

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

10-23973

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTÍGENOS
NEUMOCÓCICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/09

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Título, Com
01-03-2010



**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

**2
SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea,
Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución : Suiza
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

**3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 41.654.882
T.P 20824 CSJ

**4
INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/002866 Fecha 01 de agosto de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/016515 A3 Fecha 05 de febrero de 2009

6 TITULO (54) COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTÍGENOS NEUMOCÓCICOS.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 39/09

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
GRAN BRETAÑA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha
1 de agosto de 2007
29 de agosto de 2007

(31) Número de Solicitud
0714963.6
60/966,866

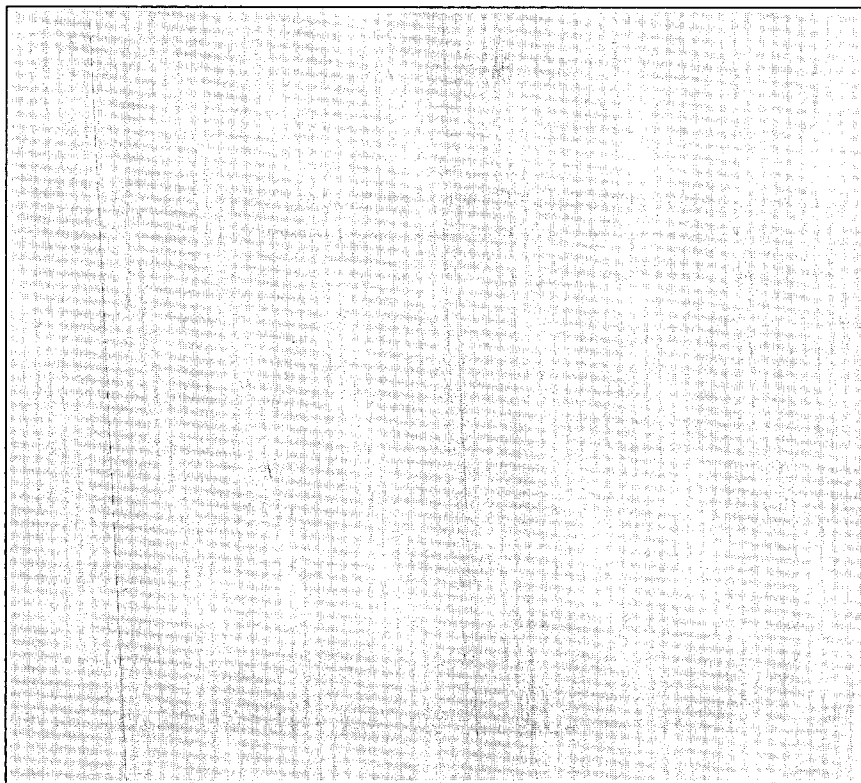
9 Comprobante de pago No. 10-6,999 // 10-7,000 // 10-7,089

Fecha 29 de enero de 2010

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinión escrita. * Notificaciones de los inventores.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

As. P-2460

ANEXOS

INVENTORES

1.)

DONATI, Claudio

(Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena, Italia);

2.)

MUZZI, Alessandro

(Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena, Italia);

3.)

MASIGNANI, Vega

(Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena, Italia);

4.)

BAGNOLI, Fabio

(Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena, Italia);

5.)

RUGGIERO, Paolo

(Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena, Italia);

6.)

BAROCCHI, Michèle

(Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena, Italia).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 6,999
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023973-00000-0000

Fecha: 2010-03-01 15:33:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 450

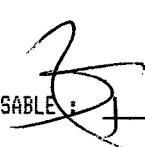
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111710620	28/01/2010	66,939,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2460
3

1. PURPOSE

2. SUMMARY
3. REFERENCES

4. ANALYSIS

DATE	BY	FOR	THRU	DATE	BY	FOR	THRU
10/10/54	10/10/54	10/10/54	10/10/54	10/10/54	10/10/54	10/10/54	10/10/54

5. CONCLUSIONS

DATE	BY	FOR	THRU
10/10/54	10/10/54	10/10/54	10/10/54

6. RECOMMENDATIONS
7. REFERENCES

8. DISTRIBUTION

9. APPENDICES
10. INDEX

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 7,000
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023973- -00000-0000

Fecha: 2010-03-01 15:33:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 450

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111710620	28/01/2010	66,939,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION
SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SECRET IS A REFERENCE TO INFORMATION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 7,089
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023973- -00000-0000

Fecha: 2010-03-01 15:33:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 450

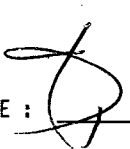
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				7006	29/01/2010	12,105,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

50054-CO-PCT

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Steve Braithwaite y Bernd Liphardt

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Novartis AG.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Suiza

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

Lichtstrasse 35, 4052 Basel, Suiza

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo; Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Basilea, Suiza

a los 1 días de Octubre de 2008

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

STEVE BRAITHWAITE and BERND LIPHARDT

legal representative(s) of

NOVARTIS AG

an organization existing under the laws of

SWITZERLAND

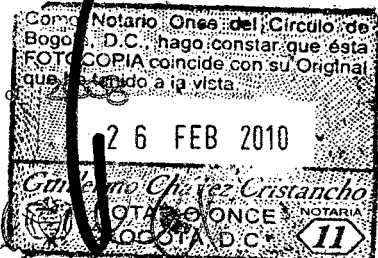
and in present execution of its business activity, domiciled at

LICHTSTRASSE 35, 4052 BASEL, CH

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 01st day of OCTOBER

Novartis AG
Steve Braithwaite
Head of Patent Administration
Novartis Animal Health

B. Liphardt

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight); the undersigned Notary Public at Basel, Switzerland, Dr. Thomas Gelzer,

