto y singénicos en ratones, con eficacia terapéutica superior al VSV atenuado, VSV Δ M51 (documento WO 2011/070440).

- 30 Los datos acumulados a lo largo de los últimos años han revelado que la eficacia antitumoral de virus oncolíticos no solo depende de oncolisis directa sino que también puede depender de su capacidad para estimular inmunidad antitumoral (Bridle BW. *et al.*, (2010) Mol Ther 18:4269-4275). Este control tumoral mediado inmunitariamente parece desempeñar un papel crítico en la eficacia general de la terapia de OV. De hecho, células inmunitarias adaptativas específicas del tumor pueden vigilar los tejidos y destruir células tumorales que ha pasado por alto el OV. Además, su
35 compartimento de memoria puede prevenir la recidiva tumoral.

- Diversas estrategias se han desarrollado para mejorar la inmunidad antitumoral inducida por OV (Pol J. *et al.*, (2012) Virus Adaptation and Treatment 4:1-21). Algunos grupos han diseñado por ingeniería genética un OV que expresa citocinas inmunoestimuladoras. Un virus herpes simple y un virus vaccinia que expresan factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) han alcanzado respectivamente la fase III y IIB de la evaluación clínica para
40 terapia contra el cáncer al tiempo que un VSV que expresa IFN- β acaba de entrar en fase I.

- Otra estrategia, definida como una vacuna oncolítica, consiste en expresar un antígeno tumoral del OV (Russell SJ. *et al.*, (2012) Nat Biotechnol 30:658-670). Anteriormente, se ha demostrado que el VSV podría también utilizarse como vector de vacuna contra el cáncer (Bridle BW. *et al.*, (2010) Mol Ther 18:4269-4275). Cuando se aplica en un entorno de sensibilización-refuerzo heterólogo para tratar un modelo de melanoma murino, una vacuna oncolítica de dopacromo tautomerasa (hDCT) del VSV humano no solo induce una inmunidad específica de tumor aumentada frente a DCT sino también una reducción concomitante en la inmunidad adaptativa antiviral. Como resultado, la eficacia
45 terapéutica mejoró drásticamente con un aumento tanto de supervivientes a medio como a largo plazo (documento WO 2010/105347). Aunque se mostró que VSV es eficaz usando hDCT como antígeno asociado a tumor, no hay forma de predecir qué antígenos asociados a tumores serán eficaces en un entorno de sensibilización-refuerzo heterólogo.

- 50 Es deseable proporcionar un vector de vacuna que pueda usarse para activar el sistema inmunitario del paciente para destruir células tumorales con toxicidad reducida para tejidos normales, por ejemplo, activando anticuerpos y/o linfocitos contra un antígeno asociado a tumor en el tumor. Es deseable si tal vector de vacuna muestra tanto actividad oncolítica como capacidad para reforzar la inmunidad celular adaptativa.

Sumario

- 60 La presente invención se refiere a las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones. El siguiente sumario está destinado a introducir al lector en una o más invenciones descritas en el presente documento pero no a definir una cualquiera de ellas.

- 65 Es un objeto de la presente divulgación evitar o mitigar al menos una desventaja de las vacunas contra el cáncer anteriores.

Los autores de la presente divulgación han determinado sorprendentemente que puede usarse MAGEA3 en un entorno de sensibilización-refuerzo heterólogo para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero. Estos resultados son inesperados y no predecibles ya que no todos los antígenos asociados a tumores son capaces de inducir una respuesta inmunitaria por medio de una sensibilización-refuerzo heterólogo. Por ejemplo, los autores de la presente divulgación también determinaron que proteína 1 específica de placenta (PLAC-1) y el antígeno 1 nuclear de Epstein-Barr no fueron capaces de estimular una respuesta inmunitaria por medio de una sensibilización-refuerzo heterólogo.

En un primer aspecto, se proporciona un kit para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero tal como se caracteriza en las reivindicaciones. El kit incluye: un primer virus que expresa una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante de la misma, como proteína antigénica y que se formula para generar una inmunidad frente a la proteína o variante de la misma en el mamífero. El kit también incluye un virus Maraba MG1 que codifica para una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1, o una variante de la misma, como proteína antigénica, el virus Maraba MG1 formulado para inducir la respuesta inmunitaria en el mamífero; siendo el primer virus inmunológicamente distinto del virus Maraba MG1. La proteína antigénica expresada por el primer virus y la proteína antigénica expresada por el virus Maraba MG1 pueden ser idénticas.

El primer virus, el virus Maraba MG1, o ambos, pueden formularse para su administración como virus aislados.

El virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2. El virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén con codones optimizados que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3.

El primer virus puede incluir un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3, o puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3, dependiendo de si el primer virus es un virus de ARN de sentido positivo, un virus de ADN o un virus de ARN de sentido negativo.

Los dos virus pueden ser capaces de expresar diferentes variantes de la proteína que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1. La variante de la proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 que se expresa por el primer virus, el virus Maraba MG1, o ambos, puede incluir al menos un epítipo asociado a tumor seleccionado del grupo que consiste en: FLWGPRLV (SEQ ID NO:27), KVAELVHFL (SEQ ID NO:28), EGDCAPEEK (SEQ ID NO:35), KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO:36) y RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO:37), y es al menos el 70% idéntico a SEQ ID NO: 1. Preferiblemente, la variante será al menos el 80% idéntica a SEQ ID NO: 1. Más preferiblemente, la variante será al menos el 90% idéntica a SEQ ID NO: 1. Incluso más preferiblemente, la variante será al menos el 95% idéntica a SEQ ID NO: 1.

La variante de la proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 que se expresa por el primer virus, el virus Maraba MG1, o ambos, puede tener una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. La secuencia de nucleótidos que codifica para la variante puede incluir una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5.

El virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5. El primer virus puede incluir un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5, o puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5, dependiendo de si el primer virus es un virus de ARN de sentido positivo, un virus de ADN o un virus de ARN de sentido negativo.

Si el primer virus es un virus de ARN de sentido negativo, uno de cualquiera del virus Maraba MG1 o el primer virus puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3, y el otro del virus Maraba MG1 y el primer virus puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de SEQ ID NO: 5.

Si el primer virus es un virus de ARN de sentido positivo o un virus de ADN, el virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3, y el primer virus puede incluir una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5. Alternativamente, el virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5, y el primer virus puede incluir una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3.

Uno de cualquiera del virus Maraba MG1 o el primer virus puede ser capaz de expresar una proteína que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 4, y el otro del virus Maraba MG1 y el primer virus puede ser capaz de expresar una proteína que comprende la otra secuencia.

El primer virus puede ser un adenovirus.

Además, se proporciona una partícula viral Maraba MG1 aislada que tiene un genoma que codifica para una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante de la misma para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero tal como se caracteriza en las reivindicaciones.

5 La variante de la proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 puede tener una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.

10 El genoma puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3.

El genoma puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5.

15 El genoma puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 6.

20 Otros aspectos y características de la presente divulgación resultarán más evidentes para los expertos habituales en la técnica tras la revisión de la siguiente descripción de realizaciones específicas en conjunto con las figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

25 Se describirán ahora realizaciones de la presente divulgación, a modo de ejemplo solo, con referencia a las figuras adjuntas, en las que las figuras 1 a 5 son con propósitos de ilustración solo.

La figura 1A muestra las respuestas de células T CD8⁺ o CD4⁺ en ratones portadores de tumores administrados con MG1-hDCT.

30 La figura 1B muestra la eficacia terapéutica de MG1-hDCT administrado como vector de sensibilización solo en un modelo de ratón con cáncer de pulmón metastásico.

35 La figura 2 muestra la comparación de la respuesta inmunitaria de una vacunación de sensibilización-refuerzo en ratones C57/Bl6 con Ad-hDCT como vector de sensibilización y o bien Maraba MG1-hDCT bien VSV-hDCT como vector de refuerzo.

La figura 3 muestra la respuesta de células T en un modelo de ratón con cáncer de pulmón metastásico tras Ad-vacío o Ad-hDCT, como vector de sensibilización solamente o tras vacunación de sensibilización-refuerzo con Ad-hDCT, como vector de sensibilización y o bien Maraba MG1 GFP o bien Maraba MG1-hDCT, como vector de refuerzo.

40 La figura 4 muestra el gráfico de supervivencia en un modelo de ratón con cáncer de pulmón metastásico tras Ad-vacío o Ad-hDCT, como vector de sensibilización solamente o tras vacunación de sensibilización-refuerzo con Ad-hDCT, como vector de sensibilización y o bien Maraba MG1 GFP o bien Maraba MG1-hDCT, como vector de refuerzo.

45 La figura 5 muestra el gráfico de supervivencia en un modelo de ratón con cáncer cerebral metastásico tras Ad-vacío o Ad-hDCT, como vector de sensibilización solamente o tras vacunación de sensibilización-refuerzo con Ad-hDCT, como vector de sensibilización y Maraba MG1-hDCT, como vectormm de refuerzo.

50 La figura 6 es un diagrama del vector de sensibilización Ad-MAGEA3, el vector de refuerzo Maraba MG1-MAGEA3 y la estrategia de sensibilización- refuerzo utilizada en un estudio inmunogenicidad/toxicidad en primates.

La figura 7 muestra el promedio de respuesta de células T en primates a los que se les administra de Ad-MAGEA3 como vector de sensibilización y una dosis alta o baja de MG1-MAGEA3 como vector de refuerzo. Las respuestas de células T se determinaron tras 5, 13 y 84 días tras el vector de refuerzo.

55 La figura 8 muestra las respuestas de células T en primates individuales a los que se les administra de Ad-MAGEA3 como vector de sensibilización y MG1-MAGEA3 como vector de refuerzo tras 5 días tras el vector de refuerzo. Las respuestas de células T se estratificaron en relación a la reserva de péptido MAGEA3 utilizado para estimular la respuesta.

60 Descripción detallada

65 La presente divulgación proporciona un kit para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero tal como se caracteriza en las reivindicaciones. El equipo incluye un primer virus que expresa MAGEA3, o una variante del mismo, como antígeno y que se formula para generar una inmunidad frente al antígeno en el mamífero. El equipo también incluye un virus Maraba MG1 que codifica para el mismo antígeno, o una variante del mismo antígeno, el virus Maraba MG1 formulado para inducir la respuesta inmunitaria en el mamífero. El primer virus es

inmunológicamente distinto del virus Maraba MG1 de manera que puede actuar como “sensibilización” en una vacunación de sensibilización-refuerzo heterólogo.

5 Pueden administrarse inmunizaciones de sensibilización:refuerzo con métodos de administración de vacunas no coincidentes al tiempo que se utiliza el mismo antígeno, en un formato de sensibilización-refuerzo ‘heterólogo; o con métodos de administración de vacunas coincidentes, en una sensibilización-refuerzo ‘homólogo’. Se prefieren métodos de sensibilización-refuerzo heterólogos se prefieren cuando se utilizan plataformas de vacuna vectorizadas ya que la vacunación homóloga podría conducir al refuerzo de respuestas tanto del vector como del transgén en la respuesta secundaria. En cambio, un sistema heterólogo concentra la respuesta secundaria (que es, la respuesta reforzada) en el antígeno ya que las respuestas contra el primer y segundo vector son respuestas primarias, y son, por lo tanto, mucho menos robustas.

15 En la presente divulgación, el primer virus y el virus Maraba MG1 se utilizan en un formato de sensibilización-refuerzo heterólogo.

MAGEA3 pertenece a proteínas antigénicas que son autoantígenos ya tolerados por el sistema inmunitario a través de un proceso fuertemente controlado de selección negativa en el timo (Kruisbeek AM y Amsen D, (1996) Curr Opin Immunol 8:233-244; Stockinger B (1999) Adv Immunol 71:229-265) o tolerancia periférica. El reto principal con el desarrollo de vacunas para estas proteínas antigénicas, y cualquier otro autoantígeno, es inducir una fuerte respuesta inmunitaria dirigida selectivamente contra células cancerosas. También se han descubierto varios péptidos antigénicos asociados a tumor, los autores de la presente divulgación han determinado que es imposible predecir qué péptidos antigénicos asociados a tumor pueden utilizarse de manera exitosa para desarrollar vacunas.

25 El antígeno de melanoma, familia A,3 (MAGEA3) es un “antígeno de cáncer de testículos”. La familia MAGE de genes que codifican para antígenos específicos del tumor se comenta en De Plaen *et al.*, Immunogenetics 40:360-369 (1994), MAGEA3 se expresa en una amplia variedad de tumores incluyendo melanoma, colorrectal y pulmón. Esta proteína la usaron los autores de la presente divulgación como proteína antigénica tanto en el primer virus como en el virus Maraba MG1. Los autores también utilizaron una variante de la proteína MAGEA3 como proteína antigénica tanto en el primer virus como en el virus Maraba MG1.

30 La proteína 1 específica para placenta (PLAC-1) es otro ejemplo de una proteína antigénica asociada a tumor que no fue capaz de generar una respuesta inmunitaria en una vacuna de sensibilización-refuerzo heterólogo.

35 En el contexto de la presente divulgación, una “variante” de una proteína antigénica asociada a tumor se refiere a una proteína que (a) incluye al menos un epítipo antigénico asociado a tumor de la proteína antigénica asociada a tumor y (b) es al menos el 70% idéntica a la proteína antigénica asociada a tumor. Preferiblemente, la variante será al menos el 80% idéntica a la proteína antigénica asociada a tumor. Más preferiblemente, la variante será al menos el 90% idéntica a la proteína antigénica asociada a tumor. Incluso más preferiblemente, la variante será al menos el 95% idéntica a la proteína antigénica asociada a tumor. Variantes con identidades de secuencia más altas han aumentado la probabilidad de que los epítopos se presenten de una manera tridimensional similar a las proteínas antigénicas de tipo natural.

45 Generalmente, un epítipo antigénico asociado a tumor puede identificarse dividiendo la proteína antigénica completa en una serie de péptidos solapantes, o generando bibliotecas de péptidos aleatorios, y buscando respuestas de células T estimulando PBMC o esplenocitos de animales vacunados con la proteína diana usando las reservas de péptidos. Las reservas que tienen una respuesta identifican el péptido como un posible epítipo antigénico. Este enfoque se debate por Morris, GE en Encyclopedia of Life Sciences, 2007, página 1-3 (doi: 10.1002/9780470015902.a0002624.pub2).

50 Se proporciona una base de datos que resume epítopos antigénicos bien aceptados por Van der Bruggen P, Stroobant V, Vigneron N, Van den Eynde B en “Database of T cell-defined human tumor antigens: the 2013 update.” Cancer Immunol 2013 13:15 y en <<http://www.cancerimmunity.org/peptide/>>.

55 Ya se han identificado epítopos antigénicos asociados a tumor para MAGEA3. Por consiguiente, una variante de la proteína MAGEA3 puede ser, por ejemplo, una proteína antigénica que incluye al menos un epítipo antigénico asociado a tumor seleccionado del grupo que consiste en: EVDPIGHLY (SEQ ID NO:26), FLWGPRALV (SEQ ID NO:27), KVAELVHFL (SEQ ID NO:28), TFPDLESEF (SEQ ID NO:29), VAELVHFL (SEQ ID NO:30), MEVDPIGHLY (SEQ ID NO:31), REPVTKAEML (SEQ ID NO:32), AELVHFL (SEQ ID NO:33), WQYFFPVIF (SEQ ID NO:34), EGDCAPEEK (SEQ ID NO:35), KLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO:36), RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO:37), ACYEFLWGPRALVETS (SEQ ID NO:38), VIFSKASSSLQL (SEQ ID NO:39), VFGIELMEVDPIGHL (SEQ ID NO:40), GDNQIMPKAGLLIIV (SEQ ID NO:41), TSYVKVLHMHMVKISG (SEQ ID NO:42), RKVAELVHFLLLKYRA (SEQ ID NO:43), y FLLLYRAREPVTKAE (SEQ ID NO:44); y que es al menos el 70% idéntico a la proteína MAGEA3.

65 Puede ser deseable que las variantes de una proteína antigénica asociada a tumor incluyan solo epítopos antigénicos que tienen frecuencias alélicas altas, tales como frecuencias mayores del 40% de la población. Por consiguiente, ejemplos preferidos de variantes de MAGEA3 pueden incluir proteínas que incluyen al menos un epítipo antigénico

seleccionado del grupo que consiste en: FLWGPRLV (SEQ ID NO:27), KVAELVHFL (SEQ ID NO:28), EGDCAPEEK (SEQ ID NO:35), KKLLTQHVFQENYLEY (SEQ ID NO:36), y RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO:37); y que es al menos el 70% idéntico a la proteína MAGEA3.

5 El antígeno expresado por el primer virus no necesita tener exactamente la misma secuencia que el antígeno expresado por el virus Maraba MG1. El antígeno expresado por Maraba MG1 debe inducir solo una respuesta inmunitaria solapante frente al antígeno expresado por el primer virus. Por ejemplo, el primer virus puede expresar el MAGEA3 y el virus Maraba MG puede expresar una variante de MAGEA3, o viceversa. Puesto que tanto MAGEA3 como la variante del MAGEA3 inducen respuestas inmunitarias solapantes (ya que ambos incluyen al menos una
10 secuencia antigénica asociada a tumor idéntica), el primer virus actúa como sensibilizador y el virus Maraba MG1 actúa como refuerzo. Es suficiente que la respuesta inmunitaria generada en el mamífero frente al primer antígeno de como resultado una respuesta inmunitaria principalmente frente a MAGEA3 o la variante de MAGEA3 cuando el virus Maraba MG1 se administra.

15 En el contexto de la presente divulgación, debe entenderse que todos los debates de, y referencias a, una proteína expresada por un virus' más exactamente se refieren a una proteína expresada por una célula infectada con el virus puesto que los virus no tienen por sí mismos la capacidad para expresar proteínas. De manera similar, todos los debates de, y referencias a, un 'virus que expresa una proteína' o 'virus capaz de expresar una proteína' más exactamente se refieren a un virus que incluye la información genética necesaria para que la proteína se exprese por
20 una célula infectada con el virus.

El kit puede incluir adicionalmente un compuesto inmunopotenciador, tal como ciclofosfamida (CPA), que aumenta la respuesta inmunitaria primaria frente a la proteína antigénica asociada a tumor generada en el mamífero por la administración del primer virus. La ciclofosfamida es un agente quimioterápico que puede conducir a respuestas
25 inmunitarias potenciadas contra la proteína antigénica asociada a tumor. En un modelo de tumor de melanoma murino sinérgico, la CPA administrada antes del vector de sensibilización aumentó significativamente la supervivencia, al tiempo que la CPA administrada antes del vector de refuerzo no lo hizo.

El enfoque terapéutico divulgado en el presente documento combina: (1) una vacuna viral, y (2) virus Maraba MG1 como vacuna viral oncolítica, que expresan ambas MAGEA3, o una variante del misma. El refuerzo con la vacuna oncolítica puede conducir a tanto una reducción de tumor por el virus oncolítico como a un gran aumento en el número de CTL (linfocitos T citotóxicos) específicos de tumor en animales sensibilizados por la vacuna viral. Paradójicamente, esta metodología realmente genera respuestas antitumorales más grandes en animales que portan tumores, en comparación con animales libres de tumores, ya que la replicación de virus oncolítico se amplifica en animales que
30 portan tumores, lo que conduce a un aumento en el número de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) específicos de antígeno, en comparación con replicación de virus oncolítico en los animales libres de tumores y los números asociados de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) específicos de antígeno.

Los productos de expresión de estos genes se procesan para dar péptidos, que, a su vez, se expresan en superficies de célula. Esto puede conducir a la lisis de las células tumorales por los CTL específicos. La respuesta de células T a antígenos externos incluye tanto linfocitos T citotóxicos como linfocitos T colaboradores. Las células T citotóxicas o citotóxicas CD8⁺ (CTL) son células T que, cuando se activan, lisan células que presentan el antígeno apropiado presentado por moléculas de HLA de clase I. Las células T colaboradoras CD4⁺ son células T que secretan citocinas para estimular macrófagos y células B productoras de antígeno que presentan el antígeno apropiado por moléculas de HLA de clase II en su superficie.
45

La proteína "MAGEA3" puede denominarse también "MAGE-A3" y representa el antígeno asociado a melanoma 3. La proteína MAGEA3 antigénica según la presente divulgación es una proteína que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Esta secuencia de aminoácidos puede codificarse por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2. Alternativamente, la secuencia de aminoácidos puede codificarse por un transgén con codones optimizados que incluye la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3. Un virus de ARN de sentido negativo que expresa la proteína de SEQ ID NO: 1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de un polinucleótido de SEQ ID NO: 2 o 3. Un virus de ARN de sentido positivo o un virus de ADN que expresa la proteína de SEQ ID NO: 1 puede incluir una secuencia que es SEQ ID NO: 2 o 3.
50

Un ejemplo de una proteína variante MAGEA3 antigénica según la presente divulgación es una proteína que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. Esta secuencia de aminoácidos puede codificarse por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5. Un virus de ARN de sentido negativo que expresa la proteína de SEQ ID NO: 4 puede incluir un polinucleótido de ARN que incluye una secuencia que es un complemento inverso y una versión de ARN de SEQ ID NO: 5. Un virus de ADN o virus de ARN que expresa la proteína de SEQ ID NO: 4 puede incluir una secuencia que es SEQ ID NO: 5.
60

Un ejemplo de un virus de ARN de sentido negativo de este tipo es un virus Maraba que incluye el complemento inverso y la versión de ARN de SEQ ID NO: 6.
65

Las secuencias mencionadas anteriormente se muestran en el apéndice A.

El término “mamífero” se refiere a seres humanos así como a mamíferos no humanos. El término “cáncer” se utiliza en el presente documento para abarcar cualquier cáncer que exprese la proteína antigénica asociada a tumor (es decir: MAGEA3) utilizada en los virus de interés.

5 Por ejemplo, cuando se considera MAGEA3 como proteína antigénica, el término “cáncer” abarca cualquier cáncer que expresa MAGEA3 como antígeno. Los ejemplos de este tipo de cáncer incluyen, pero no se limitan a, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de vejiga.

10 El primer virus, el virus Maraba MG1, o ambos pueden administrarse independientemente al mamífero por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal o por vía intranasal. Tras la administración de los virus, se genera una respuesta inmunitaria por el mamífero dentro de un intervalo de respuesta inmunitaria, por ejemplo, dentro de aproximadamente 4 días, y que se extiende durante meses, años o potencialmente toda la vida.

15 El primer virus puede ser cualquier virus que induce una respuesta inmunitaria frente a la proteína antigénica asociada a tumor o variante de la misma tras administrarse el primer virus al paciente. Los virus que se usan según la presente divulgación incluyen adenovirus (Ad).

20 Para establecer una respuesta inmunitaria frente a la proteína antigénica asociada a tumor o variante de la misma, la vacunación usando el primer virus y el virus Maraba MG1 puede llevarse a cabo utilizando técnicas bien establecidas. Como un experto en la materia apreciará, la cantidad de virus requerida para generar una respuesta inmunitaria variará con varios factores, incluyendo, por ejemplo, el antígeno seleccionado, el vector viral utilizado para administrar el antígeno y el mamífero que va a tratarse, por ejemplo, especie, edad, tamaño, etc. En este sentido, por ejemplo, la administración intramuscular de al menos aproximadamente 10^7 UFP de vector adenoviral a un ratón es suficiente para generar una respuesta inmunitaria. Una cantidad correspondiente debe ser suficiente para su administración a un ser humano para generar una respuesta inmunitaria.

25 Una vez que se ha generado una respuesta inmunitaria en el mamífero por la administración del primer virus, el virus Maraba MG1 que codifica para la proteína antigénica asociada a tumor o una variante de la misma se administra en una cantidad adecuada para terapia viral oncolítica dentro de un intervalo de respuesta inmunitaria adecuado. Un intervalo de respuesta adecuado puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente 24 horas, preferiblemente al menos aproximadamente 2-4 días o más grande, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 semana, o al menos aproximadamente 2 semanas. La cantidad de virus Maraba MG1 adecuada para terapia viral oncolítica variará con el mamífero a tratar, como apreciará un experto en la técnica. Por ejemplo, 10^8 UFP de virus Maraba MG1 que codifica para MAGEA3 administradas por vía i.v. a un ratón es suficiente para la terapia oncolítica. Una cantidad correspondiente será suficiente para su uso en un ser humano.

30 El virus Maraba MG1 que codifica para una proteína antigénica asociada a tumor o una variante de la misma puede prepararse incorporando un complemento inverso de un transgén que codifica para la proteína antigénica asociada a tumor o una variante de la misma en el virus Maraba MG1 utilizando tecnología recombinante convencional. Por ejemplo, el complemento inverso del transgén puede incorporarse en el genoma del virus Maraba MG1, o alternativamente, puede incorporarse en el virus utilizando un plásmido que incorpora el transgén. El transgén que codifica para el tumor puede ser un transgén con codones optimizados.