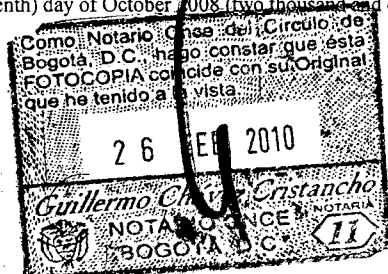
CERTIFIES

1. That **Mr. Steve Braithwaite**, British citizen, residing in Basel, Switzerland, and **Mr. Bodo Liphardt**, German citizen, residing in Reinach/BL, Switzerland, (the "grantors"), both of legal age, set their hand on the foregoing document.
2. That the authenticity of the signatures of the grantors has been established by means of comparison and that they have the legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantors have executed the foregoing document as proxy holders on behalf of **Novartis AG**, in Basel, Switzerland ("the corporate person"), with joint signature at two.
4. That the corporate person, having its home office in Basel, Switzerland, is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantors have in fact the referred to authority and that their representation is legal.
6. That I have based certifications 3 (three), 4 (four) and 5 (five) above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin of source:

- Online Extract from the Register of Commerce of the Canton Basel-City/Switzerland, for Novartis AG of today.

- Power of Attorney dated December 20 (twenty), 2007 (two thousand and seven).

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight)



Leg.Prot.Nr. 343/2008

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Al 10 (diez) del mes de octubre de 2008 (dos mil y ocho), el suscrito Notario Publico de Basilea, Suiza, Dr. Thomas Gelzer,

DA FE

1. Que los **Señores Steve Braithwaite**, de Gran Bretaña, en Basilea, Suiza, y **Bodo Liphardt**, de Alemania, en Reinach/BL, Suiza (los "otorgantes"), mayor de edad, firmen de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que la autenticidad de las firmas de los otorgantes fué verificada por comparación y que ellos tienen capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que los otorgantes han suscrito el referido documento en su carácter de mandatarios de **Novartis AG** (la "persona jurídica"), facultados para hacer uso conjuntamente de la firma social.
4. Que la persona jurídica con sede en Basilea, Suiza, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que los otorgantes tienen efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3 (tres), 4 (cuatro) y 5 (cinco) anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Online Extracto del registro mercantil de Basilea-Ciudad/Suiza, para Novartis AG de hoy.

- Poder del 20 (veinte) de diciembre de 2007 (dos mil y siete).

T. Gelzer
Dr. Th. Gelzer
Notar

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

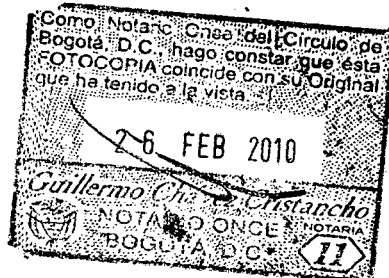
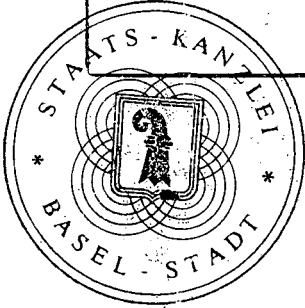
1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von *Dr. iur. H. Gelzer*
3. in seiner Eigenschaft als *off. Notar*
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Gemeinden*

Bestätigt

10. Okt. 2008

5. in Basel (Bâle)
6. am
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. unter Nr. *8925/15089*
9. Siegel/Stempel:
10. Unterschrift: *[Signature]*

Helena Schaffner



APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por el Dr. Ins. M. Gelzer

3. en su calidad de Notario publico

4. está provisto con el timbre del notario nombrado

confirmado

5. en Basilea

6. el 10 de octubre de 2008

7. por la cancillería estatal del cantón de ciudad Basilea

8. bajo el numero 8925 – 15089

9. Sello

10. Firma

cancillería estatal del cantón
de ciudad Basilea

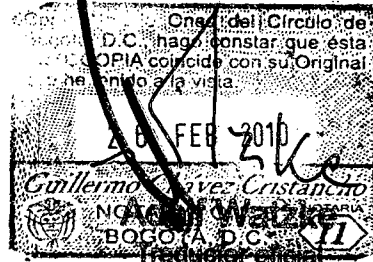
Firma

Helena Schaffner

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
200 FEB 29 A 10:59
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
006805
A. Gelzer



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención cree que una vacuna de *Streptococcus pneumoniae* efectiva puede requerir varios
5 componentes antigénicos, y se han identificado varias combinaciones de polipéptidos neumocócicos para uso en inmunización. También pueden identificar algunos polipéptidos neumocócicos que pueden ser útiles como antígenos únicos. Estos polipéptidos pueden opcionalmente ser usados en
10 combinación con sacáridos neumocócicos. Los antígenos se pueden usar en vacunas neumocócicas, pero también se pueden usar como componentes en vacunas para inmunizar nuevamente patógenos múltiples.

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTÍGENOS NEUMOCÓCICOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a antígenos derivados de
5 *S. pneumoniae* y su uso en inmunización.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El *Streptococcus pneumoniae*, también conocido como
neumococo, es una bacteria esférica Gram positiva. Es la
10 causa más común de meningitis bacteriana aguda en adultos y
niños de más de 5 años de edad.

Las vacunas neumocócicas actuales se basan en
sacáridos capsulares. La única vacuna pediátrica es PREVNAR™,
la cual es una mezcla de sacáridos conjugados a partir de 7
15 diferentes serotipos. Una vacuna de adulto basada en una
mezcla de sacáridos conjugados a partir de 23 diferentes
serotipos, también está disponible. Ambas vacunas son
difíciles de elaborar, a pesar de, y que existen más de 90
serotipos neumocócicos en total. De este modo permanece una
20 necesidad de identificar antígenos mejorados y adicionales
para uso en vacunas neumocócicas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Similar a las referencias 1 y 2, los presentes
25 inventores creen que una vacuna *S. pneumoniae* efectiva, puede

requerir varios componentes antigénicos, y así son identificadas varias combinaciones de polipéptidos neumocócicos para uso en inmunización. También han identificado algunos polipéptidos neumocócicos que pueden ser
5 útiles como antígenos únicos. Estos polipéptidos pueden opcionalmente ser usados en combinación con sacáridos neumocócicos u otros polipéptidos neumocócicos. Los antígenos pueden ser usados en vacunas neumocócicas, pero también pueden ser usados como componentes en vacunas para
10 inmunización contra patógenos múltiples.