45 Ejemplos

50 El Maraba MG1 oncolítico es una plataforma de vacuna oncolítica potente. Aunque no se pueden sensibilizar repuestas detectables contra un antígeno asociado a melanoma, la vacuna de Maraba MG1 muestra la capacidad para reforzar la inmunidad de células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas de tumor preexistente. Cuando se aplica al tratamiento de modelos de tumor de melanoma murino singénico, la inmunización de recuerdo mediada por Maraba MG1 da como resultado una extensión de la mediana de supervivencia con remisión completa en más del 20% de los animales tratados.

55 En un estudio de toxicidad en primates la vacunación de sensibilización-refuerzo heterólogo con una sensibilización con Ad-MAGEA3 seguido por un refuerzo con Maraba-MG1-MAGEA3 dio como resultado respuestas de células T que eran comparables con las obtenidas en modelos de tumor murino singénico demostrando que en una población de primates no consanguíneos la estrategia de vacuna oncolítica de sensibilización-refuerzo proporciona respuestas inmunitarias comparables a modelos de animales donde pueden injertarse tumores y se obtiene una extensión drástica de la supervivencia.

60 En contraste, los autores de la presente divulgación determinan que la administración de un primer virus que expresa proteína EBDNA-1 o proteína 1 específica para placenta (PLAC-1) seguida por administración de Maraba-MG1 que expresa proteína EBDNA-1 o PLAC-1, respectivamente, no fue capaz de estimular una respuesta inmunitaria.

Ejemplo 1: MG1-hDCT es un vector de sensibilización débil pero un vector de refuerzo potente:

65 Ad-vacío y Ad-hDCT son adenovirus de replicación defectuosa (deleción de E1/E3) basados en el serotipo humano 5

(Lane C. *et al.*, (2004) *Cancer Research* 64:1509-1514; Ng P. *et al.*, (2001) *Mol Ther* 3:809-815). El vector de adenovirus de replicación defectuosa se diseñó para expresar el transgén de hDCT, que codifica para antígeno asociado a melanoma humano de longitud completa DCT (dopacromo tautomerasa) al tiempo que Ad-vacío no tiene transgén. El vector de adenovirus resultante se denomina "Ad-hDCT".

5 La variante MG1 de virus Maraba se diseñó por ingeniería genética para expresar la forma humana del transgén hDCT de antígeno asociado a melanoma. El vector de virus MG1 resultante se denomina "MG1-hDCT" o "Maraba MG1-hDCT". Otros vectores de virus se nombran utilizando una convención similar.

10 Se generaron Maraba y VSV recombinantes por inserción de transgenes entre los genes virales G y L. VSV-hDCT se deriva de la cepa de Indiana de tipo natural del VSV (Bridle BW. *et al.* (2009) 17:1814-1821; Lawson ND. *et al.*, (1995) *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4477-4481). MG1-GFP (proteína fluorescente verde usada como inserción de transgén no inmunogénico de control) y MG1-hDCT se derivan de la cepa atenuada MG1 del virus Maraba. Antes de estudios *in vivo*, se confirmó la expresión de DCT (y GFP) a partir del virus por inmunotransferencia de tipo Western de lisados desde células Vero infectadas cultivadas en alpha-MEM que contiene el 10% de FBS, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 mg/ml (todos de Invitrogen, Grand Island, NY).

15 La eficacia terapéutica de MG1-hDCT administrada como monoterapia se evaluó inicialmente. Con el fin de generar metástasis de pulmón, se les inyectó a ratones C57Bl/6 (8-10 semanas de edad al inicio del estudio) por vía i.v. $2,5 \times 10^5$ células B16-F10 (células de melanoma murino que expresan antígeno DCT murino) en 200 μ l de agua salada. La vacuna oncolítica se inyectó sistémicamente 5 o 14 días después y se midieron las respuestas de células T contra el antígeno de melanoma DCT en la sangre en el día 19. El virus se administró sistémicamente en una dosis alta (10^9 ufp por vía i.v en 200 μ l de PBS). Se midieron respuestas de células T aislando PBMC o esplenocitos y estimulándolos con los péptidos SVYDFFWL (SVY) o KFFHRTCKCTGNFA (KFF) correspondientes a los epítomos inmunodominantes restringidos por MHC-I o MHC-II de DCT, respectivamente. Se detectaron respuestas de células T tras tinción de citocinas intracelulares (ICS) para IFN- γ por citometría de flujo.

20 Como se muestra en las figuras 1A y 1B, MG1-hDCT no fue capaz de sensibilizar respuestas de células T CD8⁺ o CD4⁺ específicas de DCT en ratones que portan tumores (figura 1A). Administrada sola, la vacuna de MG1-hDCT no mejoró el desenlace tumoral. De hecho, el ratón tratado 14 días después de exposición al tumor alcanzó el criterio de valoración en un periodo de tiempo similar al de un ratón no tratado: tras 20 días para el grupo de control de Ad-vacío frente a 21 días para el grupo de Ad-vacío + MG1-hDCT (figura 1B). Además, la supervivencia no se prolongó incluso cuando los ratones se trataron con MG1-hDCT tan pronto como 5 días tras el injerto del tumor (grupo de MG1-hDCT, figura 1B). En conclusión, no solo MG1-hDCT no pudo inducir inmunidad anti-DCT sino que su actividad oncolítica no ofreció beneficio terapéutico. Estos resultados demuestran que MG1-hDCT no es capaz de sensibilizar respuestas de célula T significativas contra el antígeno tumoral DCT y es, por tanto, un vector de sensibilización débil.

25 Se notificó anteriormente que un vector de VSV oncolítico sirve como un refuerzo potente de la inmunidad preexistente (Bridle BW. *et al.*, (2010) *Mol Ther* 184:4269-4275; documento WO 2010/105347). En la presente divulgación, se examinó la capacidad del virus Maraba MG1 para servir como vacuna de refuerzo. Se usaron vectores adenovirales como vectores de sensibilización y se administraron por vía intramuscular (i.m.) en una dosis total de 2×10^8 ufp (1×10^8 ufp en 50 μ l PBS por muslo). Para la inyección de adenovirus, se anestesiaron los ratones en una cámara sellada que contenía isoflurano de inhalación al 5%. Usando Ad-hDCT como vector de sensibilización, se evaluó MG1-hDCT como refuerzo de respuestas pre-existentes específicas de DCT. Para evaluar virus Maraba como vector de refuerzo, se evaluaron diversas rutas de administración. Se administró una dosis oncolítica de 1×10^9 ufp de virus, que se tolera bien en esta cepa de ratón y se seleccionó un intervalo de 12 días después de la sensibilización con Ad como si fuese el intervalo más largo que sería factible en el modelo de tumor. Cuando esta dosis de MG1-Maraba-hDCT se administró por vías intravenosa (i.v.), intranasal (i.n.) e intramuscular (i.m.), la vía i.v. demostró ser muy superior tal como se midió por ICS para IFN- γ en células T CD8⁺ periféricas: el $28,33\% \pm 3,82$ i.v. frente al $4,73\% \pm 1,52$ i.n. frente al $13,84\% \pm 1,88$ i.m. Las respuestas se midieron en el día 5 tras la administración de Maraba que coincide con el pico de la respuesta de refuerzo mediada por MG1-hDCT. En los animales reforzados por vía intravenosa, se midió una proporción significativa de células T CD8⁺ específicas de DCT también en el bazo con un aumento de 3 veces en ratones a los que se les administró ambos vectores de vacuna en comparación con animales sensibilizados solamente: $3,45\% \pm 0,45$ en el grupo de Ad-hDCT frente al $11,02\% \pm 2,14$ en los animales inmunizados con Ad-hDCT + MG1-hDCT ($p=0,0085^{**}$). Mientras que Ad-hDCT no fue capaz de inducir una población de células T CD4⁺ específicas de DCT detectable en la sangre y una población apenas en el bazo, el refuerzo con MG1 Maraba-hDCT fue capaz de generar una respuesta de célula T CD4⁺ sistemática y clara pero solo cuando se administró por vía i.v. ($0,30\% \pm 0,11$). La respuesta se detectó también en el bazo con el $0,14\% \pm 0,03$ de células T CD4⁺ esplénicas que reaccionaron a la exposición a péptido DCT KFF. Similar al VSV, se logró el refuerzo inmunitario máximo mediante virus MG1 Maraba mediante administración i.v. En conclusión, la administración sistemática de una vacuna vectorizada por Maraba a una dosis de 10^9 ufp parecía permitir un refuerzo eficaz tanto de poblaciones de células T tanto CD8⁺ como CD4⁺ específicas de antígeno. Por esta razón, se utilizaron esta vía y dosis para la administración de Maraba MG1 en experimentos *in vivo* posteriores.

65 Para mostrar que Maraba MG1-hDCT es un vector de refuerzo más potente que VSV-hDCT, se sensibilizaron ratones C57/Bl6 con Ad-hDCT (se incluyó Ad-BHG como vector de control que carece de transgén) y después se reforzaron

con una dosis intravenosa o bien de VSV-hDCT o bien de Maraba-hDCT 14 días después. En el análisis inmunológico se midieron respuestas de células T CD8⁺ en sangre periférica el día 5 tras el vector de refuerzo. Como dosis equivalente, la repuesta inducida por la vacunación con Maraba fue 3-8 veces tan grande como las respuestas inducidas por VSV (figura 2).

5

Ejemplo 2: Estrategia de vacuna de MG1-hDCT en modelos murinos de cáncer

Se investigó posteriormente la eficacia terapéutica de MG1-hDCT administrado como vector de refuerzo. Cinco días después del injerto de B16-F10 para generar metástasis de pulmón en animales, los animales recibieron una vacuna de sensibilización de Ad-hDCT y a esto le siguió 9 días después una única dosis i.v. de MG1 Maraba-hDCT como vacuna de refuerzo oncolítica. La vacunación de sensibilización con Ad-hDCT-refuerzo con MG1-hDCT generó una respuesta de células T CD8⁺ específicas de DCT muy fuerte (% medio de células T IFN- γ ⁺ CD8⁺ = 27,54 \pm 2,17, figura 3) que fue 14 veces mayor que en ratones sin refuerzo (1,95% \pm 0,29 en el grupo de AdhDCT y 1,91% \pm 0,59 en el grupo de Ad-hDCT + MG1-GFP, figura 3). De manera similar, se midieron respuestas de células T CD4⁺ específicas de DCT en animales reforzados con MG1-hDCT al tiempo que raramente se detectaron en ratones sensibilizados solamente (% medio de células T IFN- γ ⁺ CD4⁺ = 0,25% \pm 0,06 en el grupo de Ad-hDCT + MG1-hDCT frente a <0,05% en los grupos de Ad-hDCT y Ad-hDCT + MG1-GFP, figura 3).

Observando los desenlaces de tratamiento, la inmunización con Ad-hDCT permitió una prolongación de 10 días de la mediana de supervivencia en comparación con ratones no tratados: 31 días para el tratamiento con Ad-hDCT frente a 20,5 días para grupo de Ad-vacío (figura 4). El tratamiento con Ad-hDCT seguido por tratamiento oncolítico con MG1 Maraba-GFP no mejoró la supervivencia (27,5 días de mediana de supervivencia para el grupo de AdhDCT + MG1-GFP, figura 4). Sin embargo, el refuerzo de la inmunidad antitumoral con la vacuna Maraba MG1-DCT mejoró drásticamente los desenlaces de tumor con una prolongación de 20 días de la mediana de supervivencia en comparación con animales sensibilizados solamente con Ad-hDCT (51 días para el grupo de Ad-hDCT + MG1-hDCT, figura 4). De manera más importante, el tratamiento de refuerzo con MG1-hDCT oncolítico dio como resultado una supervivencia a largo plazo del 23,3% (figura 4).

Con el fin de caracterizar la contribución respectiva de respuestas de células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas de tumor en la eficacia terapéutica, cada compartimento de células T se agotó selectivamente (datos no mostrados). El agotamiento de la población de células T CD8⁺ en el momento del refuerzo anuló el beneficio terapéutico de la administración de MG1-hDCT. Por el contrario, el agotamiento de células T CD4⁺ no pareció afectar significativamente a la eficacia terapéutica indicando que el refuerzo inmunitario con Maraba de células T CD8⁺ es independiente de CD4⁺. Aunque se admite el papel fundamental de células T CD8⁺ en el control del crecimiento tumoral, estos resultados muestran que el refuerzo de células T CD8⁺ específicas de tumor con vacuna Maraba es una forma potente de mejorar la terapia contra el cáncer.

Finalmente, la eficacia de la estrategia de sensibilización-refuerzo que implica la vacuna Maraba también se evaluó en un modelo B16-F10 intracraneal muy exigente de cáncer de cerebro de melanoma metastásico. La inmunoterapia mediada por Ad-hDCT mejoró significativamente la supervivencia de ratones que portan un cerebro con melanoma con una mediana prolongada desde 15 días para controles de Ad-vacío hasta 25,5 días para el grupo de Ad-hDCT (figura 5). Tal como se notificó anteriormente, tal eficacia terapéutica demuestra la capacidad de células T efectoras específicas de tumor generadas para atravesar la barrera hematoencefálica e infiltrar el lecho del tumor (Bridle BW. *et al.*, (2010) *Mol Ther* 184:4269-4275). La administración adicional de un refuerzo oncolítico de Maraba MG1-hDCT además mejoró los desenlaces de tumor con una mediana de supervivencia que alcanza 42 días junto con curas observadas en el 21,4% de los animales tratados (grupo de Ad-hDCT + MG1-hDCT, figura 5).

Ejemplo 3: Insuficiencia de la estrategia de vacuna para inducir una respuesta de células T anti-mPLAC1:

Aunque Maraba MG1 y VSV eran capaces de actuar como vectores de refuerzo usando hDCT como antígeno asociado a tumor, no todos los antígenos asociados a tumor pueden utilizarse en una estrategia de vacuna de sensibilización-refuerzo heterólogo. Los autores de la presente divulgación sometieron a prueba una estrategia de vacuna de sensibilización-refuerzo heterólogo utilizando huAd5-mPLAC1 como vector de sensibilización y VSV-mPLAC1 como vector de refuerzo.

PLAC1 es un antígeno asociado a tumor que se describió recientemente expresado en la placenta pero se ha notificado también en varias líneas de células tumorales y en tumores de pacientes con cáncer de mama, pulmón, hígado, gástrico y colorrectal (Silva, WA *et al.*, (2007) *Cancer Immun* 7:18).

Ad-mPLAC1 es un adenovirus de replicación defectuosa (deleción de E1/E3) basado en el serotipo humano 5 (Lane C. *et al.*, (2004) *Cancer Research* 64:1509-1514; Ng P. *et al.*, (2001) *Mol Ther* 3:809-815). El vector de adenovirus de replicación defectuosa se diseñó por ingeniería genética para expresar el transgén mPLAC1, que codifica para el antígeno murino de longitud completa PLAC1 (específica de placenta 1), el vector de adenovirus resultante se denomina "Ad-mPLAC1" o "huAd5-mPLAC1".

El virus VSV se diseñó por ingeniería genética para expresar la forma humana transgén de antígeno asociado a

melanoma mPLAC1. El vector de virus VSV resultante se denomina "VSV-mPLAC1". El VSV recombinante se generó por inserción del transgén entre los genes virales G y L. El VSV-mPLAC1 se deriva de la cepa de Indiana de tipo natural del VSV (Bridle BW. *et al.* (2009) 17:1814-1821; Lawson ND. *et al.*, (1995) Proc Natl Acad Sci USA 92:4477-4481).

Se sensibilizaron ratones C57Bl/6 con Ad-mPLAC1 (inyección i.m. de 2×10^9 UFP) y después se reforzaron con una única dosis i.v. de VSV-mPLAC1 (2×10^9 UFP) 14 días después. Se midieron respuestas de células T aislando esplenocitos y estimulándolos con péptidos de 15 meros individuales a partir de una biblioteca de péptidos de PLAC1 solapantes durante un total de 6 horas con Golgiplug añadido 1 hora dentro de la estimulación. Después de la estimulación, los esplenocitos se tiñeron para detectar CD4, CD8 e IFN γ y se analizaron en FACSCanto y FlowJo. Se detectaron células T que responden tras la tinción de citocinas intracelulares (ICS) para IFN- γ por citometría de flujo. Ninguno de los péptidos de mPLAC1 fueron capaces de estimular la producción de IFN- γ en células T o bien CD8 o bien CD4.

Ejemplo 4: Construcción de vectores de vacuna oncolítica con MAGEA3 o una variante de la misma:

Ad-MAGEA3 es un adenovirus de replicación defectuosa (deleción de E1/E3) basado en el serotipo humano 5 (Lane C. *et al.*, (2004) Cancer Research 64:1509-1514; Ng P. *et al.*, (2001) Mol Ther 3:809-815) que contiene el gen MAGEA3 humano de longitud completa. Maraba MG1-hMAGEA3 se ha desarrollado y contiene el gen MAGEA3 humano de longitud completa con codones optimizados insertado entre los genes virales G y L del mutante doble MG1 del virus Maraba (Brun J. *et al.*, (2010) Mol Ther 18:1440-1449). Se optimizaron los codones de la secuencia de MAGEA3 (ID de gen del NCBI: 4102 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4102>) para expresión en células de mamíferos y después se sintetizó con una etiqueta FLAG en el extremo 3' y con sitios de restricción MluI en ambos extremos 3' y 5'. Esta secuencia se ligó en el vector lanzadera pMRB-MG1/pNF en su sitio MluI (entre los genes G y L) que contiene parte del genoma de Maraba-MG1 desde el principio del gen G hasta el final de L, flanqueado por sitios KpnI y NheI, respectivamente. La región completa desde KpnI a NheI, que contiene ahora MAGEA3 Flag entre G y L, se retiró después del pMRB-MG1/pNF y se ligó de nuevo en el plásmido genómico pMRB-MG1 utilizando los sitios KpnI y NheI. Entonces se rescató Maraba-MG1-MAGEA3 Flag y se purificó en placa. Esto se ilustra en la figura 6.

Una proteína MAGEA3 humana de longitud completa expresada por el adenovirus puede incluir la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. El adenovirus puede incluir una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2. Alternativamente, la secuencia de aminoácidos puede codificarse por un transgén con codones optimizados que incluye la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3. Por consiguiente, el adenovirus puede incluir la secuencia de nucleótidos de codones optimizados de SEQ ID NO: 3.

El virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2. Alternativamente, la secuencia de aminoácidos puede codificarse por un transgén con codones optimizados que incluye la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3. Por consiguiente, el virus Maraba MG1 puede incluir el complemento inverso y la versión de ARN de la secuencia de nucleótido de codones optimizados de SEQ ID NO: 3.

Una variante de MAGEA3 es una proteína que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. Esta secuencia de aminoácidos puede codificarse por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5. El adenovirus puede incluir una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5. El virus Maraba MG1 puede incluir un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5.

Un virus de ARN de sentido negativo, tal como un virus Maraba, que expresa la proteína de SEQ ID NO: 4 puede incluir un polinucleótido de ARN que incluye una secuencia que es un complemento inverso y una versión de ARN de SEQ ID NO: 6.

Ejemplo 5: Respuesta inmunitaria de la vacuna MG1-MAGEA3 en primates sanos:

Se utilizaron monos cynomolgus sanos en un estudio diseñado para recoger datos de toxicidad e inmunogenicidad para desarrollar la vacuna oncolítica MG1-MAGEA3 potencial para su uso en humanos. El uso de los monos cynomolgus maximiza la probabilidad de identificar respuestas que son cuantitativa y cualitativamente similares a aquellas esperadas en humanos. Antes de empezar el estudio los primates se aclimataron durante 4-6 semanas desde el momento de la llegada del animal hasta el momento de cirugía de implantación de vías de acceso vascular. Tras un mínimo de 2-3 semanas después de la cirugía, se vacunaron animales con un vector de sensibilización Ad-MAGEA3 de adenovirus no replicante, inyectado en cada pata, 0,5 ml por dosis que totalizan 1×10^{10} ufp por inyección i.m. lenta. Para el estudio de sensibilización-refuerzo con Ad-MAGEA3/MG1-MAGEA3, la sensibilización con Ad-MAGEA3 se produjo en o bien 2 semanas (14 días) o bien en 4 semanas (28 días) antes del refuerzo con MG1-MAGEA3. Por tanto, la administración de Ad-MAGEA3 se produce el día 14 o el día 28 y el refuerzo con MG1-MAGEA3 los días 0 y 3. El fundamento del nivel de dosificación de Ad-MAGEA3 proviene de la bibliografía, y de experimentos anteriores que demuestran que una dosis de 1×10^{10} ufp en macacos (y humanos) es una dosis segura sin toxicidades observadas (Bett *et al.* Vaccine, 2010). Para animales en el grupo reforzado en la semana 2, se inyectó virus MG1-MAGEA3 por vía i.v. o bien en una dosis baja de 1×10^{10} o bien en una dosis alta de 1×10^{11} en los días 0 y 3 del experimento (14

y 17 días tras Ad-MAGEA3). Para animales en el grupo reforzado en la semana 4, se inyectó virus MG1-MAGEA3 por vía i.v. o bien en una dosis baja de 1×10^{10} o bien en una dosis alta de 1×10^{11} en días 0 y 3 del experimento, (28 y 31 días tras el Ad-MAGEA3). Se infundió virus de refuerzo en 30 ml de solución salina tamponada estéril (pH 7,5) a lo largo de 30 minutos a través de la vía de acceso vascular. El fundamento para el nivel de dosificación bajo de MG1-MAGEA3 proviene de estudios preclínicos que demuestran que la dosis tolerable máxima murina es de 1×10^9 . El aumento a escala del área de superficie corporal relativa a macacos equivale a un total de $3,5 \times 10^{10}$ ufp. El fundamento para el nivel de dosificación alta de MG1-MAGEA3 proviene del estudio toxicológico piloto de primates no humanos (NHP), donde no se observó toxicidad en un nivel de dosis de 2×10^{11} ufp. Los animales en el estudio de sensibilización-refuerzo se sacrificaron o bien pronto (día 14) o bien tarde (día 84). Para el estudio de sensibilización-refuerzo de Ad-MAGEA3/MG1-MAGEA3, se tomaron muestras de sangre de todos los animales en 5 puntos de tiempo distintos. Para animales en la cohorte de sensibilización-refuerzo heterólogo en la semana 2, se recogieron muestras de sangre antes de cualquier vacunación y en un día anterior al día 14 (valores de referencia) y en los días 5, 13 y 84 del experimento. Para animales en la cohorte de sensibilización-refuerzo heterólogo en la semana 4, se recogieron muestras de sangre antes de cualquier vacunación y en un día anterior al día 28 (valores de referencia), y en los días 5, 13 y 84 del experimento.

Para evaluar respuestas inmunitarias en los primates de la vacunación de sensibilización-refuerzo heterólogo con Ad-MAGEA3/MG1-MAGEA3, se incubaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) durante 4 horas (las últimas 3 horas en presencia de brefeldina A) con una reserva de 10 péptidos hMAGE-A3 para la (re)estimulación de células T (o se deja sin estimular para la evaluación del fondo). Los péptidos eran de una biblioteca de péptidos solapantes que cubren el antígeno hMAGE-A3 completo desde los extremos N a C terminales en 87 péptidos (15 meros cada uno). Tras la estimulación, se tiñeron células T con anticuerpos fluorescentes anti-CD8 y anti-CD4 durante 25 minutos. Tras esta tinción de superficie, se permeabilizaron y fijaron las células con BD Cytotfix/Cytoperm durante 20 minutos. Después, se detectaron células T específicas de hMAGE-A3 observando la expresión de citocinas mediante tinción intracelular con anticuerpos anti-IFN γ y anti-TNF α fluorescentes durante 25 minutos. Se realizó el análisis celular en citómetro de flujo BD Canto.

La figura 7 muestra las respuestas inmunitarias de células T CD8⁺ promedio de monos a los que se les administró una dosis alta y baja de MG1-MAGEA3 como vector de refuerzo tras una sensibilización con Ad-MAGEA3. En animales con MG1-MAGEA3 a dosis baja hay un aumento significativo en la respuesta de células T CD8⁺ 5 días después del refuerzo, que disminuye con el tiempo mientras que en los animales con MG1-MAGEA3 a dosis alta hay un aumento similar significativo en la respuesta de células T CD8⁺ 5 días después del refuerzo, que se mantienen en un nivel más alto a lo largo del tiempo. La figura 8 muestra que todos los animales en el estudio mostraron un aumento significativo en la respuesta de células T CD8⁺ 5 días después del refuerzo con MG1-MAGEA3 independientemente de la dosis alta o baja. Estas respuestas de células T pico en primates demuestra que en una población no consanguínea la estrategia de vacuna oncolítica de sensibilización-refuerzo da respuestas inmunitarias comparables a modelos de animales en donde pueden injertarse tumores y se alcanza una prolongación drástica de la supervivencia.

En la descripción anterior, para propósitos de explicación, numerosos detalles se exponen con el fin de proporcionar un entendimiento completo de los ejemplos. Los ejemplos descritos anteriormente están previstos a modo de ejemplo únicamente.

Apéndice A- Secuencias de nucleótidos y proteínas

Secuencia de proteína de MAGEA3 de longitud completa, tipo natural, humana (SEQ ID NO: 1):

MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSSTLVEVTLGEVPAESPDP
 PPQSPQGASSLPTTMNYPLWSQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQAALSRKVAELVHFL
 LKYRAREPVTKAEMLGSVVGNWQYFFPVIFSKASSSLQLVFGIELMEVDPIGHLYIFATCLGL
 SYDGLLGDNQIMPKAGLLIIVLAIAREGDCAPEEKIWEELSVLEVFEGREDSILGDPKLLTQ
 HFVQENYLEYRQVPGSDPACYEFLWGPRALVETSYVKVLHMHMVKISGGPHISYPPLHEWV
 LREGEE*

Secuencia de ADN que codifica para MAGEA3 de longitud completa, tipo natural, humana (SEQ ID NO: 2):

ATGCCTCTTGAGCAGAGGAGTCAGCACTGCAAGCCTGAAGAAGGCCTTGAGGCCCGAG
 GAGAGGCCCTGGGCCTGGTGGGTGCGCAGGCTCCTGCTACTGAGGAGCAGGAGGCTG
 CCTCCTCCTCTTCTACTCTAGTTGAAGTCACCCTGGGGGAGGTGCCTGCTGCCGAGTCA
 CCAGATCCTCCCCAGAGTCCTCAGGGAGCCTCCAGCCTCCCCACTACCATGAACTACC
 CTCTCTGGAGCCAATCCTATGAGGACTCCAGCAACCAAGAAGAGGAGGGGCCAAGCAC
 CTTCCCTGACCTGGAGTCCGAGTTCCAAGCAGCACTCAGTAGGAAGGTGGCCGAGTTG
 GTTCATTTTCTGCTCCTCAAGTATCGAGCCAGGGAGCCGGTCACAAAGGCAGAAATGCT
 GGGGAGTGTCGTCGAAATTGGCAGTATTTCTTTCTGTGATCTTCAGCAAAGCTTCCA
 GTTCCTTGCAGCTGGTCTTTGGCATCGAGCTGATGGAAGTGGACCCCATCGGCCACTT
 GTACATCTTTGCCACCTGCCTGGGCCTCTCCTACGATGGCCTGCTGGGTGACAATCAGA
 TCATGCCCAAGGCAGGCCTCCTGATAATCGTCCTGGCCATAATCGCAAGAGAGGGCGA
 CTGTGCCCTGAGGAGAAAATCTGGGAGGAGCTGAGTGTGTTAGAGGTGTTTGAGGGG
 AGGGAAGACAGTATCTTGGGGGATCCCAAGAAGCTGCTCACCCAACATTTCTGTCAGG
 AAACTACCTGGAGTACCGGCAGGTCCCCGGCAGTGATCCTGCATGTTATGAATTCCTG
 TGGGGTCCAAGGGCCCTCGTTGAAACCAGCTATGTGAAAGTCCTGCACCATATGGTAAA
 GATCAGTGGAGGACCTCACATTTCTACCCACCCCTGCATGAGTGGGTTTTGAGAGAG
 GGGGAAGAGTGA

Secuencia de ADN con codones optimizados que codifica para proteína MAGEA3 de longitud completa, tipo natural, humana (SEQ ID NO: 3):

5

ATGCCCCTGGAGCAGCGGTCTCAGCATTGCAAGCCAGAGGAGGGCCTCGAGGCGAGG
 GGCGAGGCCCTCGGCTTGGTGGGGGCGCAGGCTCCTGCAACCGAGGAGCAAGAGGC
 CGCATCCAGTTCCTCTACCCTGGTTGAGGTGACCTTGGGTGAGGTGCCCGCCGCGGAG
 AGCCCCGACCCGCCTCAAAGCCCCAGGGTGCCAGCTCCCTGCCACAACAATGAACT
 ACCCACTCTGGAGTCAGTCTTACGAGGACAGTAGTAACCAAGAGGAGGAGGGACCCCTC
 CACATTCCCAGACCTGGAGTCTGAATCCAGGCAGCATTGTCTAGAAAAGTGGCCGAAT
 TGGTGCACTTCTGCTGCTGAAGTATCGCGCCCGCAGCCAGTCACAAAAGCTGAAAT
 GCTGGGTTCTGTGCTGGGAAATTGGCAGTACTTCTTCCCCGTGATCTTCAGTAAAGCGT
 CCAGCTCCTTGCAGCTGGTCTTTGGTATCGAGCTGATGGAGGTGGATCCCATCGGCCA
 TCTGTATATCTTTGCCACATGCCTGGGCCTGAGCTACGATGGCCTGCTGGGCGACAAC
 CAGATCATGCCAAAAGCTGGCCTGCTGATCATCGTTCTGGCTATCATCGCTAGAGAAGG
 AGATTGCGCCCCTGAAGAAAAGATCTGGGAGGAACTGAGCGTCCTGGAAGTCTTTGAG
 GGTGCTGAAGACAGCATTCTCGGGGATCCCAAGAAGCTGCTGACCCAGCACTTCGTGC
 AGGAGAACTATCTGGAGTACCGCCAGGTTCCCGGCAGCGACCCCGCTTGCTACGAGTT
 CCTGTGGGGCCCCAGGGCCCTGGTCGAGACATCCTACGTGAAGGTCTGCACCATATG
 GTTAAAATCAGCGGCGGCCCCCATATCTTATCCGCCGCTCCACGAGTGGGTGCTCC
 GGGAGGGAGAGGAG

Secuencia de proteína de una variante de MAGEA3 de longitud completa, tipo natural, humana (SEQ ID NO: 4):

MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSSTLVEVTLGEVPAESP
 PPQSPQGASSLPTTMNYPLWSQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQAALSRKVAELVHFL
 LKYRAREPVTKAEMLGSVVGNWQYFFPVIFSKASSSLQLVFGIELMEVDPIGHLIYFATCLGL
 SYDGLLGDNQIMPKAGLLIIVLAIAREGDCAPEEKIWEELSVLEVFEGREDSILGDPKLLTQ
 HFVQENYLEYRQVPGSDPACYEFLWGPRALVETSYVKVLHMHMVKISGGPHISYPPLHEWVL
 REGEDYKDDDDK*

5 Secuencia de ADN que codifica para una variante de MAGEA3 de longitud completa, tipo natural, humana (SEQ ID NO: 5):

ATGCCCTGGAACAGCGGAGCCAGCACTGCAAGCCCGAGGAAGGCCTGGAAGCCAGA
 GGCGAAGCCCTGGGACTGGTGGGAGCCCAGGCCCTGCCACAGAAGAAGCAGGAAGCC
 GCCAGCAGCAGCTCCACCCTGGTGGAAAGTGACCCTGGGCGAAGTGCTGCCGCCGAG
 AGCCCTGATCCCCCTCAGTCTCCTCAGGGCGCCAGCAGCCTGCCACCACCATGAACT
 ACCCCCTGTGGTCCCAGAGCTACGAGGACAGCAGCAACCAGGAAGAGGAAGGCCCCA
 GCACCTTCCCCGACCTGGAAAGCGAGTTCCAGGCCGCCCTGAGCCGGAAGGTGGCAG
 AGCTGGTGCCTTCTGCTGCTGAAGTACAGAGCCCGCAGCCCGTGACCAAGGCCGA
 GATGCTGGGCAGCGTGGTGGGAAACTGGCAGTACTTCTTCCCCGTGATCTTCTCCAAG
 GCCAGCAGCTCCCTGCAGCTGGTGTTCGGCATCGAGCTGATGGAAGTGGACCCCATCG
 GCCACCTGTACATCTTCGCCACCTGTCTGGGCCTGAGCTACGACGGCCTGCTGGGCGA
 CAACCAGATCATGCCAAGGCCGGCCTGCTGATCATCGTGCTGGCCATCATTGCCCGC
 GAGGGCGACTGCGCCCCTGAGGAAAAGATCTGGGAGGAACTGAGCGTGCTGGAAGTG
 TTCGAGGGCAGAGAGGACAGCATCCTGGGCGACCCCAAGAAGCTGCTGACCCAGCAC
 TTCGTGCAGGAAAACCTGGAATACCGCCAGGTGCCCGCAGCGACCCCGCCTGTT
 ACGAGTTCCTGTGGGGCCCCAGGGCTCTGGTGGAAACCAGCTACGTGAAGGTGCTGCA
 CCACATGGTGAATCAGCGGCGGACCCACATCAGCTACCCCCACTGCACGAGTGG
 GTGCTGAGAGAGGGCGAAGAGGACTACAAGGACGACGACGACAAATGA

10 Lista de secuencias

<110> Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute Inc. Ottawa Hospital Research Institute McMaster University

15 <120> Composición de vacuna

<130> PAT 7361W-90

20 <150> Documento US 61/767.776
 <151> 21-02-2013

<160> 25

25 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 <211> 314

ES 2 741 147 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

5

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

ES 2 741 147 T3

Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
 165 170 175

Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp
 180 185 190

Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile
 195 200 205

Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu
 210 215 220

Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly
 225 230 235 240

Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu
 245 250 255

Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
 260 265 270

Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
 275 280 285

His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu
 290 295 300

His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu
 305 310

<210> 2
 <211> 945
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

atgcctcttg agcagaggag tcagcactgc aagcctgaag aaggccttga ggcccgagga 60
 gaggccctgg gcctggtggg tgcgcaggct cctgctactg aggagcagga ggctgcctcc 120
 tcctcttcta ctctagttga agtcaccctg ggggaggtgc ctgctgccga gtcaccagat 180
 cctccccaga gtcctcaggg agcctccagc ctccccacta ccatgaacta ccctctctgg 240
 agccaatcct atgaggactc cagcaaccaa gaagaggagg ggccaagcac cttccctgac 300
 ctggagtccg agttccaagc agcactcagt aggaaggtgg ccgagttggt tcattttctg 360
 ctctcaagt atcgagccag ggagccggtc acaaaggcag aaatgctggg gagtgtcgtc 420
 ggaaattggc agtatttctt tcctgtgatc ttcagcaaag cttccagttc cttgcagctg 480

10

ES 2 741 147 T3

gtctttggca tcgagctgat ggaagtggac cccatcggcc acttgtacat ctttgccacc 540
 tgcctgggccc tctcctacga tggcctgctg ggtgacaatc agatcatgcc caaggcaggc 600
 ctctgataa tcgtcctggc cataatcgca agagagggcg actgtgcccc tgaggagaaa 660
 atctgggagg agctgagtgt gttagaggtg tttgagggga ggaagacag tatcttgggg 720
 gatcccaaga agctgctcac ccaacatttc gtgcaggaaa actacctgga gtaccggcag 780
 gtccccggca gtgatcctgc atgttatgaa ttctgtggg gtccaagggc cctcgttgaa 840
 accagctatg tgaagtcct gcacccatag gtaaagatca gtggaggacc tcacatttcc 900
 taccacccc tgcattgagt ggttttgaga gagggggaag agtga 945

<210> 3
 <211> 942
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 3

atgccctgg agcagcggtc tcagcattgc aagccagagg agggcctcga ggcgaggggc 60
 gaggccctcg gcttgggtggg ggcgcaggct cctgcaaccg aggagcaaga ggccgcatcc 120
 agttcctcta ccctggttga ggtgaccttg ggtgaggtgc ccgccgcca gagccccgac 180
 ccgcctcaa gccccaggg tgcagctcc ctgcccaca caatgaacta cccactctgg 240
 agtcagtctt acgaggacag tagtaaccaa gaggaggagg gaccctccac attcccagac 300
 ctggagtctg aattccaggg agcattgtct agaaaagtgg ccgaattggt gcacttctctg 360
 ctgctgaagt atcgcgcccg cgagccagtc aaaaagctg aatgctggg ttctgtcgtg 420
 ggaaattggc agtacttctt ccccgatgc ttcagtaaag cgtccagctc cttgcagctg 480
 gtctttggta tcgagctgat ggaggtggat cccatcggcc atctgtatat ctttgccaca 540
 tgcctgggccc tgagctacga tggcctgctg ggcgacaacc agatcatgcc aaaagctggc 600
 ctgctgatca tcgttctggc tatcatcgt agagaaggag attgcccc tgaagaaaag 660
 atctgggagg aactgagcgt cctggaagtc tttgagggtc gtgaagacag cattctcggg 720
 gatcccaaga agctgctgac ccagcacttc gtgcaggaga actatctgga gtaccgccag 780
 gttcccggca gcgaccccg ttgctacgag ttctgtggg gccccagggc cctggctcag 840
 acatcctacg tgaagtcct gcacccatag gtaaaatca gcggcgcccc ccatatctct 900
 tatccgccgc tccacgagt ggtgctccgg gagggagagg ag 942

10

<210> 4
 <211> 322
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Organismo desconocido

ES 2 741 147 T3

<400> 4

Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu
1 5 10 15

Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala
20 25 30

Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val
35 40 45

Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser
50 55 60

Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp
65 70 75 80

Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser
85 90 95

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

Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu
115 120 125

Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln
130 135 140

Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu
145 150 155 160

Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
165 170 175

Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp
180 185 190

Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile
195 200 205

Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu
210 215 220

Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly
225 230 235 240

ES 2 741 147 T3

Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu
 245 250 255

Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
 260 265 270

Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
 275 280 285

His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu
 290 295 300

His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
 305 310 315 320

Asp Lys

<210> 5
 <211> 969
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Organismo desconocido

10 <400> 5

atgccctgg aacagcggag ccagcactgc aagcccgagg aaggcctgga agccagaggc 60
 gaagccctgg gactggtggg agcccaggcc cctgccacag aagaacagga agccgcccagc 120
 agcagctcca ccctggtgga agtgaccctg ggcgaagtgc ctgccgccga gagccctgat 180
 ccccctcagt ctccctcaggg cgccagcagc ctgcccacca ccatgaacta ccccctgtgg 240
 tcccagagct acgaggacag cagcaaccag gaagaggaag gccccagcac cttccccgac 300
 ctggaaagcg agttccaggc cggcctgagc cggaaggtgg cagagctggt gacttcctg 360
 ctgctgaagt acagagcccg cgagcccgtg accaaggccg agatgctggg cagcgtggtg 420
 ggaaactggc agtacttctt ccccgtgatc ttctccaagg ccagcagctc cctgcagctg 480
 gtgttcggca tcgagctgat ggaagtggac cccatcggcc acctgtacat cttcgccacc 540
 tgtctgggccc tgagctacga cggcctgctg ggcgacaacc agatcatgcc caaggccggc 600
 ctgctgatca tcgtgctggc catcattgcc cgcgagggcg actgcgcccc tgaggaaaag 660
 atctgggagg aactgagcgt gctggaagtg ttcgagggca gagaggacag catcctgggc 720
 gacccaaga agctgctgac ccagcacttc gtgcaggaaa actacctgga ataccgccag 780
 gtgcccgga gcgacccgc ctgttacgag ttctgtggtg gcccagggc tctggtggaa 840
 accagctacg tgaaggtgct gcaccacatg gtgaaaatca gcggcggacc ccacatcagc 900

ES 2 741 147 T3

tacccccac tgcacgagtg ggtgctgaga gagggcgaag aggactacaa ggacgacgac 960

gacaaatga 969

<210> 6

<211> 14297

5 <212> ADN

<213> virus Maraba

<400> 6

aagcttgata tcattcagga cgagcctcag actccagcgt aactggactg caatcaactc 60

actggctcac cttcacgggt gggcctttct tccgtagaaa atcaaaggat cttcttgaga 120

tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcgggt 180

ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aggtaactgg cttcagcaga 240

gcgagatac caaatactgt tcttctagt tagccgtagt taggccacca cttcaagaac 300

tctgtagcac cgcctacata cctcgtctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt 360

ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag 420

cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc 480

gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag 540

gcgacaggt atccggtaag cggcagggc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca 600

gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcat 660

cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcg agcctatgga aaaacgccag caacgcagaa 720

aggcccacc gaaggtgagc caggtgatta catttgggcc ctcatcagag gttttcaccg 780

tcatcaccga aacgcgcgag gcagctgcgg taaagctcat cagcgtggtc gtgaagcgat 840

tcacagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc agctcgttga gtttctccag aagcgttaat 900

gtctggcttc tgataaagcg ggccatgtta agggcggttt tttcctgttt ggtcatttag 960

aaaaactcat cgagcatcaa gtgaaactgc aatttattca tatcaggatt atcaatacca 1020

tatttttgaa aaagccgttt ctgtaatgaa ggagaaaact caccgaggca gttccatagg 1080

atggcaagat cctggtatcg gtctgcgatt ccgactcgtc caacatcaat acaacctatt 1140

aatttcccct cgtcaaaaat aaggttatca agtgagaaat caccatgagt gacgactgaa 1200

tccggtgaga atggcaaaaag cttatgcatt tctttccaga cttgttcaac aggccagcca 1260

ttacgctcgt catcaaaatc actcgcacca accaaaccgt tattcattcg tgattgcgcc 1320

tgagcgagac gaaatacgcg atcgcggtta aaaggacaat tacaacacag aatcgaatgc 1380

aaccggcgca ggaacactgc cagcgcacat acaatatttt cacctgaatc aggatattct 1440

tctaatacct ggaatgctgt tttccctggg atcgcagtg tgagtaacca tgcatcatca 1500

10 ggagtacgga taaaatgctt gatggctcga agaggcataa attccgtcag ccagtttagc 1560

ES 2 741 147 T3

ctgaccatct	catctgtaac	atcattggca	acgctacctt	tgccatgttt	cagaaacaac	1620	
tctggcgc	at	at	at	at	at	1680	
tcgcgagccc	at	at	at	at	at	1740	
gagcaagacg	tttcccgttg	aatatggctc	at	at	at	1800	
gataactcaa	aaaatacgcc	cggtagtgat	cttatttcat	tatggtgaaa	gttggaaacct	1860	
cttacgtgcc	gatcaagtca	aaagcctccg	gtcggaggct	tttgactttc	tgctatggag	1920	
gtcaggtatg	at	at	at	at	at	1980	
tcactatagg	gacgaagaca	aacaaacct	tgatagaatt	aagaggctca	tgaaaatcct	2040	
taacagcg	caaaatgtct	gttacagtca	agagagtc	tgatgattca	ctcatcacc	2100	
ccaaattgcc	tg	gac	ag	tg	aaaaagtccc	2160	
gtgatattcc	ggtgtacata	aacacgacca	aaagtttg	tgatttg	ggctatg	2220	
atcaaggcct	aaagtcaggc	aacatctcta	taattcatgt	caacagttat	ctgtatgcag	2280	
cattaaaaga	gatcagagga	aaattggaca	gagattggat	cacctttggt	atccaaatcg	2340	
gaaaaacagg	agatagcgtg	gggatattcg	at	cct	ctagatgg	2400	
ttttaccaga	tgggggtgtct	gatgctactc	gaactagctc	agacgatgca	tggcttccac	2460	
tgatctatt	ggggttatac	agagttgg	gaacacagat	gccagaatac	aggaagaagc	2520	
tgatggatgg	tctgattaat	caatgtaaga	tgatcaatga	gcagtttgaa	ccactg	2580	
cagaaggaag	agatgtcttt	gatgtctggg	gaaatgacag	caattacaca	aagattgtgg	2640	
ccgctgtaga	tatgttcttc	catatgttca	aaaagcatga	gaaggcctct	ttcaggtatg	2700	
gcacaatagt	gtcaagattt	aaggattgtg	cagcattggc	tacatttgg	catctgtgta	2760	
agatcactgg	tatgtccact	gaagatgtga	caacttggat	tctaaacagg	gaggtggctg	2820	
atgagatgg	tcaaatgatg	taccaggac	aggagataga	taaggctgat	tcttacatgc	2880	
cttatcta	cgacttaggt	ctgtcctcaa	aatctccata	ttcatcagtt	aaaaatccag	2940	
ctttccattt	ttgggg	caa	ttgaccgcat	tg	atcaaccaga	gccagaaatg	3000
cacgtcagcc	ggatgacatc	gagtatacat	ccctgaccac	tgctgggctg	ttgtatgcat	3060	
atgccg	ttcgtctgca	gacctggctc	aacaattcta	cg	aacaag	3120	
tgccagaaac	tggagatgga	ggattaacca	ccaatgcacc	gccacaagg	cgagatgtgg	3180	
tcgagtggct	tagttg	gaagatcaaa	acagaaaacc	taccccagac	atgctcatgt	3240	
atgctaagag	agctgtcagt	gctttacaag	gattgaggga	gaagacgatt	ggcaagtacg	3300	
ccaagtcaga	g	tttgacaaa	tgacaactca	ctcaccat	gtattactac	ctttgcttca	3360
tatgaaaaaa	actaacagcg	atcatggatc	agctatcaaa	ggtcaaggaa	ttccttaaga	3420	

ES 2 741 147 T3

cttacgcgca gttggatcaa gcagtacaag agatggatga cattgagtct cagagagagg 3480
 aaaagactaa ttttgatttg tttcaggaag aaggattgga gattaaggag aagccttcct 3540
 attatcgggc agatgaagaa gagattgatt cagatgaaga cagcgtggat gatgcacaag 3600
 acttagggat acgtacatca acaagtccca tcgaggggta tgtggatgag gagcaggatg 3660
 attatgagga tgaggaagtg aacgtggtgt ttacatcgga ctggaaacag cctgagctgg 3720
 aatccgacgg ggatgggaaa actctccgat tgacgatacc agatggattg actggggagc 3780
 agaagtcgca atggcttgcc acgattaagg cagttgttca gagtgctaaa tattggaaca 3840
 tctcagaatg ttcatttgag agttatgagc aaggggtttt gattagagag agacaaatga 3900
 ctctgatgt ctacaaagtc actcctgttt taaatgctcc accggttcaa atgacagcta 3960
 atcaagatgt ttggtctctc agcagcactc catttacatt tttgcccaag aaacaagggtg 4020
 tgactccatt gaccatgtcc ttagaagaac tcttcaacac ccgaggtgaa ttcatatctc 4080
 tgggaggaaa cgggaaaatg agtcaccggg aggccatcat tctagggttg agacacaaga 4140
 agctctataa tcaagccaga ctaaagtata acttagcttg aatatgaaaa aactaacag 4200
 atatcaaaag atatctctaa ctcagtccat tgtgttcagt tcaatcatga gctctctcaa 4260
 gaaaattttg ggtattaaag ggaaagggaa gaaatctaag aaattaggta tggtccccc 4320
 accctatgaa gaagagactc caatggaata ttctccaagt gcaccttatg ataagtcatt 4380
 gtttgagtc gaagatatgg atttccatga tcaacgtcaa ctccgatatg agaaatttca 4440
 cttctcattg aagatgactg tgagatcaaa caaaccattt cgaaattatg atgacgttgc 4500
 agcagcggtg tccaattggg atcatatgta catcggcatg gcaggaaaac gtcccttttta 4560
 taagatatta gcattcatgg gttctactct attgaaggct acaccagccg tctgggctga 4620
 ccaaggacag ccagaatatc atgctcactg tgagggacga gcttacttgc cgcacgggtt 4680
 agggccgacc cctccgatgt tgaatgtccc tgaacatttt cgccgtccat ttaacatcgg 4740
 attattcaga gggacaatcg acataaccct ggtacttttc gatgatgaat ctgtagattc 4800
 tgccccggtc atatgggatc attttaatgc atccagattg agcagcttca gagaaaaggc 4860
 tttgttgttt ggtttgattc tagaaaagaa agccaactggg aattgggtat tggactctat 4920
 tagtcatttc aagtaattat cacaagtgtt gaggtgatgg gcagactatg aaaaaaacta 4980
 acagggttca aacactcttg atcgaggtac ccagttatat ttgttacaac aatgttgaga 5040
 ctttttctct tttgtttctt ggccttagga gcccaactcca aatttactat agtattccct 5100
 catcatcaaa aaggggaattg gaagaatgtg ccttccacat atcattattg cccttctagt 5160
 tctgaccaga attggcataa tgatttgact ggagttagtc ttcattgtgaa aattcccaaa 5220
 agtcacaaaag ctatacaagc agatggctgg atgtgccacg ctgctaaatg ggtgactact 5280
 tgtgacttca gatggtacgg acccaaatac atcacgcatt ccatacactc tatgtcacc 5340