Los inventores han identificados los siguientes 7 polipéptidos neumocócicos: spr0057; spr0286; spr0565; spr1098; spr1345; spr1416; spr1418. Esta serie de antígenos es referida en la presente como "el primer grupo antígeno".
15 De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de *antígenos S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5, 6 o todos 7) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un
20 antígeno spr0286; (3) un antígeno spr0565; (4) un antígeno spr1098; (5) un antígeno spr1345; (6) un antígeno spr1416; y/o (7) un antígeno spr1418.

Los inventores han identificados los siguientes 4 polipéptidos neumocócicos: spr0867; spr1431; spr1739;
25 spr2021. Esta serie de antígenos es referida en la presente

como 'el segundo grupo antígeno'. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3 o los 4) antígenos
5 seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0867; (2) un antígeno spr1431; (3) un antígeno spr1739; y/o (4) un antígeno spr2021.

Los inventores han identificados los siguientes 3 polipéptidos neumocócicos: spr0096; spr1433; spr1707. La
10 serie TWs de antígenos es referida en la presente como 'el tercer grupo antígeno'. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos o tres antígenos seleccionados a partir del
15 grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0096; (2) un antígeno spr1433; y/o (3) un antígeno spr1707.

La combinación de 11 polipéptidos neumocócicos en el primero y segundo grupos antígenos es referida en la presente como 'el cuarto grupo antígeno'. De este modo, la
20 invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o los 11) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno
25 spr0286; (3) un antígeno spr0565; (4) un antígeno spr1098;

(5) un antígeno spr1345; (6) un antígeno spr1416; (7) un antígeno spr1418; (8) un antígeno spr0867; (9) un antígeno spr1431; (10) un antígeno spr1739; y/o (11) un antígeno spr2021.

5 La combinación de 10 polipéptidos neumocócicos en el primero y tercer grupos antígenos es referida en la presente como 'el quinto grupo antígeno'. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal
10 combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o los 10) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0286; (3) un antígeno spr0565; (4) un antígeno spr1098; (5) un antígeno spr1345; (6) un antígeno spr1416; (7) un
15 antígeno spr1418; (8) un antígeno spr0096; (9) un antígeno spr1433; y/o (10) un antígeno spr1707. La combinación de 7 polipéptidos neumocócicos en el segundo y el tercer grupo de antígenos, es referida en la presente como 'el sexto grupo de antígeno'. De este modo, la invención proporciona una
20 composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5, 6, o los 7) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0867; (2) un antígeno spr1431; (3) un antígeno spr1739; (4) un
25 antígeno spr2021; (5) un antígeno spr0096; (6) un antígeno

spr1433; y/o (7) un antígeno spr1707.

La combinación de 14 polipéptidos neumocócicos en el primero, segundo y el tercer grupo de antígenos, es referida en la presente como 'el séptimo grupo antígeno'. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o los 14) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0286; (3) un antígeno spr0565; (4) un antígeno spr1098; (5) un antígeno spr1345; (6) un antígeno spr1416; (7) un antígeno spr1418; (8) un antígeno spr0867; (9) un antígeno spr1431; (10) un antígeno spr1739; (11) un antígeno spr2021; (12) un antígeno spr0096; (13) un antígeno spr1433; y/o (14) un antígeno spr1707.

Dentro del séptimo grupo antígeno, una subserie preferida de cuatro antígenos es el 'octavo grupo antígeno', el cual incluye un antígeno a partir de cada uno de los primeros, segundo y tercer grupos, es decir spr0057, spr0096, spr0565 y spr2021. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3 o los 4) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0096; (3) un antígeno spr0565; y/o (4) un

antígeno spr2021. Dentro de este octavo grupo, la composición puede comprender: (1), (2) y (3); (1), (2) y (4); (1), (3) y (4); (2), (3) y (4); o (1), (2), (3) y (4). La expresión de estos cuatro antígenos ha sido inmunológicamente confirmada a través de un panel de 32 cepas neumocócicas con varios serotipos.

El 'noveno grupo antígeno' es el octavo grupo antígeno más un antígeno piloso RrgB. De este modo, la invención también proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende uno o más antígenos pilus RrgB y dos o más (es decir, 2, 3 o los 4) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0096; (3) un antígeno spr0565; y/o (4) un antígeno spr2021.

El "décimo grupo antígeno" es el octavo grupo antígeno más un polipéptido Pmp. De este modo, la invención también proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, tal combinación comprende dos o más (es decir, 2, 3, 4 o los 5) antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0096; (3) un antígeno spr0565; (4) un antígeno spr2021; y/o (5) un polipéptido Pmp.

Combinaciones específicas de interés comprenden:

(i) un antígeno spr0057 y un antígeno spr0096; (ii) un antígeno spr0057 y un antígeno spr2021; (iii) un antígeno spr0057, un antígeno spr0096 y un antígeno spr2021; (iv) un antígeno spr0057 y un antígeno spr0565; (v) un antígeno spr0565 y un antígeno spr2021; (vi) un antígeno spr0057, un antígeno spr0565 y un antígeno spr2021; (vii) un antígeno spr0565, un antígeno spr2021 y un antígeno spr1739 por ejemplo, destoxificado; y (viii) un antígeno spr0565, un antígeno spr2021 y un polipéptido Pmp.