ES 2 741 147 T3

accctagaac agtgcaagac cagtattgag cagacaaagc aaggagtttg gattaatcca 5400
 ggctttcccc ctcaaagctg cggatatgct acagtgacgg atgcagaggt ggttgttgta 5460
 caagcaacac ctcatcatgt gttggttgat gagtacacag gagaatggat tgactcacia 5520
 ttggtggggg gcaaatgttc caaggagggt tgtcaaacgg ttcacaactc gaccgtgtgg 5580
 catgctgatt acaagattac agggctgtgc gagtcaaatc tggcatcagt ggatatcacc 5640
 ttcttctctg aggatggtca aaagacgtct ttgggaaaac cgaacactgg attcaggagt 5700
 aatcactttg cttacgaaag tggagagaag gcatgccgta tgcagtactg cacacgatgg 5760
 ggaatccgac taccttctgg agtatggttt gaattagtgg acaaagatct cttccaggcg 5820
 gcaaaattgc ctgaatgtcc tagaggatcc agtatctcag ctcttctca gacttctgtg 5880
 gatgttagtt tgatacaaga cgtagagagg atcttagatt actctctatg ccaggagacg 5940
 tggagtaaga tacgagccaa gcttcctgta tctccagtag atctgagtta tctcgcccca 6000
 aaaaatccag ggagcggacc ggcccttact atcattaatg gcactttgaa atatttogaa 6060
 acaagataca tcagagttga cataagtaat cccatcatcc ctccatgggt gggacaatg 6120
 agtggaaacca cgactgagcg tgaattgtgg aatgattggt atccatatga agacgtagag 6180
 attggtccaa atggggtggt gaaaactccc actggtttca agtttccgct gtacatgatt 6240
 gggcacggaa tgttggattc cgatctccac aaatcctccc aggctcaagt cttcgaacat 6300
 ccacacgcaa aggacgtgc atcacagctt cctgatgatg agactttatt ttttggtgac 6360
 acaggactat caaaaaacc agtagagtta gtagaaggct gggtcagtag ctggaagagc 6420
 acattggcat cgttctttct gattatagge ttgggggttg cattaatctt catcattcga 6480
 attattgttg cgattcgcta taaatacaag gggaggaaga cccaaaaaat ttacaatgat 6540
 gtcgagatga gtcgattggg aaataaataa cagatgacgc atgaggggtca gatcagattt 6600
 acagcgtaa tgtgatattt aggattataa aggttcctta attttaattt gttacgcggt 6660
 gtatgaaaaa aactcatcaa cagccatcgc caccatgccc ctggaacagc ggagccagca 6720
 ctgcaagccc gaggaaggcc tgggaagccag aggcgaagcc ctgggactgg tgggagccca 6780
 ggcccctgcc acagaagaac aggaagccgc cagcagcagc tccaccctgg tggagtgac 6840
 cctgggcgaa gtgcctgccg ccgagagccc tgatccccct cagtctctc agggcgccag 6900
 cagcctgccc accaccatga actaccccct gtggtcccag agctacgagg acagcagcaa 6960
 ccaggaagag gaaggcccca gcaccttccc cgacctggaa agcgagttcc aggcgcctc 7020
 gagccggaag gtggcagagc tgggtgcaact cctgctgctg aagtacagag cccgcgagcc 7080
 cgtgaccaag gccgagatgc tgggcagcgt ggtgggaaac tggcagtact tcttccccgt 7140
 gatcttctcc aaggccagca gctccctgca gctggtgttc ggcatcgagc tgatggaagt 7200

ES 2 741 147 T3

ggaccccatc ggccacctgt acatcttcgc cacctgtctg ggcctgagct acgacggcct 7260
 gctgggcgac aaccagatca tgcccaaggc cggcctgctg atcatcgtgc tggccatcat 7320
 tgcccgcgag ggcgactgcg cccctgagga aaagatctgg gaggaactga gcgtgctgga 7380
 agtgttcgag ggcagagagg acagcatcct gggcgacccc aagaagctgc tgaccagca 7440
 cttcgtgcag gaaaactacc tggaaatccg ccagggtgcc ggcagcgacc ccgcctgta 7500
 cgagttcctg tggggcccca gggctctggt ggaaaccagc tacgtgaagg tgctgcacca 7560
 catggtgaaa atcagcggcg gaccccatat cagctacccc ccactgcacg agtgggtgct 7620
 gagagagggc gaagaggact acaaggacga cgacgacaaa tgagtctgag cacgagttgc 7680
 agacgcgctt tatgaaaaaa actcatcaac agccatcatg gatgttaacg attttgagtt 7740
 gcatgaggac tttgcattgt ctgaagatga ctttgtcact tcagaatttc tcaatccgga 7800
 agaccaaata acatacctga atcatgccga ttataatttg aattctccct taatcagcga 7860
 tgatattgat ttctgatca agaaatataa tcatgagcaa attccgaaaa tgtgggatgt 7920
 caagaattgg gagggagtgt tagagatgtt gacagcctgt caagccagtc caattttatc 7980
 tagcactatg cataagtggg tgggaaagtg gctcatgtct gatgatcatg acgcaagcca 8040
 aggcttcagt tttcttcatg aagtggacaa agaagctgat ctgacgtttg aggtgggtgga 8100
 gacattcatt agaggatggg gaggtcgaga attgcagtac aagaggaaag acacatttcc 8160
 ggactccttt agagttgcag cctcattgtg tcaaaaattc cttgatttgc acaaactcac 8220
 tctgataatg aattcagtct ctgaagtcga acttaccacac ctagcaaaga attttaaagg 8280
 aaaaaacagg aaagcaaaaa gcggaaatct gataaccaga ttgagggttc ccagtttagg 8340
 tcctgctttt gtgactcagg gatgggtgta catgaagaag ttggaaatga ttatggatcg 8400
 gaattttttg ttgatgttga aagacgttat catcgggagg atgcagacga tcctgtccat 8460
 gatctcaaga gatgataatc tcttctccga gtctgatatc tttactgtat taaagatata 8520
 ccggataggg gataagatat tagaaaggca agggacaaag ggttacgact tgatcaaaat 8580
 gattgagcct atttgtaact taaagatgat gaatctggca cgtaaataac gtccctctcat 8640
 ccctacattt cctcattttg aaaaacatat tgctgactct gttaaggaag gatcgaaaat 8700
 agacaaaagg attgagttta tatatgatca cattatgtca atccctggtg tggacttgac 8760
 cttagttatt tacggatcat ttcggcactg gggtcatoct tttatcaact actatgaggg 8820
 cttagagaag ctacacaagc aggttacaat gcccaagact attgacagag aatatgcaga 8880
 atgtcttgct agtgatctgg caagaatcgt tcttcagcaa caattcaatg aacataagaa 8940
 atggtttggt gatgtagata aagtcccaca atcccatoct ttcaaaagcc atatgaaaga 9000
 gaatacttgg cctactgcag cccaagttca ggattacggc gatcgctggc atcagctccc 9060
 actcatcaaa tgcttcgaaa tcccagatth gttagatcca tcgatcatct actcagacaa 9120

ES 2 741 147 T3

aagtcattcc atgaaccggt ctgaagtact acgacatgta agacttacac ctcatgtgcc 9180
cattccaagc aggaaagtat tgcagacaat gttggagact aaggcaacag actggaaaga 9240
gtttttaaag aaaattgacg aagagggggt agaggatgat gatcttgtca taggactcaa 9300
agggaaagag agagaattaa aaattgcggt aagattcttt tctttgatgt cctggaagct 9360
cagagagtat tttgtcatca ctgagtatct gattaagacg cactttgtcc cgatgtttaa 9420
agggttgacc atggcggatg acttgacagc ggtgataaag aagatgatgg acacatcttc 9480
aggacaagc ttagataatt atgaatccat ttgtatagcc aaccatattg actatgagaa 9540
gtggaacaat catcaaagaa aagagtcgaa cgggcccgtg ttcaaggtga tgggtcaatt 9600
cttgggatat ccacgtctga ttgagagaac tcatgaatct tttgagaaga gtctgatata 9660
ttacaatgga cgaccagatc tgatgcgggt tcgaggaaat tctctagtca acgcctcatc 9720
tttaaatgtc tgctgggagg gtcaagctgg gggattagaa ggactgcgac agaagggatg 9780
gagtattcta aatttgcttg tcattcagag agaagcaaaa ataaggaaca ccgccgtgaa 9840
agtgctagct caaggtgaca atcaggtgat atgtactcag tataaaacga agaaatcccg 9900
gaatgatatt gagcttaagg cagctctaac acagatggta tctaataatg agatgattat 9960
gtctgcgatt aatcaggca ccgagaaact gggctctttg attaatgatg atgagacaat 10020
gcaatctgct gattacctca attacgggaa ggttcccatt tcagaggag taatcagagg 10080
ccttgagaca aaaagatggt cacgcgtgac ctgtgtgaca aatgatcaga ttccaacgtg 10140
tgcgaacatt atgagctctg tgtcaactaa tgcattaact gtagcccatt ttgccgagaa 10200
tccagtcaat gccatcattc agtataacta ctttggaaca tttgcaaggc tactgctgat 10260
gatgcatgac cccgctctga ggatctctct gtatgaagtc caatcaaaaa ttccaggact 10320
tcacagtttg acatttaaat attctatggt gtatctggat ccttcgatag gaggagtctc 10380
cggaatgtca ctctcgagat tcctcataag atcatttcca gatccagtga cagaaagttt 10440
ggcgttctgg aaatttatcc actctcatgc aagaagcgat tcattaaagg agatatgtgc 10500
agtttttggg aatcctgaaa ttgcaagatt tcggctaact catgtcgata aattggtgga 10560
agaccaacc tcattgaaca tagctatggg aatgagtcct gctaactctat taaagacaga 10620
ggtaaaaaaa tgtctactgg aatcaaggca gagcatcaag aaccagattg taagagatgc 10680
tactatttac ctacaccatg aggaagacaa acttcgtagt ttcttatggt ccataacacc 10740
actgttccct cggttcttga gtgaattcaa atctgggaca ttcacggag tagcagatgg 10800
cctgatcagc ttatttcaga actctaggac tattcgaaat tcttttaaaa agcgttatca 10860
caggaactt gatgatttaa taatcaagag cgaagtttcc tcacttatgc atttgggtaa 10920
gctacatttg aggcgaggct cagttcgtat gtggacttgc tcttctactc aggctgatct 10980

ES 2 741 147 T3

tctccgattc cggatcatggg gaagatctgt tataggaacc acagtcacctc atcccttaga 11040
gatgttagga caacatttta aaaaggagac tccttgcagt gcttgcaaca tatccggatt 11100
agactatgta tctgtccact gtccgaatgg gattcatgac gtttttgaat cacgtgggtcc 11160
actccctgca tatttggggtt ctaaaacatc cgaatcaact tcgatcttgc agccgtggga 11220
gagagagagt aaagtaccgt tgattaagcg tgccacaagg cttcgtgatg caatttcatg 11280
gtttgtgtct cccgactcta acttggcctc aactatcctt aagaacataa atgcattaac 11340
aggagaagaa tgggtcaaaga agcagcatgg atttaaaagg acgggatcgg cgttacacag 11400
gttctccaca tccaggatga gtcatggtgg ttttgcttct cagagtacgg ctgccttgac 11460
tagattgatg gcaactactg acactatgag agatctggga gaacagaact atgatttctt 11520
gtttcaggcg acattattgt atgctcaaat aaccacaact gtagtcagga atggatcatt 11580
tcatagctgc acggaccatt accatataac ctgcaaatct tgtctgaggg ccattgatga 11640
gattaccttg gattcagcga tggaatatag ccctccagat gtatcatcag ttttacaatc 11700
ttggaggaat ggagaaggct cttggggaca tgaagtgaaa caaatatacc cagtngaagg 11760
tgactggagg ggactatctc ctggtgaaca atcttatcaa gtcggacgct gtatcggggtt 11820
tctgttcggt gatctggcgt atagaaaatc atcccatgca gatgatagct ccatgtttcc 11880
gttatctata caaaacaaag tcagaggaag aggcttttta aaagggctta tggatggggtt 11940
aatgagagcc agttgttgcc aggtgatcca tcgtcgaagc ttagcccatc tgaagagacc 12000
ggctaatagca gtctatggag ggctgattta tttgatagac aaattgagtg catctgcccc 12060
ttttctttca ctgacgagac atggaccttt aagggaagaa ttagaaactg ttccacataa 12120
gataccgact tcttatccta cgagcaaccg agatatgggg gtgatagttc gtaattatth 12180
taaatatcag tgcagactgg tagaaaaagc tcggtacaag acacattatc ctcaattgtg 12240
gcttttctca gatgtgctgt ccattgattt cttaggacct ctgtctatat cttcaactct 12300
attgggtatt ctgtataaac agacgttatc ttctcgagac aaaaatgagt tgagagaact 12360
cgctaacttg tcttcattgt tgagatcagg agaaggatgg gaagatatcc atgtcaaatt 12420
cttctctaag gacactttac tctgccctga agagatccga catgcgtgca aatttgggat 12480
tgctaaggaa tccgctgttt taagctatta tcctccttgg tctcaagagt cttatggagg 12540
catcacctcg atccccgtat atttttcgac caggaagtat cccaaaattt tagatgtccc 12600
tcctcggggt caaaacccat tggctcggg tctacgattg gggcaactcc ctactggagc 12660
acattataag attaggagca ttgtaaagaa caagaacctt cgttatagag atttccttag 12720
ttgtggggat ggatctgggg ggatgaccgc ggcactattg agagaaaaca gacaaagtag 12780
gggaatcttc aacagcctgt tagagttagc cggatctctt atgagaggag catctccaga 12840
gcctccaagt gcactggaga cgctcgggca agaacgatct aggtgtgtga atggaagcac 12900

ES 2 741 147 T3

atgttgggag tactcatctg acctaagcca aaaagagaca tgggattact tcttaagatt 12960
 gaagagagggc ctgggtttga cagtggactt aatcaccatg gacatggagg tcagagaccc 13020
 taatacaagt ttgatgatag aaaagaacct caaagtttat ctgcatcaga tattagaacc 13080
 aactggtgtc ttaatata aaacatacgg gacccatatt gcgacacaaa cagataatat 13140
 cctgacgata atcggtcctt tctttgagac ggttgacctt gtccagtccg aatacagcag 13200
 ctcaaaaacg tccgaggtct atttttagg acgaggcttg cgctctcatg ttgacgaacc 13260
 ctgggtggac tggccatcct taatggacaa ttggagatcc atttatgctt ttcgatgcc 13320
 tactacagaa tttatcagag caaaaaagt ctgtgaaatt gacagtctta taggcattcc 13380
 ggctcaattc attccagacc catttgtaa tctcgagacc atgctacaga tagttggtgt 13440
 tccaacagga gtttcgcatg ccgagctct attatcatca caatatccaa atcaattggt 13500
 cacaacgtca atatattata tgacactcgt gtcttattat aatgtaaacc atattcgaag 13560
 aagcccaag cttttctctc ctccgtctga tggagtctca cagaacattg gttcagccat 13620
 agtcggacta agtttttggg tgagtttgat ggagaatgat ctccgattat acaaacaggc 13680
 tctaggtgca ataaagacgt cattccctat tagatggtcc tctgtccaga ccaaggatgg 13740
 gtttacacaa gaatggagaa ctaaaggaaa cggaattcct aaagattgtc gtctctcaga 13800
 ctctttggct cagataggaa actggatcag agcgatggaa ttggttagga acaaacgag 13860
 gcaatcagga ttttctgaaa ccctatttga tcaattctgc ggacttgacg accatcacct 13920
 caaatggcgg aagttgggaa acagaacagg aattattgat tggctaaata atagaatttc 13980
 atccattgac aaatccatct tggtgaccaa aagtgatctg catgacgaga actcatggag 14040
 ggagtgaaga tgtattcttc cacctctcat tgggtgatac ccatatatga aaaaaactat 14100
 aagtacttta aactctcttt gttttttaat gtatatctgg ttttgttgtt tccgtgccgg 14160
 ccatggtccc agcctcctcg ctggcgcccg gtgggcaaca ttccgagggg accgtcccct 14220
 cggtaatgac gaatgggaca accccttggg gcctctaac gggctctgag gggttttttg 14280
 gtttaacaa cgaattc 14297

<210> 7
 <211> 527
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Organismo desconocido

<400> 7

Met His Gln Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro
 1 5 10 15

ES 2 741 147 T3

Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp
 20 25 30

Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu
 35 40 45

Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly
 50 55 60

Asn Pro Tyr Ala Val Asp Lys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu
 65 70 75 80

Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Val Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln
 85 90 95

Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Ile Asn Gln Lys Pro
 100 105 110

Leu Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe
 115 120 125

His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg
 130 135 140

Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu Gly Gly Gly Gly Ala
 145 150 155 160

Ala Tyr Met Ala Arg Phe Glu Asp Pro Thr Arg Arg Pro Tyr Lys Leu
 165 170 175

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

Thr Cys Val Tyr Cys Lys Thr Val Leu Glu Leu Thr Glu Val Phe Glu
 195 200 205

Phe Ala Phe Lys Asp Leu Phe Val Val Tyr Arg Asp Ser Ile Pro His
 210 215 220

Ala Ala His Lys Ile Asp Phe Tyr Ser Arg Ile Arg Glu Leu Arg His
 225 230 235 240

Tyr Ser Asp Ser Val Tyr Gly Asp Thr Leu Glu Lys Leu Thr Asn Thr
 245 250 255

Gly Leu Tyr Asn Leu Leu Ile Arg Leu Arg Gln Lys Pro Leu Asn Pro
 260 265 270

ES 2 741 147 T3

Ala Glu Lys Leu Arg His Leu Asn Glu Lys Arg Arg Phe His Asn Ile
 275 280 285

Ala Gly His Tyr Arg Gly Gln Cys His Ser Cys Cys Asn Arg Ala Arg
 290 295 300

Gln Glu Arg Leu Gln Arg Arg Arg Glu Thr Gln Val Gly Gly Gly Gly
 305 310 315 320

Gly Ala Ala Tyr Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met
 325 330 335

Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gln Leu Asn Asp Ser
 340 345 350

Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro
 355 360 365

Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser
 370 375 380

Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu
 385 390 395 400

Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Pro Ile Cys Ser Gln
 405 410 415

Lys Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Met His Gly Pro Lys Ala
 420 425 430

Thr Leu Gln Asp Ile Val Leu His Leu Glu Pro Gln Asn Glu Ile Pro
 435 440 445

Val Asp Leu Leu Gln Leu Ser Asp Ser Glu Glu Glu Asn Asp Glu Ile
 450 455 460

Asp Gly Val Asn His Gln His Leu Pro Ala Arg Arg Ala Glu Pro Gln
 465 470 475 480

Arg His Thr Met Leu Cys Met Cys Cys Lys Cys Glu Ala Arg Ile Lys
 485 490 495

Leu Val Val Glu Ser Ser Ala Asp Asp Leu Arg Ala Phe Gln Gln Leu
 500 505 510

Phe Leu Asn Thr Leu Ser Phe Val Pro Trp Cys Ala Ser Gln Gln
 515 520 525

ES 2 741 147 T3

<210> 8
 <211> 1584
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Organismo desconocido

<400> 8

10

```

atgcatcaga agcgaactgc tatgtttcag gaccctcagg agcggccacg caaactgcct      60
cagctgtgca ccgaactgca gacaactatc cacgacatca ttctggaatg cgtgtactgt      120
aagcagcagc tgctgaggag agaggtctat gacttcgctt ttcgcgatct gtgcatcgtg      180
taccgagacg gaaaccata tgcaatcgat aagctgaagt tctacagcaa gatctccgaa      240
tacaggcatt actgttacag cgtgtacggg accacactgg agcagcagta taacaagccc      300
ctgtgcgacc tgctgatcag aattaatcag aagcccctgt gccctgagga aaaacagagg      360
cacctggata agaaacagag atttcataac atccgaggac gatggaccgg gcggtgcatg      420
tcctgctgta gaagctcccg gactcgacga gagaccagc tgggaggagg aggaggagca      480
gcttacatgg cacgattcga ggaccctacc cgaaggccat ataagctgcc cgacctgtgc      540
acagaactga atacttctct gcaggacatc gagattacat gcgtgtactg taaaaccgtc      600
ctggagctga cagaagtgtt cgagtttctt ttcaaggacc tgtttgtggt ctaccgggat      660
tcaatccctc acgcagccca taaaatcgac ttctacagca ggatcagggg actgcgccac      720
tactccgaca gcgtgtacgg ggatacactg gagaagctga caaacactgg cctgtacaat      780
ctgctgatcc gactgcgaca gaagccactg aaccagccg aaaaactgag acacctgaac      840
gagaagagac ggtttcacaa tattgcaggc cattataggg gacagtgcca tagttgctgt      900
aatcgagcca ggcaggaaag actgcagcgc cgaagggaga ctcaagtcgg cggaggagga      960
ggagctgcat acatgcacgg cgacaccccc aactgcatg aatatatgct ggatctgcag     1020
cctgagacta ccgacctgta ccagctgaac gattctagtg aggaagagga cgaaatcgac     1080
ggaccagcag gacaggcaga gcctgaccgg gccactata atattgtgac attctgctgt     1140
aagtgcgatt ctactctgcy gctgtgcytg cagagtactc atgtcgacat ccgcaccctg     1200
gaggatctgc tgatggggac tctgggcatc gtcccaattt gtagccagaa accaggcggc     1260
ggcggcggag cagcttacat gcacggacct aaggctacct tgcaggacat cgtgctgcat     1320
ctggaacctc agaatgagat tccagtcgac ctgctgcagc tgagtgattc agaagaggaa     1380
aacgacgaga tcgacggcgt gaatcaccag catctgcctg ctagacgggc agagccacag     1440
cgacacacaa tgctgtgcat gtgctgtaag tgtgaagcca ggatcaagct ggtggtcgag     1500
tcaagcggcg acgatctgcy cgccttcag cagctgttcc tgaatactct gtcatttgtc     1560
ccttgggtgtg cctcccagca gtga                                     1584
    
```

ES 2 741 147 T3

<210> 9
 <211> 12754
 <212> ADN
 <213> virus Maraba

5

<400> 9

```

acgaagacaa acaaaccatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc      60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtcatt gatgattcac tcatcacccc caaattgcct      120
gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattatattca aaaagtcccg tgatattccg      180
gtgtacataa acacgaccaa aagtttgtct gatttgccggg gctatgttta tcaaggccta      240
aagtcaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag      300
atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttggta tccaaatcgg aaaaacagga      360
gatagcgtgg ggatattcga tttactgacc ctaaaacctc tagatgggtgt tttaccagat      420
gggggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg      480
gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaatata ggaagaagct gatggatggg      540
ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga      600
gatgtctttg atgtctgggg aatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtagat      660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcaggtatgg cacaatagtg      720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactggg      780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatgggt      840
caaatgatgt acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaatc      900
gacttaggtc tgtcctcaaa atctccatat tcatcagtta aaaatccagc tttccathtt      960
tgggggtcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg     1020
gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctgggctgt tgtatgcata tgccgttggg     1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact     1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaagggc gagatgtggg cgagtggctt     1200
agttggtttg aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga     1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgaggggag aagacgattg gcaagtacgc caagtcagag     1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaaa     1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag     1440
ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagtctc agagagagga aaagactaat     1500
tttgatttgt ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcgggca     1560
gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata     1620
    
```

ES 2 741 147 T3

cgtacatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gaggaagtga acgtggtgtt tacatcggac tggaaacagc ctgagctgga atccgacggg	1740
gatgggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa	1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attggaacat ctcagaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggttttg attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc	1920
tacaaagtca ctctgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatggt	1980
tggctctca gcagcactcc atttacattt ttgcccaaga aacaaggtgt gactccattg	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgaggtgaat tcatatctct gggaggaaac	2100
gggaaaatga gtcaccggga ggccatcatt ctagggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa cttagcttga atatgaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtccatt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaattttgg	2280
gtattaaagg gaaagggag aaatctaaga aattaggtat ggctcccca ccctatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagtg caccttatga taagtcattg tttggagtgc	2400
aagatatgga tttccatgat caacgtcaac tccgatatga gaaatttcac ttctcattga	2460
agatgactgt gagatcaaac aaaccatttc gaaattatga tgacgttgca gcagcgggtg	2520
ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg caggaaaacg tcctttttat aagatattag	2580
cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagccgt ctgggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcactgt gagggacgag cttacttgcc gcacggtta gggccgacct	2700
ctccgatggt gaatgtccct gaacattttc gccgtccatt taacatcgga ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtacttttgc atgatgaatc tgtagattct gccccggtca	2820
tatgggatca ttttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaggct ttgttgtttg	2880
gtttgattct agaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcatttca	2940
agtaattatc acaagtgttg aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa cagggttcaa	3000
acactcttga tcgaggtacc cagttatatt tgttacaaca atggtgagac tttttctctt	3060
ttgtttcttg gccttaggag cccactccaa atttactata gtattccctc atcatcaaaa	3120
aggggaattg aagaatgtgc cttccacata tcattattgc cttctagtt ctgaccagaa	3180
ttggcataat gatttgactg gagttagtct tcatgtgaaa attcccaaaa gtcacaaagc	3240
tatacaagca gatggctgga tgtgccacgc tgctaaatgg gtgactactt gtgacttcag	3300
atggtacgga cccaaataca tcacgcattc catacactct atgtcaccca ccctagaaca	3360
gtgcaagacc agtattgagc agacaaagca aggagtttgg attaatccag gctttcccc	3420
tcaaagctgc ggatatgcta cagtgcgga tgcagaggtg gttgttgtac aagcaacacc	3480