10 La invención también proporciona una composición inmunogénica que comprende, dos o más diferentes exoglicosidasas neumocócicas. La invención también proporciona una composición inmunogénica que comprende, al menos una exoglicosidasa neumocócica y al menos, una
15 hidrolasa peptidoglicano neumocócico.

La invención también proporciona una composición inmunogénica que comprende, dos o más diferentes hidrolasas peptidoglicano.

Combinaciones ventajosas de la invención, son
20 aquellas en las cuales, dos o más antígenos actúan sinérgicamente. De este modo, la protección contra enfermedad neumocócica lograda por su administración combinada, excede aquella esperada por mera adición de su eficacia protectora individual.

25

Antígenos polipéptidos adicionales

Además de los antígenos a partir de los varios grupos de antígeno de la invención, las composiciones inmunogénicas pueden incluir uno o más de los siguientes polipéptidos, para mejorar la respuesta inmunológica anti-neumocócica estimulada por la composición:

- Una o más subunidades de un pilus neumocócico tales como RrgA, RrgB y/o RrgC.
- Un polipéptido CIpP.
- 10 • Un polipéptido LytA.
- Un polipéptido CPLI.
- Un polipéptido PhtA.
- Un polipéptido PhtB.
- Un polipéptido PhtD.
- 15 • Un polipéptido PhtE.
- Un polipéptido CbpD.
- Un polipéptido CbpG.
- Un polipéptido PvaA.
- Un polipéptido Hic.
- 20 • Un polipéptido Pmp.
- Un polipéptido ZmpB.
- Un polipéptido PspA.
- Un polipéptido PsaA.
- Un polipéptido PspC.
- 25 • Un polipéptido PrtA.

- Un polipéptido Sp91.
- Un polipéptido Sp133.
- Un polipéptido PiuA y/o un polipéptido PiaA.
- Un polipéptido spr0222.

5 • Un antígeno seleccionado a partir del grupo que
 consiste de: IC1; IC2; IC3; IC4; IC5; IC6; IC7; IC8; IC9;
 IC10; IC11; IC12; IC13; IC14; IC15; IC16; IC17; IC18; IC19;
 IC20; IC21; IC22; IC23; IC24; IC25; IC26; IC27; IC28; IC29;
 IC30; IC31; IC32; IC33; IC34; IC35; IC36; IC37; IC38; IC39;
 10 IC40; IC41; IC42; IC43; IC44; IC45; IC46; IC47; IC48; IC49;
 IC50; IC51; IC52; IC53; IC54; IC55; IC56; IC57; IC58; IC59;
 IC60; IC61; IC62; IC63; IC64; IC65; IC66; IC67; IC68; IC69;
 IC70; IC71; IC72; IC73; IC74; IC75; IC76; IC77; IC78; IC79;
 IC80; IC81; IC82; IC83; IC84; IC85; IC86; IC88; IC89; IC90;
 15 IC91; IC92; IC93; IC94; IC95; IC96; IC97; IC98; IC99; IC100;
 IC101; IC102; IC103; IC104; IC105; IC106; IC107; IC108;
 IC109; IC110; IC111; IC112; IC113; IC114; IC115; IC116;
 IC117; IC118; IC119; IC120; IC121; IC122; IC123; IC124;
 IC125; IC126; IC127; IC128; IC129; IC130; e IC131.

20 • Un antígeno seleccionado a partir del grupo que
 consiste de: ID-204, ED-212, ID-213, ID-214, ID-215, ID-216,
 ID-217, ID-219, ID-220, ID-225, ID-301, ID-302, ID-303, ID-
 304, ID-305, ED-306, como se describe en la referencia 3.

 • Un antígeno seleccionado a partir del grupo que
 25 consiste de: Sit1A, Sit1B, Sit1C, Sit2B, Sit2C, Sit2D, Sit3A,

Sit3B, Sit3C, Sit3D, ORP1, ORF2, ORP3, ORF4, ORF5, ORF6, ORP6, ORF7, ORF8, ORF9, ORF10, ORF11, ORF12, ORF13, ORF14, MS1, MS2, MS3, MS4, MS5, MS6, MS7, MS8, MS9, MS10 o MS11, como se describe en la referencia 4.

5 • Un antígeno descrito en la referencia 5.

 • Un antígeno descrito en las Tablas 1-3 de la referencia 6, tal como CbiO.

 • Un antígeno descrito en la referencia 7, tal como la proteína ribosomal S8 30S.

10 • Un antígeno seleccionado a partir del grupo que
consiste de: una fosfotransferasa de proteína
fosfoenolpiruvato; una fosfomanomutasa; un factor activador;
un factor de alargamiento G; una proteína de resistencia a
tetraciclina (tetO); una cadena alfa de polimerasa de ARN
15 dirigida al ADN; una oxidasa NADH; una subunidad
amidotrasferasa A de glutamil-tARN; un homólogo de proteína A
de sustancia de utilización N; una dipeptidasa Xaa-His; una
proteína ftsz de división celular; una metaloproteinasa de
zinc; una L-lactado deshidrogenasa; una 3-fosfato
20 deshidrogenasa de gliceraldehído (GAPDH); una fructuosa-
bifosfato aldosa; una 4-epimerasa de UDP-glucosa; una
proteína de enlace a GTP tipA/BipA una sintasa GMP; una
glutamil-tARN sintetasa; un glutamato deshidrogenasa
específico de NADP; un factor de alargamiento TS; una
25 fosfoglicerato cinasa; una piridin nucleótido-disulfuro óxido

reductasa; una proteína ribosomal S140S; una 6-fosfogluconato deshidrogenasa; una aminopeptidasa C; una carbomil-fosfato sintasa (subunidad grande); un componente IIAB específico de manosa del sistema PTS; una proteína ribosomal S2; una
 5 dihidrooorotato deshidrogenasa; un aspartato carbamoiltransferasa; un factor de alargamiento Tu; una proteína A inmunogénica de la superficie neumocócica (PsipA); una fosfoglicerato cinasa; una endopeptidasa O de proteína de enlace al sustrato transportador ABC; una proteína B
 10 inmunogénica de superficie neumocócica (PsipB); o una proteína C inmunogénica de superficie neumocócica (PsipC) [8].