ES 2 741 147 T3

tcatcatgtg ttggttgatg agtacacagg agaatggatt gactcacaat tgggtggggg 3540
 caaatgttcc aaggaggttt gtcaaacggt tcacaactcg accgtgtggc atgtgatta 3600
 caagattaca gggctgtgcg agtcaaactc ggcatcagtg gatatacct tcttctctga 3660
 ggatggtcaa aagacgtctt tgggaaaacc gaacactgga ttcaggagta atcactttgc 3720
 ttacgaaagt ggagagaagg catgccgtat gcagtactgc acacgatggg gaatccgact 3780
 accttctgga gtatggtttg aattagtgga caaagatctc ttccaggcgg caaaattgcc 3840
 tgaatgtcct agaggatcca gtatctcagc tcttctcag acttctgtgg atgttagttt 3900
 gatacaagac gtagagagga tcttagatta ctctctatgc caggagacgt ggagtaagat 3960
 acgagccaag cttcctgtat ctccagtaga tctgagttat ctcgccccaa aaaatccagg 4020
 gagcggaccg gccttcacta tcattaatgg cactttgaaa tatttcgaaa caagatacat 4080
 cagagttgac ataagtaatc ccatcatccc tcacatggtg ggaacaatga gtggaaccac 4140
 gactgagcgt gaattgtgga atgattggtg tccatatgaa gacgtagaga ttggtccaaa 4200
 tggggtgttg aaaactccca ctggtttcaa gtttccgctg tacatgattg ggcacggaat 4260
 gttggattcc gatctccaca aatcctccca ggctcaagtc ttcgaacatc cacacgcaaa 4320
 ggacgctgca tcacagcttc ctgatgatga gactttatct tttggtgaca caggactatc 4380
 aaaaaaccca gtagagttag tagaaggctg gttcagtagc tggaagagca cattggcatc 4440
 gttctttctg attataggct tgggggttgc attaatcttc atcattcgaa ttattgttgc 4500
 gattcgctat aaatacaagg ggaggaagac ccaaaaaatt tacaatgatg tcgagatgag 4560
 tcgattggga aataaataac agatgacgca tgagggtcag atcagattta cagcgtaatg 4620
 gtgatattta ggattataaa ggttccttaa ttttaatttg ttacgcgttg tatgaaaaaa 4680
 actcatcaac agccatcatg catcagaagc gaactgctat gtttcaggac cctcaggagc 4740
 ggccacgcaa actgcctcag ctgtgcaccg aactgcagac aactatccac gacatcattc 4800
 tggaatgcgt gtactgtaag cagcagctgc tgaggagaga ggtctatgac ttcgcttttc 4860
 gcgatctgtg catcgtgtac cgagacggaa acccatatgc agtcgataag ctgaagttct 4920
 acagcaagat ctccgaatac aggcattact gttacagcgt gtacgggacc aactggagc 4980
 agcagtataa caagcccctg tgcgacctgc tgatcagaat taatcagaag cccctgtgcc 5040
 ctgaggaaaa acagaggcac ctggataaga aacagagatt tcataacatc cgaggacgat 5100
 ggaccgggcg gtgcatgtcc tgctgtagaa gctccoggac tcgacgagag acccagctgg 5160
 gcggaggagg aggagcagct tacatggcac gattcgagga ccctaccga aggccatata 5220
 agctgcccga cctgtgcaca gaactgaata cttctctgca ggacatcgag attacatgag 5280
 tgtactgtaa aaccgtcctg gagctgacag aagtgttoga gtttgctttc aaggacctgt 5340
 ttgtggtcta ccgggattca atccctcagc cagcccataa aatcgacttc tacagcagga 5400

ES 2 741 147 T3

tcagggaaact	gcgccactac	tccgacagcg	tgtacgggga	tacactggag	aagctgacaa	5460
acactggcct	gtacaatctg	ctgatccgac	tgcgacagaa	gccactgaac	ccagccgaaa	5520
aactgagaca	cctgaacgag	aagagacggt	ttcacaatat	tgcaggccat	tataggggac	5580
agtgccatag	ttgctgtaat	cgagccaggc	aggaaagact	gcagcgccga	agggagactc	5640
aagtccggcg	aggaggagga	gctgcataca	tgcacggcga	cacccccaca	ctgcatgaat	5700
atatgctgga	tctgcagcct	gagactaccg	acctgtacca	gctgaacgat	tctagtgagg	5760
aagaggacga	aatcgacgga	ccagcaggac	aggcagagcc	tgaccggggc	cactataata	5820
ttgtgacatt	ctgctgtaag	tgcgattcta	ctctgcggt	gtgcgtgcag	agtactcatg	5880
tcgacatccg	caccctggag	gatctgctga	tggggactct	gggcatcgtc	ccaatttgta	5940
gccagaaacc	aggcggcggc	ggcggagcag	cttacaatgca	cggacccaag	gctaccctgc	6000
aggacatcgt	gctgcatctg	gaacctcaga	atgagattcc	agtcgacctg	ctgcagctga	6060
gtgattcaga	agaggaaaac	gacgagatcg	acggcgtgaa	tcaccagcat	ctgcctgcta	6120
gacgggcaga	gccacagcga	cacacaatgc	tgtgcatgtg	ctgtaagtgt	gaagccagga	6180
tcaagctggt	ggtcgagtca	agcgcgcagc	atctgcgcg	cttcagcag	ctgttctctga	6240
atactctgtc	atttgtccct	tgggtgtgct	cccagcagtg	acgtacgtgt	atgaaaaaaaa	6300
ctcatcaaca	gccatcatgg	atgttaacga	ttttgagttg	catgaggact	ttgcattgtc	6360
tgaagatgac	tttgtcactt	cagaatttct	caatccggaa	gaccaaata	catacctgaa	6420
tcatgccgat	tataatttga	attctccctt	aatcagcgat	gatattgatt	tcctgatcaa	6480
gaaatataat	catgagcaaa	ttccgaaaat	gtgggatgtc	aagaattggg	agggagtgtt	6540
agagatgttg	acagcctgtc	aagccagtcc	aattttatct	agcactatgc	ataagtgggt	6600
gggaaagtgg	ctcatgtctg	atgatcatga	cgcaagccaa	ggcttcagtt	ttcttcatga	6660
agtggacaaa	gaagctgatc	tgacgtttga	ggtggtggag	acattcatta	gaggatgggg	6720
aggtcgagaa	ttgcagtaca	agaggaaaga	cacatttccg	gactccttta	gagttgcagc	6780
ctcattgtgt	caaaaattcc	ttgatttgca	caaactcact	ctgataatga	attcagtctc	6840
tgaagtcgaa	cttaccaacc	tagcaaagaa	ttttaaagga	aaaaacagga	aagcaaaaag	6900
cggaaatctg	ataaccagat	tgagggttcc	cagtttaggt	cctgcttttg	tgactcaggg	6960
atgggtgtac	atgaagaagt	tggaaatgat	tatggatcgg	aattttttgt	tgatgttgaa	7020
agacgttatc	atcgggagga	tgcagacgat	cctgtccatg	atctcaagag	atgataatct	7080
cttctccgag	tctgatatct	ttactgtatt	aaagatatac	cggatagggg	ataagatatt	7140
agaaaggcaa	gggacaaagg	gttacgactt	gatcaaaatg	attgagccta	tttgtaactt	7200
aaagatgatg	aatctggcac	gtaaatatcg	tcctctcacc	cctacatttc	ctcattttga	7260

ES 2 741 147 T3

aaaacatatt gctgactctg ttaaggaag atcgaaaata gacaaagga ttgagtttat 7320
 atatgatcac attatgtcaa tcctggtgt ggacttgacc ttagttattt acggatcatt 7380
 tcggcactgg ggtcatcctt ttatcaacta ctatgagggc ttagagaagc tacacaagca 7440
 ggttacaatg cccaagacta ttgacagaga atatgcagaa tgtcttgcta gtgatctggc 7500
 aagaatcgtt cttcagcaac aattcaatga acataagaaa tggtttggtg atgtagataa 7560
 agtcccacaa tcccatcctt tcaaaagcca tatgaaagag aatacttggc ctactgcagc 7620
 ccaagttcag gattacggcg atcgctggca tcagctccca ctcatcaaat gcttcgaaat 7680
 cccagatttg ttagatccat cgatcatcta ctcagacaaa agtcattcca tgaaccggtc 7740
 tgaagtacta cgacatgtaa gacttacacc tcatgtgccc attccaagca ggaaagtatt 7800
 gcagacaatg ttggagacta aggcaacaga ctggaaagag tttttaaga aaattgacga 7860
 agaggggtta gaggatgatg atcttgtcat aggactcaaa gggaaagaga gagaattaa 7920
 aattgcggga agattctttt ctttgatgtc ctggaagctc agagagtatt ttgtcatcac 7980
 tgagtatttg attaagacgc actttgtccc gatgtttaa gggttgacca tggcggatga 8040
 cttgacagcg gtgataaaga agatgatgga cacatcttca ggacaaggct tagataatta 8100
 tgaatccatt tgtatagcca accatattga ctatgagaag tggacaatc atcaaagaaa 8160
 agagtccaac gggcccgtgt tcaaggtgat gggccaattc ttgggatatc cacgtctgat 8220
 tgagagaact catgaatttt ttgagaagag tctgatatat tacaatggac gaccagatct 8280
 gatgcgggtt cgaggaaatt ctctagtcaa cgcctcatct ttaaagtct gctgggaggg 8340
 tcaagctggg ggattagaag gactgcgaca gaagggatgg agtattctaa atttgcttgt 8400
 cattcagaga gaagcaaaaa taaggaacac cgccgtgaaa gtgctagctc aaggtgacaa 8460
 tcagtgata tgtactcagt ataaaacgaa gaaatccgg aatgatattg agcttaaggc 8520
 agctctaaca cagatggtat ctaataatga gatgattatg tctgcgatta aatcaggcac 8580
 cgagaaaactg ggtcttttga ttaatgatga tgagacaatg caatctgctg attacctcaa 8640
 ttacgggaag gttcccattt tcagaggagt aatcagagggc cttgagacaa aaagatggtc 8700
 tcgagtgacc tgtgtgacaa atgatcagat tccaacgtgt gcgaacatta tgagctctgt 8760
 gtcaactaat gcattaactg tagcccattt tgccgagaat ccagtcaatg ccatcattca 8820
 gtataactac tttggaacat ttgcaaggct actgctgatg atgcatgacc ccgctctgag 8880
 gatctctctg tatgaagtcc aatcaaaaat tccaggactt cacagtttga catttaaata 8940
 ttctatgttg tatctggatc cttcgatagg aggagtctcc ggaatgtcac tctcgagatt 9000
 cctcataaga tcatttccag atccagtgac agaaagtttg gcgttctgga aatttatcca 9060
 ctctcatgca agaagcgatt cattaaagga gatatgtgca gtttttgaa atcctgaaat 9120
 tgcaagattt cggctaactc atgtcgataa attggtggaa gaccaacct cattgaacat 9180

ES 2 741 147 T3

agctatggga atgagtcctg ctaatctatt aaagacagag gtaaaaaaat gtctactgga 9240
 atcaaggcag agcatcaaga accagattgt aagagatgct actatattacc tacaccatga 9300
 ggaagacaaa cttcgtagtt tcttatggtc cataacacca ctgttccctc ggttccttgag 9360
 tgaattcaaa tctgggacat tcatcggagt agcagatggc ctgatcagct tatttcagaa 9420
 ctctaggact attcгааaatt cttttaaaaa gcgttatcac agggaacttg atgatttaat 9480
 aatcaagagc gaagtttcct cacttatgca tttgggtaag ctacatttga ggcgaggctc 9540
 agttcgtatg tggacttgct cttctactca ggctgatctt ctccgattcc ggtcatgggg 9600
 aagatctggt ataggaacca cagtccctca tcccttagag atgttaggac aacattttaa 9660
 aaaggagact ccttgcaagt cttgcaacat atccggatta gactatgtat ctgtccactg 9720
 tccgaatggg attcatgacg tttttgaatc acgtggtcca ctccctgcat atttgggttc 9780
 taaaacatcc gaatcaactt cgatcttgca gccgtgggag agagagagta aagtaccggt 9840
 gattaagcgt gccacaaggc ttcgtgatgc aatttcatgg tttgtgtctc ccgactctaa 9900
 cttggcctca actatcctta agaacataaa tgcattaaca ggagaagaat ggtcaaagaa 9960
 gcagcatgga tttaaaagga cgggatcggc gttacacagg ttctccacat ccaggatgag 10020
 tcatggtggt tttgcttctc agagtacggc tgccttgact agattgatgg caactactga 10080
 cactatgaga gatctgggag aacagaacta tgatttcctg tttcaggcga cattattgta 10140
 tgctcaaata accacaactg tagtcaggaa tggatcattt catagctgca cggaccatta 10200
 ccatataacc tgcaaactct gtctgagggc cattgatgag attaccttgg attcagcgat 10260
 ggaatatagc cctccagatg tatcatcagt tttacaactc tggaggaatg gagaaggctc 10320
 ttggggacat gaagtгааac aatatatccc agttгааagt gactggaggg gactatctcc 10380
 tgttгааcaa tcttatcaag tccgacgctg tatcgggttt ctgttcggtg atctggcgta 10440
 tagaaaatca tcccatgcag atgatagctc catgtttccg ttatctatac aaaacaaagt 10500
 cagagгааaga ggctttttaa aagggcttat ggatgggtta atgagagcca gttgttgcca 10560
 ggtgatccat cgtcгааagt tagcccatct gaagagaccg gctaatgcag tctatggagg 10620
 gctgatttat ttgatagaca aattgagtgc atctgcccct tttctttcac tgacgagaca 10680
 tggaccttta aggгааagaat tagaaaactgt tccacataag ataccgactt cttatcctac 10740
 gagcaaaccg gatatggggg tgatagtctg taattatttt aaatatcagt gcgactggt 10800
 agaaaaaggt cggtacaaга cacattatcc tcaattgtgg cttttctcag atgtgctgtc 10860
 cattgatttc ttaggacccc tgtctatata ttcaactcta ttgggtattc tgtataaaca 10920
 gacgttatct tctcgagaca aaaatgagtt gagagaactc gctaacttgt cttcattggt 10980
 gagatcagga gaaggatggg aagatatcca tgtcaaattc ttctctaagg acactttact 11040

ES 2 741 147 T3

ctgccctgaa gagatccgac atgCGTgcaa atttgggatt gctaaggaat ccgctgtttt 11100
 aagctattat cctccttggg ctcaagagtc ttatggaggc atcacctcga tccccgtata 11160
 tttttcgacc aggaagtatc ccaaaatttt agatgtccct cctcgggttc aaaaccatt 11220
 ggtctcgggt ctacgattgg ggcaactccc tactggagca cattataaga ttaggagcat 11280
 tgtaaagaac aagaaccttc gttatagaga tttccttagt tgtggggatg gatctggggg 11340
 gatgaccgCG gCactattga gagaaaacag acaaagtagg ggaatcttca acagcctgtt 11400
 agagttagcc ggatctctta tgagaggagc atctccagag cctccaagtG cactggagac 11460
 gctcgggcaa gaacgatcta ggtgtgtgaa tggaagcaca tgttgggagt actcatctga 11520
 cctaagccaa aaagagacat gggattactt cttaagattg aagagaggcc tgggtttgac 11580
 cgtggactta atcaccatgg acatggaggT cagagaccct aatacaagtt tgatgataga 11640
 aaagaacctc aaagtttatc tgcatcagat attagaacca actggtgtct taatatataa 11700
 aacatacggg acccatattg cgacacaaac agataatatc ctgacgataa tcggtccttt 11760
 ctttgagacg gttgacctag tccagtccga atacagcagc tcacaaacgt ccgaggctca 11820
 ttttgtagga cgaggcttgc gctctcatgt tgacgaaccc tgggtggact ggccatcctt 11880
 aatggacaat tggagatcca tttatgcttt tcatgatcct actacagaat ttatcagagc 11940
 aaaaaaagtc tgtgaaattg acagtcttat aggcattccg gctcaattca ttccagacc 12000
 atttgtaaat ctcgagacca tgctacagat agttgggtgtt ccaacaggag tttcgcattgc 12060
 cgcagctcta ttatcatcac aatatccaaa tcaattggtc acaacgtcaa tattttatat 12120
 gacactcgtg tcttattata atgtaaacca tattcgaaga agccccaagc ctttctctcc 12180
 tccgtctgat ggagtctcac agaacattgg ttcagccata gtcggactaa gtttttgggt 12240
 gagtttgatg gagaatgatc tCGgattata caaacaggct ctaggtgcaa taaagacgtc 12300
 attccctatt agatggctct ctgtccagac caaggatggg tttacacaag aatggagaac 12360
 taaaggaaac ggaattccta aagattgtcg tctctcagac tctttggctc agataggaaa 12420
 ctggatcaga gCGatggaat tggttaggaa caaaacgagg caatcaggat tttctgaaac 12480
 cctatttgat caattctgCG gacttgCaga ccatcacctc aaatggcGga agttgggaaa 12540
 cagaacagga attattgatt ggctaaataa tagaatttca tccattgaca aatccatctt 12600
 ggtgaccaa agtgatctgc atgacgagaa ctcatggagg gagtgaagat gtattcttcc 12660
 acctctcatt gggtgatacc catatatgaa aaaaactata agtactttaa actctctttg 12720
 ttttttaatg tatatctggT tttgttGttt ccgt 12754

<210> 10
 <211> 341
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

ES 2 741 147 T3

<400> 10

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met
 1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
 20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln
 35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
 50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
 85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
 100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
 115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
 130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
 145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
 165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
 180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
 195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
 210 215 220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
 225 230 235 240

ES 2 741 147 T3

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
245 250 255

Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe
260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro
275 280 285

Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe
290 295 300

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
305 310 315 320

Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile Cys
325 330 335

Ser Gln Leu Lys Leu
340

<210> 11

<211> 1026

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

ES 2 741 147 T3

atggaatcac ggaaggacat cactaatcag gaggaactgt ggaaaatgaa gccaagaagg	60
aatctggaag aggacgacta tctgcacaag gacaccggcg aaacaagtat gctgaaacga	120
ccagtgctgc tgcacctgca tcagactgct cacgcagacg agtttgattg cccctctgaa	180
ctgcagcaca cccaggagct gttcccacag tggcatctgc ccatcaagat tgccgctatc	240
attgcttcac tgacatttct gtacactctg ctgagagaag tgatccaccc cctggccacc	300
agccatcagc agtacttcta taagatccct atcctggtca tcaacaaggt cctgccaatg	360
gtgagcatca cactgctggc cctggtctac ctgcctggag tgatcgcagc cattgtccag	420
ctgcacaatg ggacaaagta taagaaattt ccacattggc tggataagtg gatgctgact	480
aggaaacagt tcggaactgct gtccttcttt ttcgccgtgc tgcacgctat ctacagcctg	540
tcctatccca tgaggaggag ctaccgggat aagctgctga actgggctta ccagcaggtg	600
cagcagaaca aggaggacgc atggattgaa catgacgtgt ggcgcatgga aatctacgtg	660
agcctgggca ttgtcggact ggccatcctg gctctgctgg cagtgaccag tatcccttct	720
gtcagtgact cactgacatg gagagagttt cactacattc agagcaagct ggggatcgtg	780
tcctgctgc tgggcacat ccatgcactg atttttgcct ggaacaagtg gatcgatatc	840
aagcagttcg tgtggtatac tccccctacc tttatgattg ccgtcttcct gcccatcgtg	900
gtcctgatct tcaagtccat cctgttcctg ccttgtctgc ggaagaaaat cctgaaaatt	960
cggcacggat gggaggatgt caccaaaatc aataagactg aaatctgtag ccagctgaag	1020
ctttaa	1026

5 <210> 12
 <211> 12196
 <212> ADN
 <213> virus Maraba

10 <400> 12

ES 2 741 147 T3

acgaagacaa	acaaaccatt	gatagaatta	agaggctcat	gaaaatcctt	aacagcgttc	60
aaaatgtctg	ttacagtcaa	gagagtcatt	gatgattcac	tcatcacccc	caaattgcct	120
gcgaatgagg	accctgtgga	gtaccctgct	gattatttca	aaaagtcccg	tgatattccg	180
gtgtacataa	acacgaccaa	aagtttgtct	gatttgccggg	gctatgttta	tcaaggccta	240
aagtcaggca	acatctctat	aattcatgtc	aacagttatc	tgtatgcagc	attaaaagag	300
atcagaggaa	aattggacag	agattggatc	acctttggta	tccaaatcgg	aaaaacagga	360
gatagcgtgg	ggatattcga	tttactgacc	ctaaaacctc	tagatggtgt	tttaccagat	420
ggggtgtctg	atgctactcg	aactagctca	gacgatgcat	ggcttccact	gtatctattg	480
gggttataca	gagttggtcg	aacacagatg	ccagaataca	ggaagaagct	gatggatggt	540
ctgattaatc	aatgtaagat	gatcaatgag	cagtttgaac	cactgttgcc	agaaggaaga	600
gatgtctttg	atgtctgggg	aatgacagc	aattacacaa	agattgtggc	cgctgtagat	660
atgttcttcc	atatgttcaa	aaagcatgag	aaggcctctt	tcaggtatgg	cacaatagtg	720
tcaagattta	aggattgtgc	agcattggct	acatttggtc	atctgtgtaa	gatcactggt	780
atgtccactg	aagatgtgac	aacttggatt	ctaaacaggg	aggtggctga	tgagatggtt	840
caaatgatgt	accaggaca	ggagatagat	aaggctgatt	cttacatgcc	ttatctaatc	900
gacttaggtc	tgctctcaaa	atctccatat	tcatcagtta	aaaatccagc	tttccatttt	960
tggggtcaat	tgaccgcatt	gttactgaga	tcaaccagag	ccagaaatgc	acgtcagccg	1020
gatgacatcg	agtatacatc	cctgaccact	gctgggctgt	tgtatgcata	tgccgttggg	1080
tcgtctgcag	acctggctca	acaattctac	gttggggaca	acaagtatgt	gccagaaact	1140
ggagatggag	gattaaccac	caatgcaccg	ccacaagggc	gagatgtggt	cgagtggctt	1200
agttggtttg	aagatcaaaa	cagaaaacct	accccagaca	tgctcatgta	tgctaagaga	1260
gctgtcagtg	ctttacaagg	attgagggag	aagacgattg	gcaagtacgc	caagtcagag	1320
tttgacaaat	gacaactcac	tcaccatatg	tattactacc	tttgcttcat	atgaaaaaaaa	1380
ctaacagcga	tcatggatca	gctatcaaag	gtcaaggaat	tccttaagac	ttacgcgcag	1440
ttggatcaag	cagtacaaga	gatggatgac	attgagtctc	agagagagga	aaagactaat	1500

ES 2 741 147 T3

tttgatttgt	ttcaggaaga	aggattggag	attaaggaga	agccttccta	ttatcgggca	1560
gatgaagaag	agattgattc	agatgaagac	agcgtggatg	atgcacaaga	cttagggata	1620
cgtacatcaa	caagtcccat	cgaggggtat	gtggatgagg	agcaggatga	ttatgaggat	1680
gaggaagtga	acgtggtggt	tacatcggac	tggaaacagc	ctgagctgga	atccgacggg	1740
gatgggaaaa	ctctccgatt	gacgatacca	gatggattga	ctggggagca	gaagtcgcaa	1800
tggcttgcca	cgattaaggc	agttggtcag	agtgctaaat	attggaacat	ctcagaatgt	1860
tcatttgaga	gttatgagca	aggggttttg	attagagaga	gacaaatgac	tctctgatgc	1920
tacaaagtca	ctcctgtttt	aaatgctcca	ccggttcaaa	tgacagctaa	tcaagatggt	1980
tggctctctca	gcagcactcc	atttacattt	ttgccaaga	aacaagggtg	gactccattg	2040
accatgtcct	tagaagaact	cttcaacacc	cgaggtgaat	tcatatctct	gggaggaaac	2100
gggaaaatga	gtcaccggga	ggccatcatt	ctagggttga	gacacaagaa	gctctataat	2160
caagccagac	taaagtataa	cttagcttga	atatgaaaa	aactaacaga	tatcaaaaga	2220
tatctctaac	tcagtccatt	gtgttcagtt	caatcatgag	ctctctcaag	aaaattttgg	2280
gtattaaagg	gaaagggag	aaatctaaga	aattaggtat	ggctcccca	ccctatgaag	2340
aagagactcc	aatggaatat	tctccaagtg	caccttatga	taagtcattg	tttggagtcg	2400
aagatatgga	tttccatgat	caacgtcaac	tccgatatga	gaaatttcac	ttctcattga	2460
agatgactgt	gagatcaaac	aaaccatttc	gaaattatga	tgacgttgca	gcagcgggtg	2520
ccaattggga	tcatatgtac	atcggcatgg	caggaaaacg	tcctttttat	aagatattag	2580
cattcatggg	ttctactcta	ttgaaggcta	caccagccgt	ctgggctgac	caaggacagc	2640
cagaatatca	tgctcactgt	gagggacgag	cttacttgcc	gcatcggtta	gggccgacct	2700
ctccgatggt	gaatgtccct	gaacattttc	gccgtccatt	taacatcgga	ttattcagag	2760
ggacaatcga	cataaccctg	gtacttttcg	atgatgaatc	tgtagattct	gccccggtca	2820
tatgggatca	ttttaatgca	tccagattga	gcagcttcag	agaaaaggct	ttgttgtttg	2880
gtttgattct	agaaaagaaa	gccactggga	attgggtatt	ggactctatt	agtcatttca	2940
agtaattatc	acaagtgttg	aggtgatggg	cagactatga	aaaaaactaa	cagggttcaa	3000
acactcttga	tcgaggtacc	cagttatatt	tgttacaaca	atggtgagac	ttttctctt	3060
ttgtttcttg	gccttaggag	cccactccaa	atttactata	gtattccctc	atcatcaaaa	3120
agggaaattg	aagaatgtgc	cttccacata	tcattattgc	ccttctagtt	ctgaccagaa	3180
ttggcataat	gatttgactg	gagttagtct	tcatgtgaaa	attcccaaaa	gtcacaaaagc	3240
tatacaagca	gatggctgga	tgtgccacgc	tgctaaatgg	gtgactactt	gtgacttcag	3300
atggtacgga	cccaaataca	tcacgcattc	catacactct	atgtcaccoca	ccctagaaca	3360

ES 2 741 147 T3

gtgcaagacc agtattgagc agacaaagca aggagtttgg attaatccag gctttccccc 3420
 tcaaagctgc ggatatgcta cagtgacgga tgcagaggtg gttgtgttac aagcaacacc 3480
 tcatcatgtg ttggttgatg agtacacagg agaatggatt gactcacaat tgggtggggg 3540
 caaatgttcc aaggaggttt gtcaaacggt tcacaactcg accgtgtggc atgctgatta 3600
 caagattaca gggctgtgcg agtcaaactc ggcatcagtg gatatcacct tcttctctga 3660
 ggatgggtcaa aagacgtctt tgggaaaacc gaacactgga ttcaggagta atcactttgc 3720
 ttacgaaagt ggagagaagg catgccgtat gcagtactgc acacgatggg gaatccgact 3780
 accttctgga gtatggtttg aattagtga caaagatctc ttccaggcgg caaaattgcc 3840
 tgaatgtcct agaggatcca gtatctcagc tccttctcag acttctgtgg atgttagttt 3900
 gatacaagac gtagagagga tcttagatta ctctctatgc caggagacgt ggagtaagat 3960
 acgagccaag cttcctgtat ctccagtaga tctgagttat ctcgcccacaa aaaatccagg 4020
 gagcggaccg gccttcacta tcattaatgg cactttgaaa tatttcgaaa caagatacat 4080
 cagagttgac ataagtaatc ccatcatccc tcacatgggtg ggaacaatga gtggaaccac 4140
 gactgagcgt gaattgtgga atgattggtg tccatatgaa gacgtagaga ttggtccaaa 4200
 tggggtgttg aaaactccca ctggtttcaa gtttccgctg tacatgattg ggcacggaat 4260
 gttggattcc gatctccaca aatcctccca ggctcaagtc ttcgaacatc cacacgcaaa 4320
 ggacgctgca tcacagcttc ctgatgatga gactttattt tttggtgaca caggactatc 4380
 aaaaaaccca gtagagttag tagaaggctg gttcagtagc tggaagagca cattggcatc 4440
 gttctttctg attataggct tgggggttgc attaattctc atcattcgaa ttattgttgc 4500
 gattcgctat aaatacaagg ggaggaagac ccaaaaaatt tacaatgatg tcgagatgag 4560
 tcgattggga aataaataac agatgacgca tgagggctcag atcagattta cagcgtagat 4620
 gtgatattta ggattataaa ggttccttaa ttttaatttg ttacgcgttg tatgaaaaaa 4680
 actcatcaac agccatcatg gaatcacgga aggacatcac taatcaggag gaactgtgga 4740
 aatgaagcc aagaaggaat ctggaagagg acgactatct gcacaaggac accggcgaaa 4800
 caagtatgct gaaacgacca gtgctgctgc acctgcatca gactgctcac gcagacgagt 4860
 ttgattgccc ctctgaactg cagcacaccc aggagctggt cccacagtgg catctgccc 4920
 tcaagattgc cgctatcatt gttcactga catttctgta cactctgctg agagaagtga 4980
 tccaccccct ggccaccagc catcagcagt acttctataa gatccctatc ctggtcatca 5040
 acaaggtcct gccaatggtg agcatcacac tgctggccct ggtctacctg cctggagtga 5100
 tcgagccat tgtccagctg cacaatggga caaagtataa gaaattcca cattggctgg 5160
 ataagtggat gctgactagg aaacagttcg gactgctgtc cttctttttc gccgtgctgc 5220
 acgctatcta cagcctgtcc tatcccatga ggaggagcta ccggtataag ctgctgaact 5280

ES 2 741 147 T3

gggcttacca gcaggtgcag cagaacaagg aggacgcatg gattgaacat gacgtgtggc 5340
 gcatggaaat ctacgtgagc ctgggcattg tggactggc catcctggct ctgctggcag 5400
 tgaccagtat cccttctgtc agtgactcac tgacatggag agagtttcac tacattcaga 5460
 gcaagctggg gatcgtgtcc ctgctgctgg gcaccatcca tgcactgatt tttgcctgga 5520
 acaagtggat cgatatcaag cagttcgtgt ggtatactcc ccctaccttt atgattgccg 5580
 tcttctgcc catcgtggtc ctgatcttca agtccatcct gttcctgcct tgtctgoggga 5640
 agaaaatcct gaaaattcgg cacggatggg aggatgtcac caaaatcaat aagactgaaa 5700
 tctgtagcca gctgaagctt taacgtacgt gtatgaaaa aactcatcaa cagccatcat 5760
 ggatgttaac gattttgagt tgcattgagga ctttgcattg tctgaagatg actttgtcac 5820
 ttcagaatth ctcaatccgg aagaccaaat gacatacctg aatcatgccg attataatth 5880
 gaattctccc ttaatcagcg atgatattga tttcctgatc aagaaatata atcatgagca 5940
 aattccgaaa atgtgggatg tcaagaattg ggaggaggatg ttagagatgt tgacagcctg 6000
 tcaagccagt ccaatthtat ctagcactat gcataagtgg gtgggaaagt ggctcatgtc 6060
 tgatgatcat gacgcaagcc aaggcttcag thttcttcat gaagtggaca aagaagctga 6120
 tctgacgtht gaggtggtgg agacattcat tagaggatgg ggaggctgag aattgcagta 6180
 caagaggaaa gacacatttc cggactcctt tagagttgca gcctcattgt gtcaaaaatt 6240
 ccttgattht cacaaactca ctctgataat gaattcagtc tctgaagtcg aacttaccaa 6300
 cctagcaaaag aatthtaag gaaaaaacag gaaagcaaaa agcggaaatc tgataaccag 6360
 attgagggth cccagthtag gtcctgctth tgtgactcag ggatgggtgt acatgaagaa 6420
 gttggaaatg attatggatc ggaatththt gttgatgtht aaagacgtht tcatcgggag 6480
 gatgcagacg atcctgtcca tgatctcaag agatgataat ctcttctccg agtctgatat 6540
 cthtactgta ttaaagatat accggatagg ggataagata ttagaaaggc aagggacaaa 6600
 gggttacgac ttgatcaaaa tgattgagcc tathtgtaac ttaaagatga tgaatctggc 6660
 acgtaaatat cgtcctctca tccctacatt tctcatttht gaaaaacata ttgctgactc 6720
 tgthaaggaa ggatcgaaaa tagacaaagg gattgagtht atatatgatc acattatgtc 6780
 aatccctggt gtggactthg ccttagtht ttagcgatca thtccggcact ggggtcatcc 6840
 thttatcaac tactatgagg gcttagagaa gctacacaag caggttacia tgcccaagac 6900
 tattgacaga gaatatgcag aatgtcttht tagtgatctg gcaagaatcg thcttcagca 6960
 acaattcaat gaacataaga aatggthttht tgatgtagat aaagtccac aatcccatcc 7020
 thtcaaaagc catatgaaag agaatactth gctactgca gcccaagtht aggattacgg 7080
 cgatcgctgg catcagctcc cactcatcaa atgctthgaa atcccagatt thttagatcc 7140

ES 2 741 147 T3

atcgatcatc tactcagaca aaagtcattc catgaaccgg tctgaagtac tacgacatgt 7200
 aagacttaca cctcatgtgc ccattccaag caggaaagta ttgcagacaa tgttgagac 7260
 taaggcaaca gactggaaag agtttttaaa gaaaattgac gaagaggggt tagaggatga 7320
 tgatcttgtc ataggactca aagggaaga gagagaatta aaaattgctg gaagattcctt 7380
 ttctttgatg tcctggaagc tcagagagta ttttgtcatc actgagtatt tgattaagac 7440
 gcactttgtc ccgatgttta aagggttgac catggcggat gacttgacag cggtgataaa 7500
 gaagatgatg gacacatctt caggacaagg cttagataat tatgaatcca tttgtatagc 7560
 caacatatt gactatgaga agtggacaa tcatcaaaga aaagagtcga acgggccctg 7620
 gttcaagggtg atgggtcaat tcttgggata tccacgtctg attgagagaa ctcatgaatt 7680
 ttttgagaag agtctgatat attacaatgg acgaccagat ctgatgcggg ttcgaggaaa 7740
 ttctctagtc aacgcctcat ctttaaatgt ctgctgggag ggtcaagctg ggggattaga 7800
 aggactgcga cagaaggat ggagtattct aaatttgctt gtcattcaga gagaagcaaa 7860
 aataaggaac accgccgtga aagtgctagc tcaagggtgac aatcagggtga tatgtactca 7920
 gtataaaacg aagaaatccc ggaatgatat tgagcttaag gcagctctaa cacagatggt 7980
 atctaataat gagatgatta tgtctgcgat taaatcaggc accgagaaac tgggtctttt 8040
 gattaatgat gatgagacaa tgcaatctgc tgattacctc aattacggga aggttcccat 8100
 tttcagagga gtaatcagag gccttgagac aaaaagatgg tctcgagtga cctgtgtgac 8160
 aatgatcag attccaacgt gtgcgaacat tatgagctct gtgtcaacta atgcattaac 8220
 tntagcccat tttgcccaga atccagtcaa tgccatcatt cagtataact actttggaac 8280
 atttgcaagg ctactgctga tgatgcatga ccccgctctg aggatctctc tgtatgaagt 8340
 ccaatcaaaa attccaggac ttcacagttt gacatttaaa tattctatgt tgtatctgga 8400
 tccttcgata ggaggagtct ccggaatgct actctogaga ttcctcataa gatcatttcc 8460
 agatccagtg acagaaagtt tggcgttctg gaaatttatc cactctcatg caagaagcga 8520
 ttcattaaag gagatatgtg cagtttttgg aaatcctgaa attgcaagat ttcggctaac 8580
 tcatgtcgat aaattggtgg aagacccaac ctcatgac atagctatgg gaatgagtcc 8640
 tgctaatacta ttaaagacag aggtaaaaaa atgtctactg gaatcaaggc agagcatcaa 8700
 gaaccagatt gtaagagatg ctactattta cctacaccat gaggaagaca aacttcgtag 8760
 tttcttatgg tccataaac cactgttccc tcggttcttg agtgaattca aatctgggac 8820
 attcatcgga gtagcagatg gcctgatcag cttatttcag aactctagga ctattcgaaa 8880
 ttcttttaaa aagcgttatc acagggaaact tgatgattta ataatcaaga gcgaagtttc 8940
 ctcaattatg catttgggta agctacattt gaggcgaggc tcagttcgta tgtggacttg 9000
 ctcttctact caggctgatc ttctccgatt ccggctcatgg ggaagatctg ttataggaac 9060

ES 2 741 147 T3

cacagtccct catcccttag agatgttagg acaacatddd aaaaaggaga ctccctgcag 9120
tgcttgcaac atatccggat tagactatgt atctgtccac tgtccgaatg ggattcatga 9180
cgtdtttgaa tcacgtggtc cactccctgc atattdgggt tctaaaacat ccgaatcaac 9240
ttcgatcttg cagccgtggg agagagagag taaagtaccg ttgattaagc gtgccacaag 9300
gcttcgtgat gcaattdcat ggtdttgtgc tcccgactct aacttdggcct caactatcct 9360
taagaacata aatgcattaa caggagaaga atgggtcaaag aagcagcatg gatttdaaaag 9420
gacgggatcg gcgttacaca ggttdctccac atccaggatg agtcatggtg gtdtttgcttc 9480
tcagagtacg gctgccttga ctagattgat ggcaactact gacactatga gagatctggg 9540
agaacagaac tatgatttdc tgdttcagge gacattattd tatgctcaaa taaccacaac 9600
tgtagtcagg aatggatcat ttcatagctg cacggaccat taccatataa cctgcaaadc 9660
tdgtctgagg gccattgatg agattacctt ggattcagcg atggaatata gccctccaga 9720
tgatcatca gtdtttacaat ctdggaggaa tggagaagge tcttdggggac atgaagtga 9780
acaaatatac ccagtdgaag gtgactggag gggactatct cctgtdgaac aatcttdtca 9840
agtcggacgc tgtatcgggt ttdctgtdcg tgatctggcg tatagaaaat catcccatgc 9900
agatgatagc tccatgtdtc cgttatctat acaaaacaaa gtcagaggaa gaggcttdttt 9960
aaaagggcct atggatgggt taatgagagc cagtdgtdgc caggatgatcc atcgtcgaag 10020
cttagcccat ctgaagagac cggctaadc agtctatgga gggctgattt attdgataga 10080
caaattgagt gcatctgcc ctdtdcttdc actgacgaga catggacctt taagggaga 10140
attagaaact gtdccacata agataccgac ttdcttdcct acgagcaacc gagatatggg 10200
ggtgatagtd cgtaattatt ttaaataca gtgcagactg gtagaaaaag gtcggtaca 10260
gacacattat cctcaattgt ggcttdtdc agatgtgctg tccattgatt tcttaggacc 10320
cctgtctata tcttdcaactc tattgggtat tctgtataaa cagacgtdt ctdctcgaga 10380
caaaaatgag ttgagagaac tcgctaactt gtcttdcattg ttgagatcag gagaaggatg 10440
ggaagatadc catgtcaaat tcttdcttaa ggacacttda ctctgccctg aagagatccg 10500
acatgcgtgc aaattdggga tdgctaagga atccgctgtd ttaagctatt atcctccttg 10560
gtctcaagag tcttdatggag gcatcacctc gatccccgta tatttdtdga ccaggaagta 10620
tdccaaaatt ttagatgtcc ctdcctcgggt tcaaaaccca tdggtctcgg gtctacgatt 10680
ggggcaactc cctactggag cacattataa gattaggagc attdgtaaaga acaagaacct 10740
tdgtdtataga gatttdcttda gtdgtgggga tggatctggg gggatgaccg cggcactatt 10800
gagagaaaac agacaaagta ggggaatctt caacagcctg ttagagtdtag ccggatctct 10860
tatgagagga gcatctccag agcctccaag tgcactggag acgctcgggc aagaacgatc 10920

ES 2 741 147 T3

taggtgtgtg aatggaagca catgttggga gtactcatct gacctaagcc aaaaagagac 10980
atgggattac ttcttaagat tgaagagagg cctgggtttg accgtggact taatcaccat 11040
ggacatggag gtcagagacc ctaatacaag tttgatgata gaaaagaacc tcaaagtta 11100
tctgcatcag atattagaac caactgggtgt cttaatatat aaaacatacg ggacccatat 11160
tgcgacacaa acagataata tcctgacgat aatcggtcct ttctttgaga cggttgacct 11220
agtccagtcc gaatacagca gctcacaac gtccgaggtc tattttgtag gacgaggctt 11280
gcgctctcat gttgacgaac cctgggtgga ctggccatcc ttaatggaca attggagatc 11340
catttatgct tttcatgatc ctactacaga atttatcaga gcaaaaaaag tctgtgaaat 11400
tgacagtctt ataggcattc cggctcaatt cattccagac ccatttgtaa atctcgagac 11460
catgctacag atagttgggtg ttccaacagg agtttcgcat gccgcagctc tattatcatc 11520
acaatatcca aatcaattgg tcacaacgtc aatattttat atgacactcg tgtcttatta 11580
taatgtaaac catattcgaa gaagcccaa gcctttctct cctccgtctg atggagtctc 11640
acagaacatt ggttcagcca tagtcggact aagtttttggt gtgagtttga tggagaatga 11700
tctcggatta tacaacagg ctctaggtgc aataaagacg tcattcccta ttagatggtc 11760
ctctgtccag accaaggatg ggtttacaca agaatggaga actaaaggaa acggaattcc 11820
taaagattgt cgtctctcag actctttggc tcagatagga aactggatca gagcgatgga 11880
attggttagg aacaaaacga ggcaatcagg attttctgaa accctatttg atcaattctg 11940
cggacttgca gaccatcacc tcaaattggc gaagttggga aacagaacag gaattattga 12000
ttggctaaat aatagaattt catccattga caaatccatc ttggtgacca aaagtgatct 12060
gcatgacgag aactcatgga gggagtgaag atgtattctt ccacctctca ttgggtgata 12120
cccatatatg aaaaaaacta taagtacttt aaactctctt tgttttttaa tgtatatctg 12180
gttttgttgt ttccgt 12196

<210> 13
<211> 180
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 13

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

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35 40 45

10

ES 2 741 147 T3

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
 65 70 75 80

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

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175

Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 14
 <211> 543
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 14

atgcaggccg agggcagagg cacaggcgga tctacaggcg acgccgatgg ccctggcggc 60
 cctggaattc ctgacggacc tggcggcaat gccggcgac ccggagaagc tggcgccaca 120
 ggcggaagag gacctagagg cgctggcgcc gctagagctt ctggaccagg cggaggcgcc 180
 cctagaggac ctcatggcgg agccgcctcc ggcctgaacg gctggtgcag atgtggagcc 240
 agaggccccg agagccggct gctggaattc tacctggcca tgcccttcgc ccccccatg 300
 gaagccgagc tggccagacg gtccctggcc caggatgctc ctctctgcc tgtgcccggc 360
 gtgctgctga aagaattcac cgtgtccggc aacatcctga ccatccggct gactgccgcc 420
 gaccacagac agctccagct gtctatcagc tctgcctgc agcagctgag cctgctgatg 480
 tggatcacc cagtgtttct gccctgttcc ctggctcagc ccccagcgg ccagagaaga 540
 tga 543

10

ES 2 741 147 T3

<210> 15
 <211> 11725
 <212> ADN
 <213> virus Maraba

5

<400> 15

```

acgaagacaa acaaaccatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc      60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtcatt gatgattcac tcatcacccc caaattgcct      120
gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattatttca aaaagtcccg tgatattccg      180
gtgtacataa acacgaccaa aagtttgtct gatttgccggg gctatgttta tcaaggccta      240
aagtcaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag      300
atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttggta tccaaatcgg aaaaacagga      360
gatagcgtgg ggatattcga tttactgacc ctaaaacctc tagatggtgt tttaccagat      420
ggggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg      480
gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatggt      540
ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagtttgaac cactggtgcc agaaggaaga      600
gatgtctttg atgtctgggg aatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtagat      660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcaggtatgg cacaatagtg      720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactggt      780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatggtt      840
caaatgatgt acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaatc      900
gacttaggtc tgtcctcaaa atctccatat tcatcagtta aaaatccagc tttccatttt      960
tggggatcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg     1020
gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctgggctgt tgtatgcata tgccgttggt     1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact     1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaagggc gagatgtggt cgagtggctt     1200
agttggtttg aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga     1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgagggag aagacgattg gcaagtacgc caagtcagag     1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaaa     1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag     1440
ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagtctc agagagagga aaagactaat     1500
tttgatttgt ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcgggca     1560
gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata     1620
cgtacatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat     1680
    
```


ES 2 741 147 T3

gaggaagtga acgtggtggt tacatcggac tggaaacagc ctgagctgga atccgacggg 1740
gatgggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa 1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attggaacat ctcagaatgt 1860
tcatttgaga gttatgagca aggggttttg attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc 1920
tacaaagtca ctctgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatggt 1980
tggctctca gcagcactcc atttacattt ttgccaaga aacaaggtgt gactccattg 2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgaggtgaat tcatatctct gggaggaaac 2100
gggaaaatga gtcaccggga ggccatcatt ctagggttga gacacaagaa gctctataat 2160
caagccagac taaagtataa cttagcttga atatgaaaa aactaacaga tatcaaaaaga 2220
tatctctaac tcagtccatt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaattttgg 2280
gtattaaagg gaaaggggaag aaatctaaga aattaggtat ggctcccca ccctatgaag 2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagtg caccttatga taagtcattg tttggagtgc 2400
aagatatgga tttccatgat caacgtcaac tccgatatga gaaatttcac ttctcattga 2460
agatgactgt gagatcaaac aaaccatttc gaaattatga tgacgttgca gcagcgggtgt 2520
ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg caggaaaacg tcctttttat aagatattag 2580
catcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagccgt ctgggctgac caaggacagc 2640
cagaatatca tgctcactgt gagggacgag cttacttgcc gcacggtta gggccgaccc 2700
ctccgatggt gaatgtccct gaacattttc gccgtccatt taacatcgga ttattcagag 2760
ggacaatcga cataaccctg gtacttttcg atgatgaatc tgtagattct gccccggtca 2820
tatgggatca ttttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaggct ttgttgtttg 2880
gtttgattct agaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcatttca 2940
agtaattatc acaagtgttg aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa cagggttcaa 3000
aactcttga tcgaggtacc cagttatatt tgttacaaca atggtgagac tttttctctt 3060
ttgtttcttg gccttaggag cccactccaa atttactata gtattccctc atcatcaaaa 3120
aggaattgg aagaatgtgc cttccacata tcattattgc ctttctagtt ctgaccagaa 3180
ttggcataat gatttgactg gagttagtct tcatgtgaaa attcccaaaa gtcacaaagc 3240
tatacaagca gatggctgga tgtgccacgc tgctaaatgg gtgactactt gtgacttcag 3300
atggtacgga cccaaataca tcacgcattc catacactct atgtcaccca ccctagaaca 3360
gtgcaagacc agtattgagc agacaaagca aggagtttgg attaatccag gctttcccc 3420
tcaaagctgc ggatatgcta cagtgcgga tgcagaggtg gttgtgttac aagcaacacc 3480
tcatcatgtg ttggttgatg agtacacagg agaatggatt gactcacaat tgggtggggg 3540
caaatgttcc aaggaggttt gtcaaacggt tcacaactcg accgtgtggc atgctgatta 3600