Pili

15 Muchas cepas de *S. pneumoniae* poseen un pilus, codificado dentro de una isleta de patogenicidad (HrA). La isleta codifica tres proteínas de la superficie (RrgA, RrgB, y RrgC) y tres enzimas desortasa. En algunas modalidades de la invención, una composición incluirá, en adición a un
 20 antígeno a partir de uno de los grupos de la invención, una o más de: RrgA; RrgB; RrgC; SrtB; SrtC; y/o SrtD. De estas seis proteínas, que incluyen una o más de RrgA, RrgB y/o RrgC, son preferidas. RrgB es la proteína de pilus más preferida a ser incluida.

25 Algunas cepas poseen un diferente tipo de pilus

[9], 'PI-2'. El operón PI-2, codifica a PitA, SipA, PitB, SrtG1, y SrtG2. En algunas modalidades de la invención, una composición incluirá, en adición a un antígeno a partir de uno de los grupos de la invención, una o más de: PitA, SipA,
 5 PitB, SrtG1, y/o SrtG2.

IC1 a IC131

Como se mencionó anteriormente, en algunas modalidades de la invención una composición incluirá, en
 10 adición a un antígeno a partir de uno de los grupos de la invención, uno o más antígenos seleccionados a partir del grupo que consiste de IC1 a IC131. Estos 131 polipéptidos son descritos en la referencia 10, siendo los 144 polipéptidos de la Tabla 3 aquí, excepto para aquellos listados como SP0117,
 15 SP0641, SP0664, SP1003, SP1004, SP1174, SP1175, SP1573, SP1687, SP1693, SP1937 y SP2190. Dentro de los 132 polipéptidos IC1 a IC131, una subserie preferida a partir de la cual uno o más polipéptido(s) pueden ser seleccionados es:
 IC1; IC8; IC16; IC23; IC31; IC34; IC40; IC45; IC47; IC57;
 20 IC58; IC60; e IC69.

Combinaciones con conjugados neumocócicos.

Los antígenos individuales identificados en los grupos antígenos de la invención, pueden ser usadas en
 25 combinación con conjugados neumocócicos. De este modo, la

invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de:

(1) uno o más antígeno(s) seleccionado(s) a partir del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, 5 séptimo, octavo, noveno y décimo grupos antígenos (como se define anteriormente); y

(2) uno o más conjugados de un sacárido capsular neumocócico y una proteína portadora.

Un conjugado usado en un componente (2) de esta 10 combinación, incluye una porción de sacárido y una porción portadora. La porción de sacárido es del sacárido capsular de un neumococo. El sacárido puede ser un polisacárido que tiene el tamaño que se origina durante la purificación del sacárido de la bacteria, o puede ser un oligosacárido logrado por 15 fragmentación de tal polisacárido. En el producto PREVNAR™ 7-valente, por ejemplo, 6 de los sacáridos son presentados como polisacáridos intactos, mientras uno (el serotipo 18C), es presentado como un oligosacárido.

Una composición puede incluir, un sacárido capsular 20 a partir de uno o más de los siguientes serotipos neumocócicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, HA, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y/o 33F. Una composición puede incluir, serotipos múltiples por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25 19, 20, 21, 22, 23 o más serotipos. Combinaciones de

conjugados 7-valente, 9-valente, 10-valente, 11-valente y 13-valente, son ya conocidas en la técnica, como es una combinación no conjugada de 23-valente.

Por ejemplo, una combinación 10-valente puede
 5 incluir sacáridos de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede además incluir sacárido del serotipo-3. Una combinación 12-valente puede agregar a la mezcla 10-valente: serotipos 6A y 19A; 6A y 22F; 19A y 22F; 6A y 15B; 19A y 15B; r22F y 15B; Una
 10 combinación 13-valente puede agregar a la mezcla 11-valente: serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19A; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19A; 12F y 22F; 15B y 19A; 15B y 22F. etc.

La porción portadora usualmente será una proteína, pero preferiblemente, no una de los antígenos de (1). Las
 15 proteínas portadoras típicas son toxinas bacterianas, tales como toxinas difteria o tétanos, o toxoides o mutantes de los mismos. La difteria toxina mutante CRM₁₉₇ [11] es útil, y es el portador en el producto PREVNAR™. Otras proteínas portadoras adecuadas incluyen el complejo de proteína de
 20 membrana externa de *N. meningitidis* [12], péptidos sintéticos [13,14], proteínas de choque de calor [15,16], proteínas pertussis [17,18], citocinas [19], linfocinas [19], hormonas [19], factores de crecimiento [19], proteínas artificiales que comprenden epítomos de células T CD4⁺ humanas múltiples a
 25 partir de varios antígenos derivados de patógenos [20] tales

como N19 [21], proteína D a partir de *H. influenzae* [22-24], neumolisina [25] o sus derivados no tóxicos [26], proteína de la superficie neumocócica PspA [27], proteínas de reabsorción de hierro [28], toxina A o B a partir de *C. difficile* [29],
5 exoproteína A recombinante de *P. aeruginosa* (rEPA) [30], etc.

En donde una composición incluye más de un conjugado, cada conjugado puede usar la misma proteína portadora o diferente proteína portadora. La referencia 31, describe ventajas potenciales cuando se usan diferentes
10 proteínas portadoras en vacunas de conjugado neumocócico multivalente.

En algunas modalidades, un conjugado único puede portar sacáridos a partir de serotipos múltiples [32]. Usualmente, sin embargo, cada conjugado incluirá sacárido de
15 un serotipo único.

Conjugados pueden tener generadora en exceso (p/p) o sacárido en exceso (p/p). En algunas modalidades, un conjugado puede incluir pesos iguales de cada uno.

La molécula portadora puede ser covalentemente
20 conjugada a la generadora directamente o vía un enlazador. Enlaces directos a la proteína se pueden lograr mediante, por ejemplo, aminación reductiva entre el sacárido y la generadora, como se describe en, por ejemplo, las referencias 33 y 34. El sacárido puede primero necesitar ser activado por
25 ejemplo, por oxidación. Enlaces vía un grupo enlazador pueden

hacerse usando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descritos en las referencias 35 y 36. Un tipo preferido de enlace es un enlazador de ácido adípico, el cual puede ser formado por acoplamiento de un grupo $-NH_2$ libre (por ejemplo, introducido a un glucano por aminación), con ácido adípico (usando, por ejemplo, activación de diimida), y después acoplando una proteína al intermediario de ácido adípico-sacárido resultante [37,38]. Otro tipo preferido de enlace es un enlazador carbonilo, el cual puede ser formado por reacción de un grupo hidroxilo libre de un sacárido CDI [39, 40], seguido por reacción con una proteína para formar un enlace carbamato. Otros enlazadores incluyen, β -propionamido [41], nitrofenil-etilamina [42], haluros de haloacilo [43], enlaces glicosídicos [44], ácido 6-aminocapropico [45], ADH [46], porciones C_4 a C_{12} [47], etc. También puede ser usada condensación de carbodiimida [48].

Los antígenos individuales identificados en los grupos antígenos de la invención, pueden ser usados como proteínas portadoras para sacáridos capsulares neumocócicos, para formar un conjugado covalente. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, un conjugado de (1) un antígeno seleccionado a partir del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto séptimo, octavo, noveno o décimo grupos antígenos y (2) un sacárido capsular neumocócico. Características adicionales de

tal conjugado se describen anteriormente.

El uso de proteínas neumocócicas como portadoras en conjugados, se conoce en la técnica [por ejemplo, refs. 25, 27 y 67]. Estos conjugados pueden ser combinados con cualquiera de los antígenos adicionales descritos en la presente.

Combinaciones con antígenos no neumocócicos

Los antígenos individuales identificados en los grupos antígenos de la invención, pueden ser usados en combinación con antígenos no neumocócicos. De este modo, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, una combinación de: (1) uno o más antígeno(s) seleccionado(s) a partir del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto séptimo, octavo, noveno o décimo grupos antígenos (como se define anteriormente); y

(2) uno o más antígeno(s) seleccionado(s) a partir del grupo que consiste de: difteria toxoide; tétanos toxoide; antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B; un antígeno de poliovirus inactivado; uno o más antígenos pertussis acelulares; un conjugado del antígeno sacárido capsular a partir de *Haemophilus influenzae* tipo B; un conjugado del antígeno sacárido capsular a partir del serogrupo C de *Neisseria meningitidis*; un conjugado del antígeno sacárido capsular del serogrupo Y de *Neisseria*

meningitidis; un conjugado del antígeno sacárido capsular del serogrupo W1 35 de *Neisseria meningitidis*; y un conjugado del antígeno sacárido capsular del serogrupo A de *Neisseria meningitidis*.

5 La difteria toxoide se puede obtener tratando (por ejemplo, usando formaldehído) toxina difteria a partir de *Corynebacterium diphtherial*. Las difterias toxoides son descritas en más detalle en el capítulo 13 de la referencia 49.

10 El tétanos toxoide se puede obtener tratando (por ejemplo, usando formaldehído) toxina de tétanos a partir de *Clostridium tetani*. Los tétanos toxoides son descritos en más detalle en el capítulo 27 de la referencia 49. El antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), es el
15 componente principal del cápsido del virus de la hepatitis B. Es convenientemente producido por expresión recombinante en una levadura, tal como un *Saccharomyces cerevisiae*.

 Los antígenos poliovirus inactivados, son preparados a partir de virus que crecen en cultivo celular y
20 después son inactivados (por ejemplo, usando formaldehído). Debido a que la poliomielitis puede ser causada por uno de los tres tipos de poliovirus, como se explica en el capítulo 24 de la referencia 49, una composición puede incluir, tres antígenos de poliovirus: poliovirus Tipo 1 (por ejemplo, cepa
25 Mahoney), poliovirus Tipo 2 (por ejemplo, cepa MEF-1), y

poliovirus Tipo 3 (por ejemplo, cepa Saukett).

Antígeno(s) pertussis acelulares comprenden antígenos *B. pertussis* purificados específicos, ya sea purificados a partir de bacterias nativas o purificados
 5 después de la expresión en un hospedero recombinante. Es usual usar más de un antígeno acelular, y así una composición puede incluir, uno, dos o tres de los siguientes antígenos *B. pertussis* bien caracterizados y bien conocidos siguientes:
 (1) toxina pertussis destoxificada (toxina pertussis, o
 10 "PT"); (2) hemaglutinina filamentosa ('FHA'); (3) pertactina (también conocida como la "proteína de membrana externa de 69 kiloDalton"). La FHA y pertactina, pueden ser tratadas con formaldehído previo al uso de conformidad con la invención. La PT puede ser destoxificada por tratamiento con
 15 formaldehído y/o glutaraldehído, pero, como una alternativa a este procedimiento de destoxificación química, puede ser una PT mutante en la cual la actividad enzimática ha sido reducida por mutagénesis [50]. Antígenos pertussis acelulares adicionales que pueden ser usados incluyen, fimbriae (por
 20 ejemplo, aglutinógenos 2 y 3).