ES 2 741 147 T3

caagattaca gggctgtgcg agtcaaactct ggcatcagtg gatatcacct tcttctctga 3660
ggatggtcaa aagacgtctt tgggaaaacc gaacactgga ttcaggagta atcactttgc 3720
ttacgaaagt ggagagaagg catgccgtat gcagtactgc acacgatggg gaatccgact 3780
accttctgga gtatggtttg aattagtgga caaagatctc ttccaggcgg caaaattgcc 3840
tgaatgtcct agaggatcca gtatctcagc tccttctcag acttctgtgg atgttagttt 3900
gatacaagac gtagagagga tcttagatta ctctctatgc caggagacgt ggagtaagat 3960
acgagccaag cttcctgtat ctccagtaga tctgagttat ctgcgcccaa aaaatccagg 4020
gagcggaccg gccttcacta tcattaatgg cactttgaaa tatttcgaaa caagatacat 4080
cagagttgac ataagtaatc ccatcatccc tcacatggtg ggaacaatga gtggaaccac 4140
gactgagcgt gaattgtgga atgattggtg tccatatgaa gacgtagaga ttggtccaaa 4200
tggggtgttg aaaactccca ctggtttcaa gtttccgctg tacatgattg ggcacggaat 4260
gttggattcc gatctccaca aatcctccca ggctcaagtc ttcgaacatc cacacgcaaa 4320
ggacgctgca tcacagcttc ctgatgatga gactttattt tttggtgaca caggactatc 4380
aaaaaaccca gtagagttag tagaaggctg gttcagtagc tggaagagca cattggcatc 4440
gttctttctg attataggct tgggggttgc attaactctc atcattcgaa ttattgttgc 4500
gattcgctat aaatacaagg ggaggaagac ccaaaaaatt tacaatgatg tcgagatgag 4560
tcgattggga aataaataac agatgacgca tgagggctcag atcagattta cagcgtgaagt 4620
gtgatattta ggattataaa ggttccttaa ttttaatttg ttacgcggtg tatgaaaaaa 4680
actcatcaac agccatcgcc accatgcagg ccgagggcag aggcacaggc ggatctacag 4740
gcgacgccga tggccctggc ggccctggaa ttcttgacgg acctggcggc aatgccggcg 4800
gacccggaga agctggcgcc acagggcgaa gaggacctag aggcgctggc gccgctagag 4860
cttctggacc aggcggaggc gccctagag gacctcatgg cggagccgcc tccggcctga 4920
acggctgttg cagatgtgga gccagaggcc ccgagagccg gctgctggaa ttctacctgg 4980
ccatgccctt cgccaccccc atggaagccg agctggccag acggtccctg gcccaggatg 5040
ctcctcctct gcctgtgccc ggcgtgctgc tgaaagaatt caccgtgtcc ggcaacatcc 5100
tgaccatccg gctgactgcc gccgaccaca gacagctcca gctgtctatc agctcctgcc 5160
tgcagcagct gagcctgctg atgtggatca cccagtgctt tctgcccgtg ttctggctc 5220
agccccccag cggccagaga agatgagtcg acacgcggtg tatgaaaaaa actcatcaac 5280
agccatcatg gatgttaacg attttgagtt gcatgaggac tttgcattgt ctgaagatga 5340
ctttgtcact tcagaatttc tcaatccgga agaccaaagc acatacctga atcatgccga 5400
ttataatttg aattctccct taatcagcga tgatattgat ttctgatca agaaatataa 5460

ES 2 741 147 T3

tcatgagcaa attccgaaaa tgtgggatgt caagaattgg gagggagtgt tagagatggt 5520
 gacagcctgt caagccagtc caatthttatc tagcactatg cataagtggg tgggaaagtg 5580
 gctcatgtct gatgatcatg acgcaagcca aggcttcagt tttcttcatg aagtggacaa 5640
 agaagctgat ctgacgtttg aggtggtgga gacattcatt agaggatggg gaggtcgaga 5700
 attgcagtac aagaggaaaag acacatttcc ggactccttt agagttgcag cctcattgtg 5760
 tcaaaaattc cttgatttgc acaaaactcac tctgataatg aattcagtct ctgaagtcga 5820
 acttaccaac ctagcaaaga atthttaaagg aaaaaacagg aaagcaaaaa gcggaaatct 5880
 gataaccaga ttgagggttc ccagtttagg tcttgctttt gtgactcagg gatgggtgta 5940
 catgaagaag ttggaaatga ttatggatcg gaatthttttg ttgatgttga aagacgttat 6000
 catcgggagg atgcagacga tcctgtccat gatctcaaga gatgataatc tcttctccga 6060
 gtctgatatc tttactgtat taaagatata ccggataggg gataagatat tagaaaaggca 6120
 aggacaaaag ggttacgact tgatcaaaat gattgagcct atthtgaact taaagatgat 6180
 gaatctggca cgtaaatatc gtcctctcat ccctacattt cctcattttg aaaaacatat 6240
 tgctgactct gttaaggaag gatcgaaaat agacaaaggg attgagttha tatatgatca 6300
 cattatgtca atccctggtg tggacttgac cttagttatt tacggatcat ttcggcactg 6360
 gggatcatcct tttatcaact actatgaggg cttagagaag ctacacaagc aggttacaat 6420
 gcccaagact attgacagag aatatgcaga atgtcttgct agtgatctgg caagaatcgt 6480
 tcttcagcaa caattcaatg aacataagaa atggthttggt gatgtagata aagtcccaca 6540
 atcccatcct ttcaaaaagcc atatgaaaga gaatacttg cctactgcag cccaagttca 6600
 ggattacggc gatcgctggc atcagctccc actcatcaaa tgcttcgaaa tcccagattt 6660
 gttagatcca tcgatcatct actcagacaa aagtcattcc atgaaccggg ctgaagtact 6720
 acgacatgta agacttacac ctcatgtgcc cattccaagc aggaaagtat tgacagacaat 6780
 gttggagact aaggcaacag actggaaga gthtttaag aaaattgacg aagaggggtt 6840
 agaggatgat gatcttgtca taggactcaa agggaaagag agagaattaa aaattgcggg 6900
 aagattcttt tctttgatgt cctggaagct cagagagtat tttgtcatca ctgagtattt 6960
 gattaagacg cactthtgc ccgatgttha agggthgacc atggcggatg acttgacagc 7020
 ggtgataaag aagatgatgg acacatcttc aggacaaggc ttagataatt atgaatccat 7080
 ttgtatagcc aaccatattg actatgagaa gtggaacaat catcaaagaa aagagtcgaa 7140
 cgggcccggtg ttcaaggtga tgggtcaatt cttgggatat ccacgtctga ttgagagaac 7200
 tcatgaattt tttgagaaga gtctgatata ttacaatgga cgaccagatc tgatgcgggt 7260
 tcgaggaaat tctctagtca acgcctcatc thttaaagtc tgctgggagg gtcaagctgg 7320
 gggattagaa ggactgcgac agaagggatg gagtattcta aatttgcttg tcattcagag 7380

ES 2 741 147 T3

agaagcaaaa ataaggaaca ccgccgtgaa agtgctagct caaggtgaca atcaggtgat 7440
 atgtactcag tataaaacga agaaatcccg gaatgatatt gagcttaagg cagctctaac 7500
 acagatggta tctaataatg agatgattat gtctgcgatt aatcaggca cggagaaact 7560
 gggctctttg attaatgatg atgagacaat gcaatctgct gattacctca attacgggaa 7620
 ggttcccatt ttcagaggag taatcagagg ccttgagaca aaaagatggg cacgcgtgac 7680
 ctgtgtgaca aatgatcaga ttccaacgtg tgcgaacatt atgagctctg tgtcaactaa 7740
 tgcattaact gtagcccatt ttgccgagaa tccagtcaat gccatcattc agtataacta 7800
 ctttggaaaca tttgcaaggc tactgctgat gatgcatgac cccgctctga ggatctctct 7860
 gtatgaagtc caatcaaaaa ttccaggact tcacagtttg acatttaaat attctatggt 7920
 gtatctggat ccttcgatag gaggagtctc cggaatgtca ctctcgagat tcctcataag 7980
 atcatttcca gatccagtga cagaaagttt ggcgttctgg aaatttatcc actctcatgc 8040
 aagaagcgat tcattaaggg agatatgtgc agtttttggg aatcctgaaa ttgcaagatt 8100
 tccgctaact catgtcgata aattggtgga agacccaacc tcattgaaca tagctatggg 8160
 aatgagtcct gctaactctat taaagacaga ggtaaaaaaaa tgtctactgg aatcaaggca 8220
 gagcatcaag aaccagattg taagagatgc tactatttac ctacaccatg aggaagacaa 8280
 acttcgtagt ttcttatggg ccataacacc actgttccct cggttcttga gtgaattcaa 8340
 atctgggaca ttcatcggag tagcagatgg cctgatcagc ttatttcaga actctaggac 8400
 tattcgaaat tcttttaaaa agcgttatca cagggaaact gatgatttaa taatcaagag 8460
 cgaagtttcc tcacttatgc atttgggtaa gctacatttg aggcgaggct cagttcgtat 8520
 gtggacttgc tcttctactc aggctgatct tctccgattc cggatcatggg gaagatctgt 8580
 tataggaacc acagtccctc atcccttaga gatgttagga caacatttta aaaaggagac 8640
 tccttgcagt gcttgcaaca tatccggatt agactatgta tctgtccact gtccgaatgg 8700
 gattcatgac gtttttgaat cacgtggtcc actccctgca tatttggggt ctaaaacatc 8760
 cgaatcaact tcgatcttgc agccgtggga gagagagagt aaagtaccgt tgattaagcg 8820
 tgccacaagg ctctcgtgatg caatttcatg gtttgtgtct cccgactcta acttggcctc 8880
 aactatcctt aagaacataa atgcattaac aggagaagaa tgggtcaaaga agcagcatgg 8940
 atttaaaagg acgggatcgg cgttacacag gttctccaca tccaggatga gtcatgggtg 9000
 ttttgcttct cagagtacgg ctgccttgac tagattgatg gcaactactg aactatgag 9060
 agatctggga gaacagaact atgatttctt gtttcaggcg acattattgt atgctcaaat 9120
 aaccacaact gtagtcagga atggatcatt tcatagctgc acggaccatt accatataac 9180
 ctgcaaatct tgtctgaggg ccattgatga gattaccttg gattcagcga tggaaatag 9240

ES 2 741 147 T3

ccctccagat gtatcatcag tttacaatc ttggaggaat ggagaaggct cttggggaca 9300
 tgaagtgaaa caaatatacc cagttgaagg tgactggagg ggactatctc ctgttgaaca 9360
 atcttatcaa gtccgacgct gtatcggggt tctgttcgggt gatctggcgt atagaaaatc 9420
 atcccatgca gatgatagct ccatgtttcc gttatctata caaaacaaag tcagaggaag 9480
 aggcttttta aaagggctta tggatggggt aatgagagcc agttggtgcc aggtgatcca 9540
 tcgtcgaagc ttagcccatc tgaagagacc ggctaatagca gtctatggag ggctgattta 9600
 tttgatagac aaattgagtg catctgcccc ttttctttca ctgacgagac atggaccttt 9660
 aaggaagaa ttagaaactg ttccacataa gataccgact tcttatccta cgagcaaccg 9720
 agatatgggg gtgatagttc gtaattatth taaatatcag tgcagactgg tagaaaaagg 9780
 tcggtacaag acacattatc ctcaattgtg gcttttctca gatgtgctgt ccattgattt 9840
 cttaggacct ctgtctatat cttcaactct attgggtatt ctgtataaac agacgttatc 9900
 ttctcgagac aaaaatgagt tgagagaact cgctaacttg tcttcattgt tgagatcagg 9960
 agaaggatgg gaagatatcc atgtcaaatt cttctctaag gacactttac tctgccctga 10020
 agagatccga catgcgtgca aatttgggat tgctaaggaa tccgctgttt taagctatta 10080
 tcctccttgg tctcaagagt cttatggagg catcacctcg atccccgtat atttttcgac 10140
 caggaagtat cccaaaattt tagatgtccc tcctcggggt caaaacccat tggctctcggg 10200
 tctacgattg gggcaactcc ctactggagc acattataag attaggagca ttgtaaagaa 10260
 caagaacctt cgttatagag atttccttag ttgtggggat ggatctgggg ggatgaccgc 10320
 ggcaactatt agagaaaaca gacaaagtag gggaatcttc aacagcctgt tagagttagc 10380
 cggatctctt atgagaggag catctccaga gcctccaagt gcactggaga cgctcgggca 10440
 agaacgatct aggtgtgtga atggaagcac atgttggggag tactcatctg acctaagcca 10500
 aaaagagaca tgggattact tcttaagatt gaagagagggc ctgggtttga ccgtggactt 10560
 aatcaccatg gacatggagg tcagagacct taatacaagt ttgatgatag aaaagaacct 10620
 caaagtttat ctgcatcaga tattagaacc aactgggtgtc ttaatatata aaacatacgg 10680
 gacctatatt gcgacacaaa cagataatat cctgacgata atcggtcctt tctttgagac 10740
 ggttgacctt gtccagtcg aatacagcag ctcaaaaacg tccgaggctt attttgtagg 10800
 acgaggcttg cgctctcatg ttgacgaacc ctgggtggac tggccatcct taatggacaa 10860
 ttggagatcc atttatgctt tcatgatcc tactacagaa tttatcagag caaaaaaagt 10920
 ctgtgaaatt gacagtctta taggcattcc ggctcaattc attccagacc catttgtaaa 10980
 tctcgagacc atgctacaga tagttggtgt tccaacagga gtttcgcatg ccgacagctct 11040
 attatcatca caatatccaa atcaattggt cacaacgtca atattttata tgacactcgt 11100
 gtcttattat aatgtaaacc atattcgaag aagccccaaag cctttctctc ctccgtctga 11160

ES 2 741 147 T3

tggagtctca cagaacattg gttcagccat agtcggacta agtttttggg tgagtttgat 11220
 ggagaatgat ctcggattat acaaacaggc tctaggtgca ataaagacgt cattccctat 11280
 tagatgggtcc tctgtccaga ccaaggatgg gtttacacaa gaatggagaa ctaaaggaaa 11340
 cggaaattcct aaagattgtc gtctctcaga ctctttggct cagataggaa actggatcag 11400
 agcgatggaa ttggtttagga acaaaacgag gcaatcagga ttttctgaaa ccctatttga 11460
 tcaattctgc ggacttgcag accatcacct caaatggcgg aagttgggaa acagaacagg 11520
 aattattgat tggctaaata atagaatttc atccattgac aaatccatct tggtgaccaa 11580
 aagtgatctg catgacgaga actcatggag ggagtgaaaga tgtattcttc cacctctcat 11640
 tgggtgatac ccatatatga aaaaaactat aagtacttta aactctcttt gttttttaat 11700
 gtatatctgg ttttgttgtt tccgt 11725

<210> 16
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 16

Met Pro Val Gly Gln Ala Asp Tyr Phe Glu Tyr His Gln Glu Gly Gly
 1 5 10 15
 Pro Asp Gly Glu Pro Asp Met Pro Pro Gly Ala Ile Glu Gln Gly Pro
 20 25 30
 Ala Asp Asp Pro Gly Glu Gly Pro Ser Thr Gly Pro Arg Gly Gln Gly
 35 40 45
 Asp Gly Gly Arg Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Gly Lys His Arg Gly
 50 55 60
 Gln Gly Gly Ser Asn Gln Lys Phe Glu Asn Ile Ala Asp Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Thr Leu Leu Ala Arg Cys His Val Glu Arg Thr Thr Asp Glu Gly Thr
 85 90 95
 Trp Val Ala Gly Val Phe Val Tyr Gly Gly Ser Lys Thr Ser Leu Tyr
 100 105 110
 Asn Leu Arg Arg Gly Ile Ser Leu Ala Ile Pro Gln Cys Arg Leu Thr
 115 120 125
 Pro Leu Ser Arg Leu Pro Phe Gly Met Ala Pro Gly Pro Gly Pro Gln
 130 135 140

10

ES 2 741 147 T3

Pro Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile Val Cys Tyr Phe Ile Val Phe Leu
145 150 155 160

Gln Thr His Ile Phe Ala Glu Gly Leu Lys Asp Ala Ile Lys Asp Leu
165 170 175

Val Met Pro Lys Pro Ala Pro Thr Cys Asn Ile Lys Ala Thr Val Cys
180 185 190

Ser Phe Asp Asp Gly Val Asp Leu Pro Pro Trp Phe Pro Pro Met Val
195 200 205

Glu Gly Ala Ala Ala Glu Gly Asp Asp Gly Asp Asp Gly Asp Asp Gly
210 215 220

Asp Glu Gly Gly Asp Gly Asp Glu Gly Glu Glu Gly Gln Glu
225 230 235

<210> 17
<211> 717
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 17

atgccagtgc gccaggctga ttactttgaa taccaccagg aggggggacc agacggagaa 60
ccagacatgc caccaggagc cattgaacag ggaccagcag acgatcctgg agagggacca 120
tcaactggac cccgaggaca gggggacggc ggaaggagaa agaaaggggg atggttcgga 180
aagcaccgag gacagggagg gagcaaccag aaatttgaaa atatcgctga cggcctgcga 240
aactgctgg caaggtgcca tgtggagaga accacagatg aaggcacatg ggtcgccgga 300
gtgttcgtct acggcggaag caagacttcc ctgtataacc tgcggcgcg gcatctctctg 360
gccattccac agtgccggct gaccocctctg agtcgcctgc cattcgggat ggctcctgga 420
ccaggaccac agcctggacc actgagggag tccatcgtgt gctacttcat tgtctttctg 480
cagacacaca tctttgccga aggcctgaag gacgccatca aggacctggt catgccaag 540
cctgcaccaa cttgcaatat caaggccacc gtgtgcagtt tcgacgatgg cgtggacctg 600
cccccttggt ttccacctat ggtggagggg gccgctgcag aaggggacga tggcgatgac 660
10 ggggacgatg gggatgaagg cggggacggc gatgagggag aagaggggca ggaataa 717

<210> 18
<211> 30
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

20 <400> 18

actggaattc atgcatcaga agcgaactgc 30

5 <210> 19
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cebador

<400> 19

actgggatcc tcaactgctgg gaggcacac 29

15 <210> 20
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Cebador

<400> 20

25 actgggatcc atgcaggccg agggcagag 29

30 <210> 21
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Cebador

<400> 21

actgggatcc tcatcttctc tggccgctgg 30

40 <210> 22
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Cebador

<400> 22

50 actggaattc atggaatcac ggaaggacat c 31

55 <210> 23
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cebador

60 <400> 23

actgggatcc ttaaagcttc agctggctac ag 32

65 <210> 24
 <211> 29
 <212> ADN

ES 2 741 147 T3

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Cebador
5 <400> 24
actggaattc atgccagtcg gccaggctg 29
10 <210> 25
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
15 <220>
<223> Cebador
<400> 25
20 actgggatcc ttattcctgc ccctctctc c 31

REIVINDICACIONES

1. Partícula viral Maraba MG1 aislada que tiene un genoma que codifica para una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante de SEQ ID NO: 1 para su uso en terapia viral oncolítica induciendo una respuesta inmunitaria en un mamífero en un formato de sensibilización-refuerzo, en la que un primer adenovirus que expresa una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante de SEQ ID NO: 1, como proteína antigénica, se administra al mamífero en una cantidad adecuada para generar una respuesta inmunitaria, y
- el virus Maraba MG1 se administra en una cantidad adecuada para terapia viral oncolítica; y
- en la que el primer adenovirus se administra como vector de sensibilización y el virus Maraba MG1 se administra como vector de refuerzo en un primer y segundo refuerzo.
2. Partícula viral Maraba MG1 aislada para su uso según la reivindicación 1, en la que la variante de SEQ ID NO: 1 tiene al menos un epítipo asociado a tumor seleccionado del grupo que consiste en: FLWGPRLV (SEQ ID NO: 27), KVAELVHFL (SEQ ID NO: 28), EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 35), KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 36), y RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 37), y es al menos el 70%, el 80%, el 90% o el 95% idéntico a SEQ ID NO: 1.
3. Partícula viral Maraba MG1 aislada para su uso según la reivindicación 1, en la que la variante de SEQ ID NO: 1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.
4. Partícula viral Maraba MG1 aislada para su uso según la reivindicación 1, en la que el genoma incluye un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2, 3 o 5; o donde el genoma incluye un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 6.
5. Vacuna viral de sensibilización-refuerzo heterólogo oncolítica para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero en un formato de sensibilización-refuerzo que comprende:
- un primer adenovirus que expresa una proteína que comprende
- la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante de SEQ ID NO: 1; como proteína antigénica, formulada para generar una inmunidad frente a la proteína o variante de la misma en el mamífero; y
- una partícula viral Maraba MG1 que tiene un genoma que codifica para una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante de SEQ ID NO: 1 en la que la proteína codificada se expresa como una proteína antigénica, formulada para inducir la respuesta inmunitaria en el mamífero;
- en la que la partícula viral Maraba MG1 ha de administrarse dentro de un intervalo de respuesta inmunitaria adecuado de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2-4 días, aproximadamente 1 semana o aproximadamente 2 semanas tras la administración del primer adenovirus; y
- en la que el primer adenovirus se administra como vector de sensibilización y el virus Maraba MG1 se administra como vector de refuerzo en un primer y segundo refuerzo.
6. Vacuna viral oncolítica para su uso según la reivindicación 5, en la que
- el virus Maraba MG1 incluye un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2;
- el primer virus incluye un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2; o
- el virus Maraba MG1 incluye un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2, y
- el primer virus incluye un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2.
7. Vacuna viral oncolítica para su uso según la reivindicación 5, en la que
- el virus Maraba MG1 incluye un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3;
- el primer virus incluye un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3; o

el virus Maraba MG1 incluye un complemento inverso y una versión de ARN de un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3, y

el primer virus incluye un transgén que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3.