Cuando una composición incluye una de difteria toxoide, tétanos toxoide o un antígeno pertussis acelular en el componente (2), después usualmente incluirá los tres de ellos, es decir, el componente (2) incluirá una combinación
 25 D-T-Pa.

Primer grupo antígeno(1) *spr0057*

La secuencia original '*spr0057*', se anotó en la referencia 84 como 'como precursora de beta-N-acetil-
 5 hexosaminidasa' (véase GI:15902101). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de *spr0057* de longitud completa, como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 1 en la presente.

Polipéptidos *spr0057* preferidos para uso con la
 10 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 1; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 15 ID NO: 1, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas *spr0057* incluyen variantes de la SEC ID NO: 1. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO:1. Otros fragmentos
 20 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO:1, mientras retiene al menos, un epítipo de
 25 la SEC ID NO: 1. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 180, la cual omite secuencias de reconocimiento de sortasa y péptido líder natural.

Combinaciones de spr0057 con otros antígenos
5 neumocócicos, han mostrado buenos efectos sinérgicos.

(2) *spr0286*

La secuencia original "spr0286" se anotó en la referencia 84, como "precursora de hialuronato liasa" (véase
10 GI:15902330). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr0286 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 2 de la presente.

Polipéptidos spr0256 preferidos para uso con la
15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 2; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
20 ID NO: 2, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0286 incluyen variantes de la SEC ID NO: 2. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 2. Otros fragmentos
25 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 2. Mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 2. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 181, la cual omite secuencias de reconocimiento de sortasa y péptido líder natural. Otros fragmentos adecuados son las SEC ID NOs: 182 y 183.

10

(3) *spr0565*

La secuencia original 'spr0565' se anotó en la referencia 84, como "precursora beta-galactosidasa" (véase GI:15902609). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr0565 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 3 de la presente.

Polipéptidos preferidos spr0565 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 3; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 3, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas spr0565 incluyen variantes de la SEC ID NO: 3 (por ejemplo, SEC ID NO: 66; véase abajo). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 3. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 3 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 3.

10 Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 184, la cual omite secuencias de reconocimiento de sortasa y péptido líder natural. Otros fragmentos adecuados son las SEC ID NOs: 177 y 178.

15 Una forma variante de spr0565 es la SEC ID NO: 66 de la presente. El uso de esta forma variante para inmunización, se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 178 de la presente). Polipéptidos útiles spr0565 pueden comprender una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 66; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 66, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200,

25

250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de la SEC ID NO: 66. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 66. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 66 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 66. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

10 Fragmentos inmunogénicos de la SEC ID NO: 66 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

Debido a que spr0565 es naturalmente un polipéptido largo (>2000 aa), puede ser más conveniente para expresar fragmentos. De este modo, una forma adecuada de spr0565 para uso con la invención, puede ser menos de 1500 aminoácidos de longitud (por ejemplo, <1400, <1300, <1200, <1100, etc.). Tales formas cortas de spr0565 incluyen "spr0565A" (SEC ID NO: 177) y 'spr0565B' (SEC ID NO: 178). Combinaciones de spr0565 con otros antígenos neumocócicos, han mostrado buenos efectos sinérgicos.

15

20

(4) spr1098

La secuencia original 'spr1098' se anotó en la referencia 84 como 'Sortasa' (véase GI:15903141). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de

25

longitud completa spr109S como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 4 de la presente. Polipéptidos preferidos spr1098 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad
 5 (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 4; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 4, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35,
 10 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1098 incluyen variantes de la SEC ID NO: 4. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 4. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
 15 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 4 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 4. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un
 20 fragmento adecuado es la SEC ID NO: 187, el cual omite la secuencia de péptido líder natural.

(5) *spr1345*

La secuencia original 'spr1345' se anotó en la
 25 referencia 84 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903388).

Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr1345 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 5 de la presente. Polipéptidos preferidos spr1345 para uso con la invención comprenden, una

5 secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 5; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 5, en donde 'n' es

10 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1345 incluyen variantes de la SEC ID NO: 5. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO:5. Otros fragmentos preferidos carecen de uno

15 o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 5 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 5.

20 Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 188, la cual omite secuencias de reconocimiento de sortasa y péptido líder natural.

(6) *spr1416*

La secuencia original '*spr1416*' se anotó en la referencia 84 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903459). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa *spr1416* como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 6 de la presente. Polipéptidos preferidos *spr1416* para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 6; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 6, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas *spr1416* incluyen variantes de la SEC ID NO: 6. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 6. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 6 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 6. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

(7) *spr1418*

La secuencia original '*spr1418*' se anotó en la referencia 84 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903461). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa *spr1418* como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 7 de la presente.

Polipéptidos preferidos *spr1418* para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 7; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 7, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas *spr1418* incluyen variantes de la SEC ID NO: 7. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO:7. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 7 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 7. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Segundo grupo antígeno(1) *spr0867*

La secuencia original '*spr0867*' se anotó en la referencia 84 como 'Endo-beta-N-acetilglucosaminidasa' (véase 5 GI:15902911). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa *spr0867* como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 8 de la presente.

Polipéptidos preferidos *spr0867* para uso con la 10 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 8; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC 15 ID NO: 8, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas *spr0867* incluyen variantes de la SEC ID NO: 8. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO:8. Otros fragmentos 20 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 8 mientras retiene al menos, un epítipo de 25 la SEC ID NO: 8. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 185, el cual omite la secuencia de péptido líder natural.

(2) *spr1431*

5 La secuencia original 'spr1431' se anotó en la referencia 84 como '1,4-beta-N-acetilmuramidasa' (véase GI:15903474). También conocida como "LytC" y su uso para inmunización se reporta en la referencia 67. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud
10 completa spr1431 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 9 de la presente.