- 5
8. Vacuna viral oncolítica para su uso según la reivindicación 5, en la que la variante de proteína que se expresa por el primer virus incluye al menos un epítipo asociado a tumor seleccionado del grupo que consiste en: FLWGPRLV (SEQ ID NO: 27), KVAELVHFL (SEQ ID NO: 28), EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 35), KLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 36) y RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 37), y es al menos el 70%, el 80%, el 90% o el 95% idéntico a SEQ ID NO: 1.
- 10
9. Vacuna viral oncolítica para su uso según la reivindicación 8, en la que la variante de proteína que se expresa por el primer virus, el virus Maraba MG1, o ambos, tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 o se codifica por una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5.
- 15
10. Vacuna viral oncolítica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en la que la proteína antigénica expresada por el primer virus y la proteína antigénica expresada por el virus Maraba MG1 son idénticas.
- 20
11. Vacuna viral oncolítica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en la que el virus Maraba MG1 y el primer virus expresan diferentes variantes de la proteína que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1.
- 25
12. Vacuna viral oncolítica para su uso según la reivindicación 11, en la que
- el virus Maraba MG1 incluye un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 o 3, y el primer virus incluye una secuencia que es SEQ ID NO: 5; o
- 30
- el virus Maraba MG1 incluye un complemento inverso y una versión de ARN de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5, y el primer virus incluye una secuencia que es SEQ ID NO: 2 o 3.
- 35
13. Vacuna viral oncolítica para su uso según la reivindicación 11, en la que uno de cualquiera del virus Maraba MG1 o el primer virus son capaces de expresar una proteína que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 4, y el otro del virus Maraba MG1 y el primer virus son capaces de expresar una proteína que comprende la otra secuencia.
- 40
14. Partícula viral Maraba MG1 aislada para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el virus Maraba MG1 es para la administración aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2-4 días, aproximadamente 1 semana, o aproximadamente 2 semanas tras la administración del primer virus.
15. Kit para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero tal como se define en la reivindicación 1, comprendiendo el kit un primer virus y un virus Maraba MG1 tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

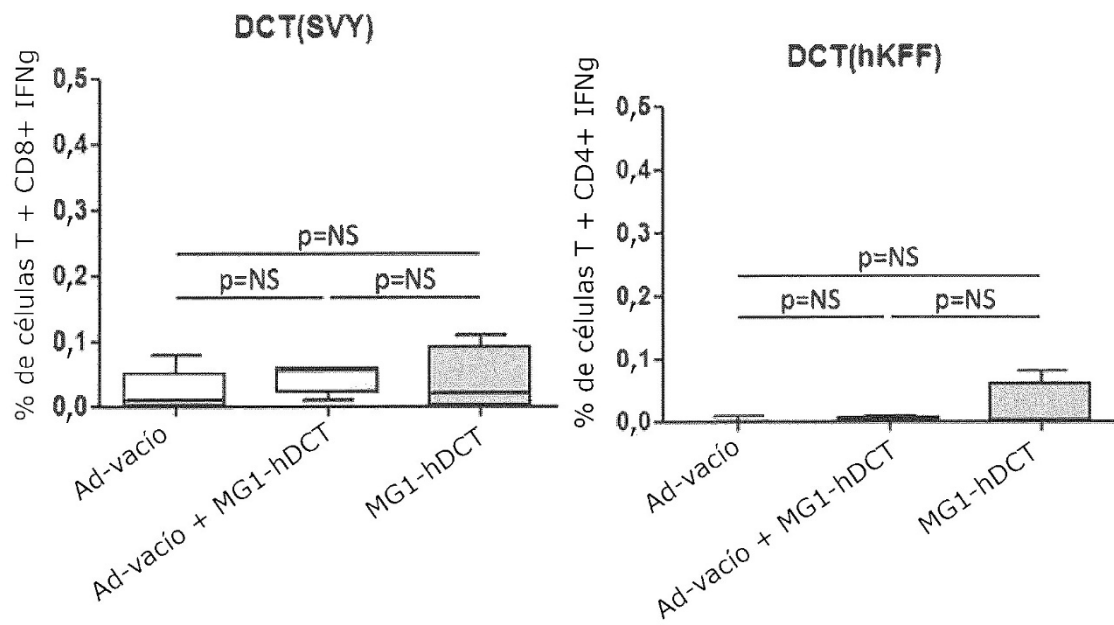


Figura 1A

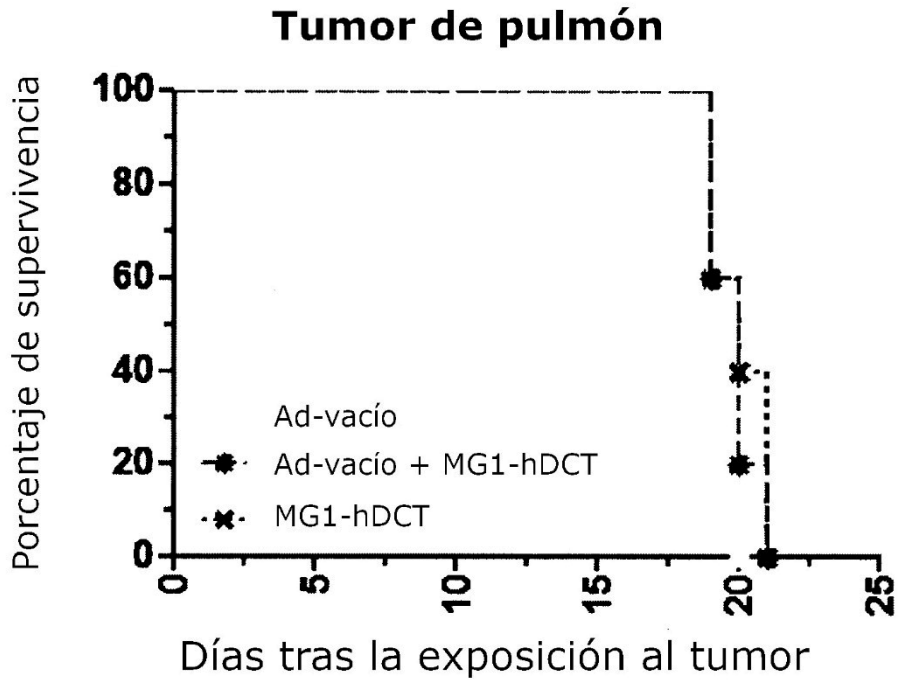


Figura 1B

Respuesta de células T CD8 de frecuencia de refuerzo con DCT(SVY)

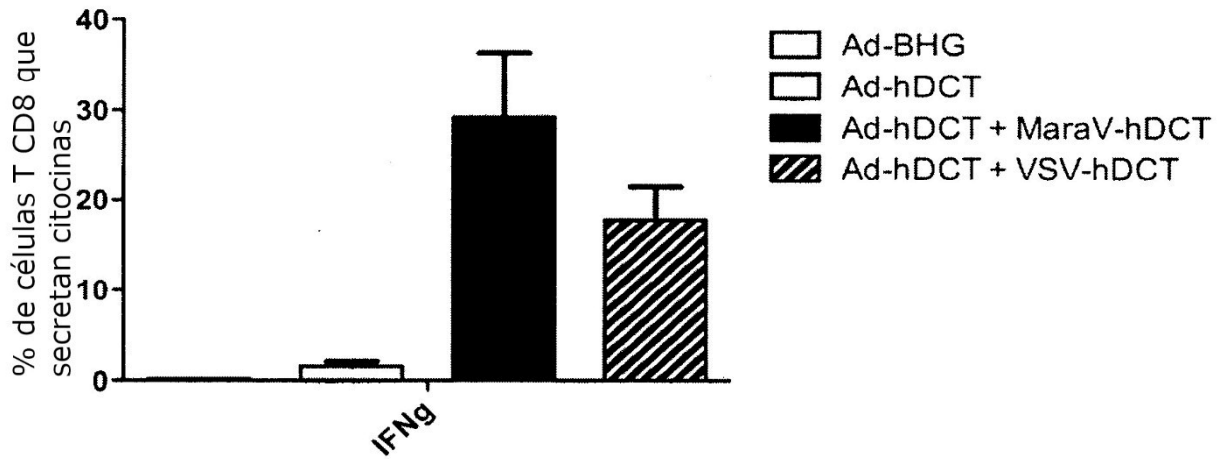


Figura 2

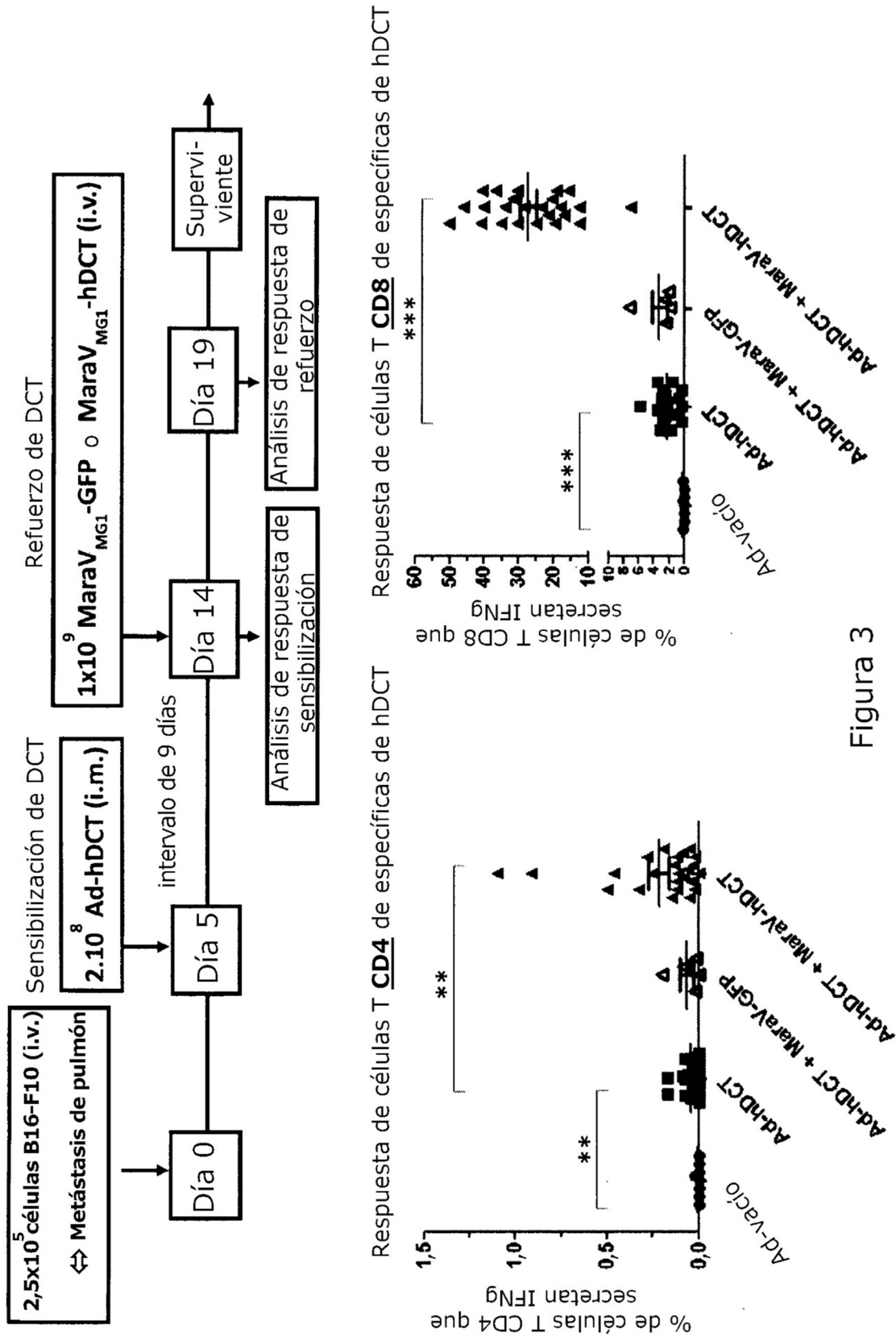


Figura 3

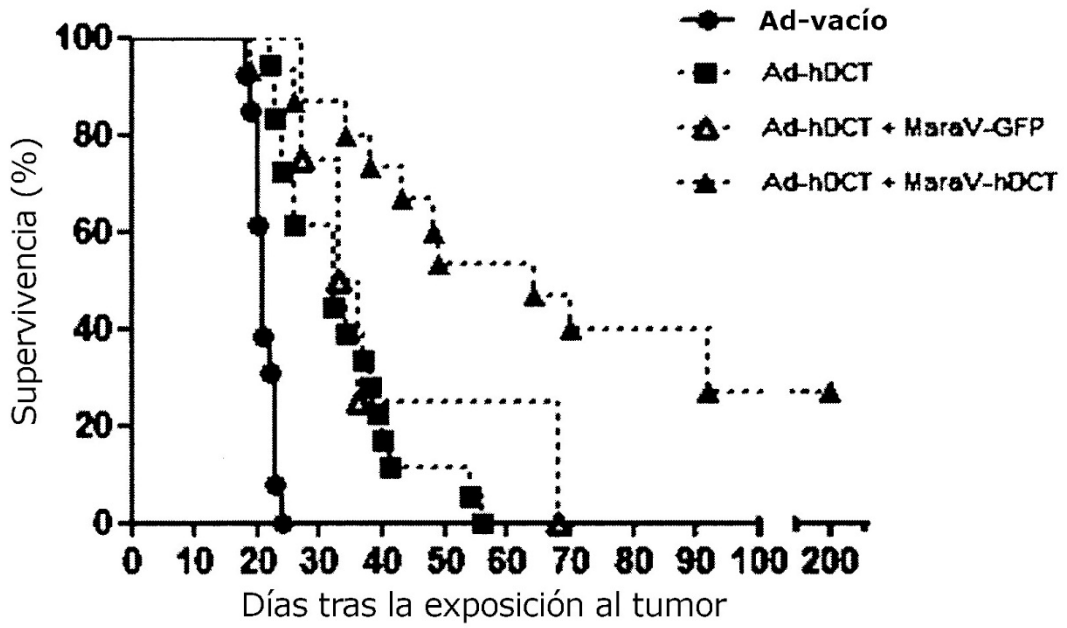


Figura 4

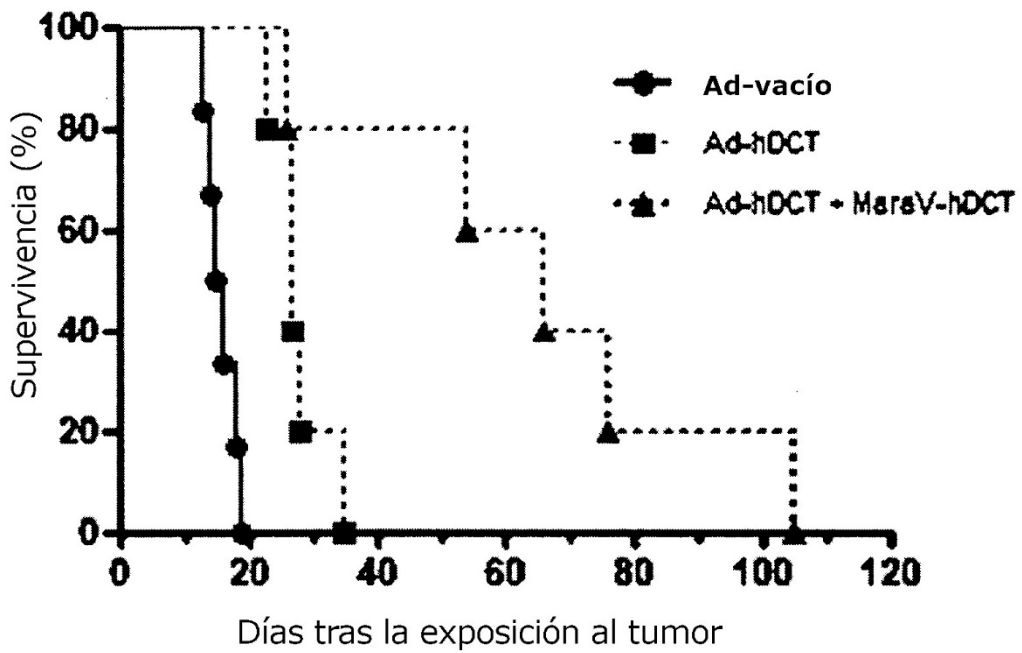


Figura 5

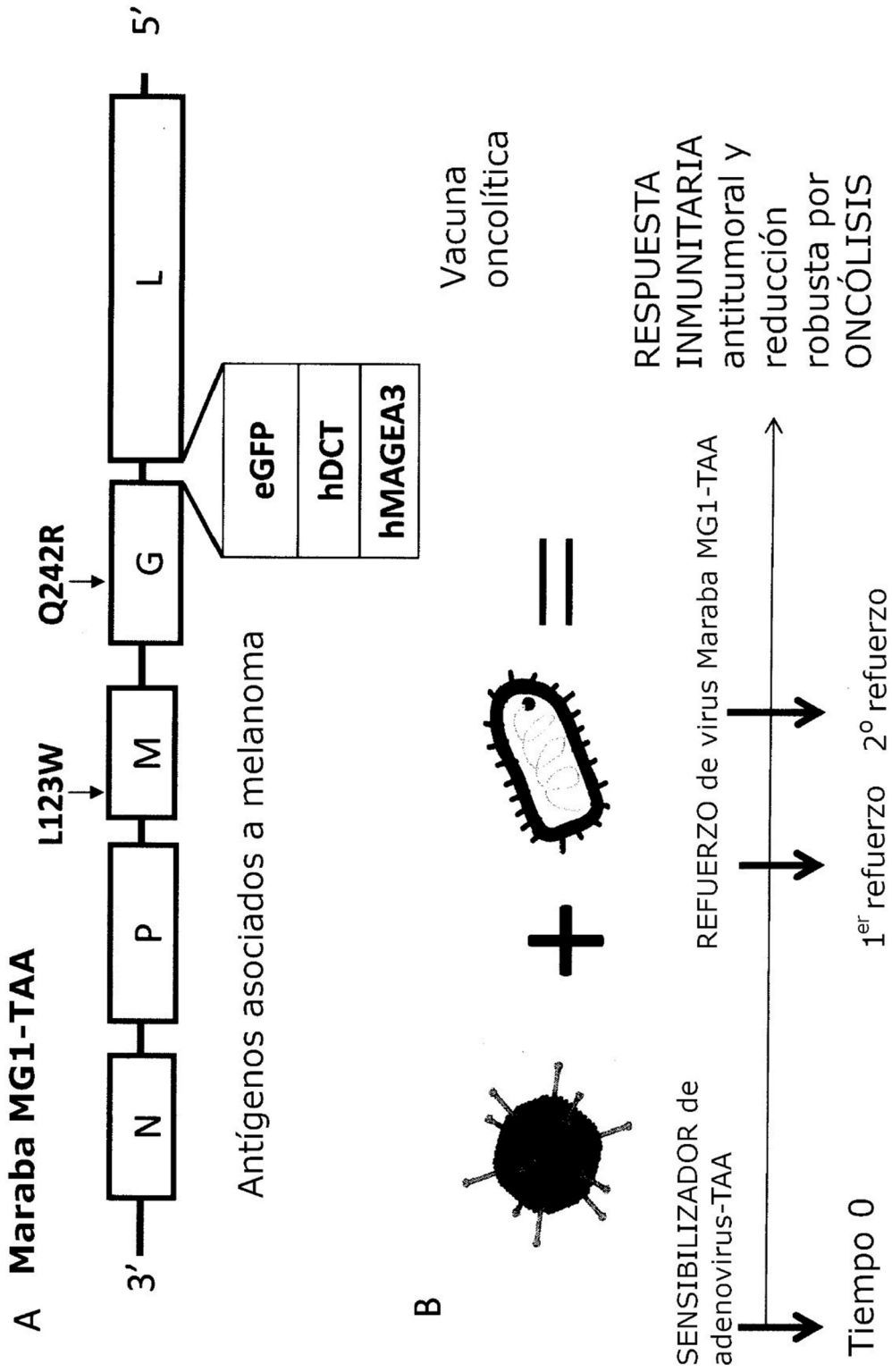


Figura 6

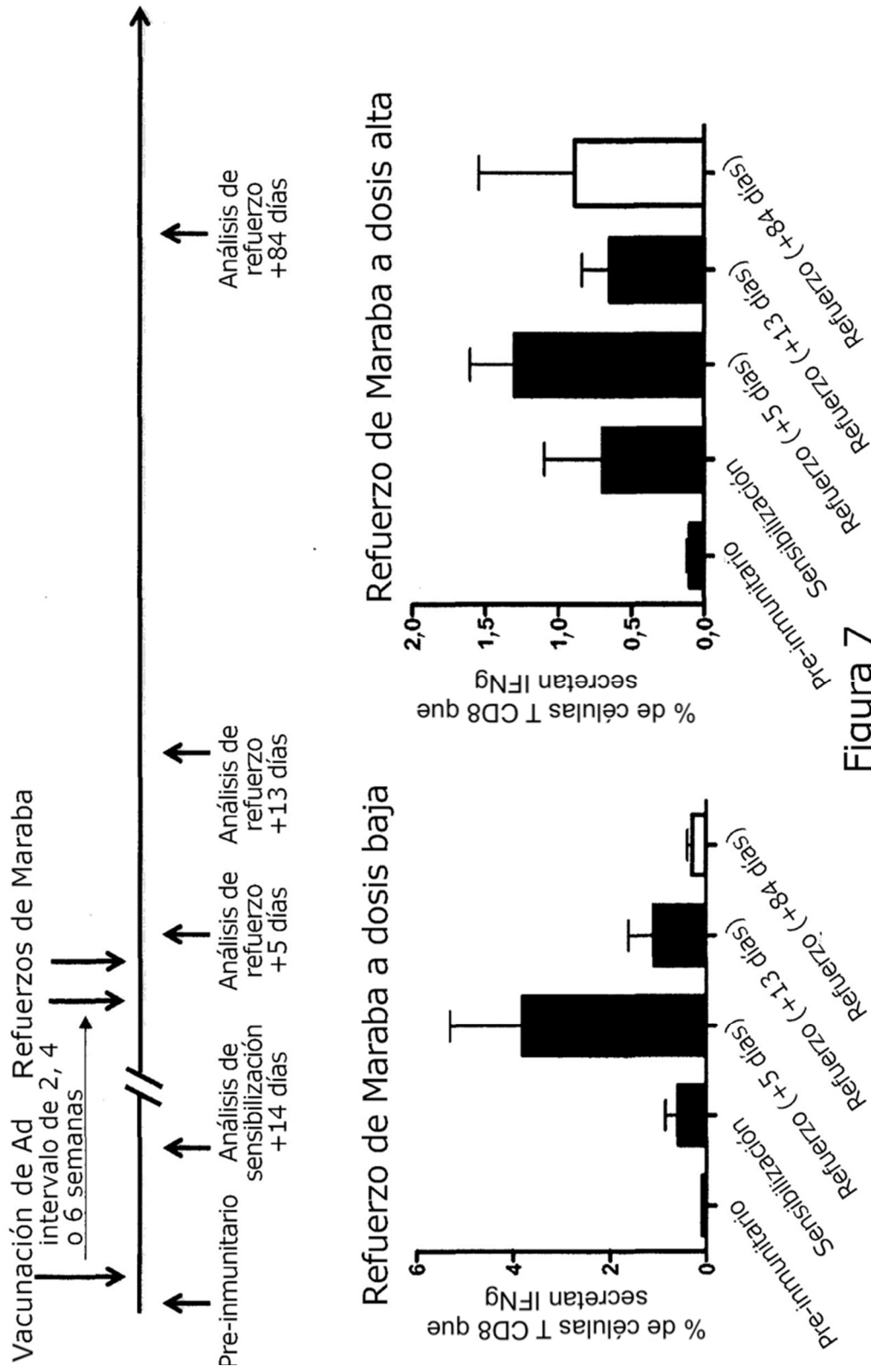


Figura 7

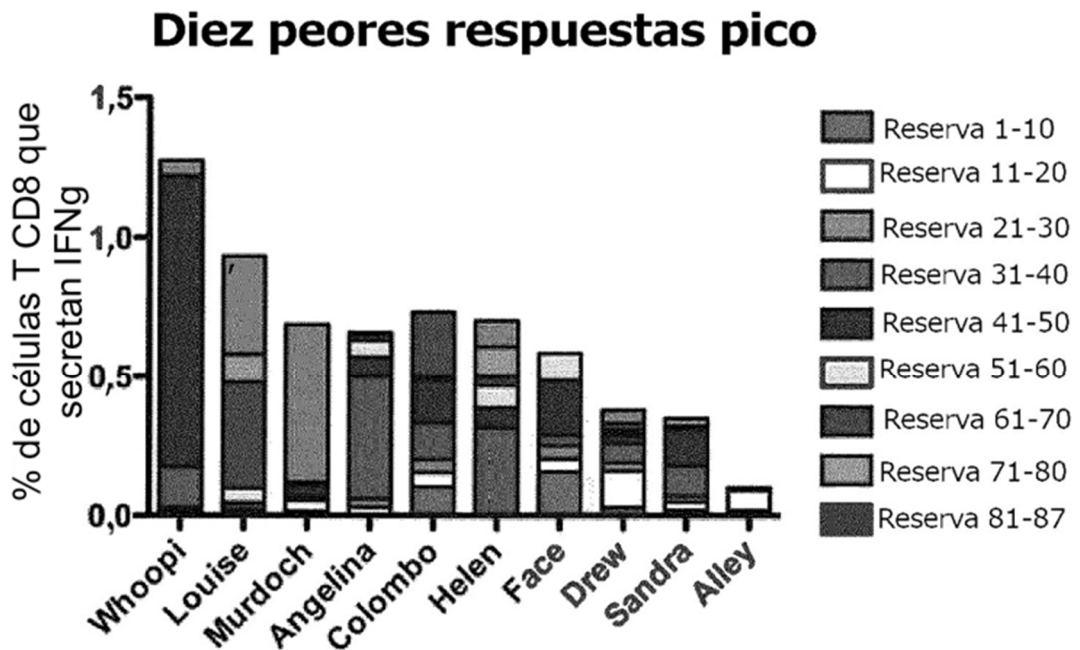
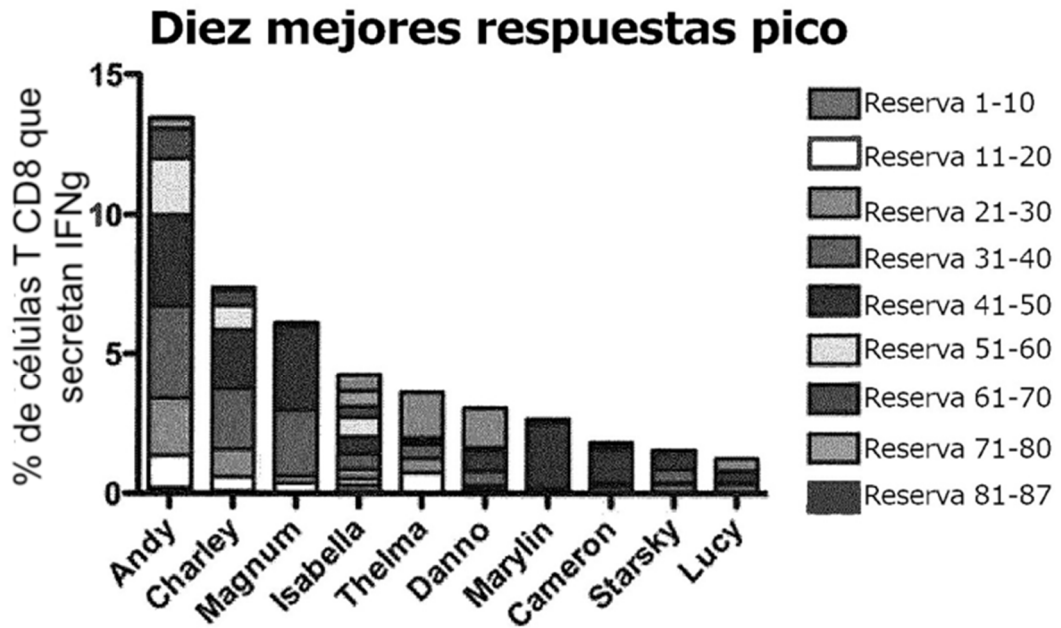


Figura 8