Polipéptidos preferidos spr1431 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 9; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 9, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
20 200, 250 o más). Estas proteínas spr1431 incluyen variantes de la SEC ID NO: 9. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 9. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 9 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 9. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 189, el cual omite la secuencia de péptido líder natural.

(3) *spr1739*

El polipéptido '*spr1739*' es neumolisina (por ejemplo, véase GI:15903781). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa *spr1739* como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 10 de la presente.

Polipéptidos preferidos *spr1739* para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 10; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 10, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas *spr1739* incluyen variantes de la SEC ID NO: 10. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 10. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-

terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 10 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 10. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
5 de proteína.

Formas mutantes de neomilisina para uso de vacunación, se conocen en la técnica [26, 51-56], y estas formas mutantes pueden ser usadas con la invención. La destoxificación se puede lograr por truncación C-terminal
10 (por ejemplo, véase ref. 57) por ejemplo, suprimiendo 34 aminoácidos, 45 aminoácidos, 7 aminoácidos [58], etc. Mutaciones adicionales, numeradas de conformidad con la SEC ID NO: 20, incluyen Pro325→Leu (por ejemplo, SEC ID NO: 169) y/o Trp433→Phe (por ejemplo, SEC ID NO: 171). Estas
15 mutaciones pueden ser combinadas con truncaciones C-terminales por ejemplo, para combinar una mutación Pro325→Leu con una truncación 7-mer (por ejemplo, SEC ID NO: 170).

(4) *spr2021*

20 La secuencia original 'spr2021' se anotó en la referencia S4 como 'proteína de estrés general GSP-781' (véase GI:15904062). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr2021 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 11
25 de la presente.

Polipéptidos preferidos spr2021 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 11; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 11, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr2021 incluyen variantes 10 de la SEC ID NO: 11. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 11. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 11 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 11. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 190, el cual omite la secuencia de péptido líder natural.

20 Combinaciones de spr2021 con otros antígenos neumocócicos, han mostrado buenos efectos sinérgicos.

La referencia 10 anota a spr2021 como una proteína de 45kDa secretada, con una homología a GbpB y describe su uso como un inmunógeno (SEC ID NO: 243 de la presente; 25 SP2216). Fragmentos inmunogénicos de spr2021 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10 (página 73). Otro fragmento útil de spr2021 se describe como la SEC ID NO: 1 de la referencia 59 (aminoácidos 28-278 de la SEC ID NO: 11 de la presente).

5

El tercer grupo antígeno

(1) spr0096

La secuencia original 'spr0096' se anotó en la referencia 84 como 'proteína hipotética' (véase GI:15902140).

10 Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr0096 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 12 de la presente.

Polipéptidos preferidos spr0096 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 15 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 12; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 12, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 20 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0096 incluyen variantes de la SEC ID NO: 12 (por ejemplo, SEC ID NO: 40; véase abajo). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 12. Otros fragmentos preferidos
 25 carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 12. Mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 12. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Combinaciones de spr0096 con otros antígenos neumocócicos, han mostrado buenos efectos sinérgicos.

Una forma variante de spr0096, con un inserto cerca de su C-terminal con relación a la SEC ID NO: 12, es la SEC ID NO: 40 de la presente. El uso de esta variante para inmunización, se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 150 de la presente), en donde se anota como una proteína de dominio LysM. De este modo, a spr0096 para uso con la invención, pueden comprender una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 40; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 40, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de la SEC ID NO: 40. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 40. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 40 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 40. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de la SEC ID NO: 40 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

Un polipéptido spr0096 puede ser usado en la forma de un dímero por ejemplo, un homodímero.

10

(2) *spr1433*

La secuencia original 'spr1 433' se anotó en la referencia 84 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903476). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr1433 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 13 de la presente.

Polipéptidos preferidos spr1433 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 13; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 13, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1433 incluyen variantes

de la SEC ID NO: 13. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 13. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 13 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 13. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

10

(3) *spr1707*

La secuencia original 'spr1707' se anotó en la referencia 84 como "transporte de oligopéptido-proteína de enlace al sustrato transportador ABC" (véase GI:15903749).

15 Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr1707 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 14 de la presente.

Polipéptidos preferidos spr1707 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 20 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 14; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 14, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 25 14, 16, 18 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas spr1707 incluyen variantes de la SEC ID NO: 14 (por ejemplo, SEC ID NO: 100; véase abajo). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 14. Otros fragmentos preferidos
 5 carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 14 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:
 10 14. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una forma variante de spr1707, que difiere a partir de la SEC ID NO: 14 por 4 aminoácidos, es la SEC ID NO: 100 de la presente. El uso de la SEC ID NO: 100 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 220 de la
 15 presente). De este modo, un polipéptido spr1707 para uso con la invención, pueden comprender una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 100; y/o (b) que
 20 comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 100, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de la SEC ID NO: 100. Fragmentos
 25 preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID

NO: 100. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 100 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 100. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Fragmentos inmunogénicos de la SEC ID NO: 100 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

Otros antígenos neumocócicos

ClpP

ClpP es la subunidad proteolítica de proteasa Clp dependiente de ATP. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa ClpP es la SEC ID NO: 16 de la presente. En el genoma R6 ClpP es spr0656 [84].

Polipéptidos preferidos ClpP para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 16; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 16, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas ClpP incluyen variantes de la SEC ID NO: 16. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 16. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 16 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 16. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de ClpP para inmunización se reporta en la referencias 60 y 61. Puede ser ventajosamente usado en combinación con PspA y PsaA y/o PspC [60].

15 *LytA*

LytA es la N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa (autolisina). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa *LytA* es la SEC ID NO: 17 de la presente. En el genoma R6 *LytA* es spr1754 [84].

20 Polipéptidos preferidos *LytA* para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 17; y/o (b) que comprende un
25 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 17, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas LytA incluyen variantes de la SEC ID NO: 17 (por ejemplo, GI:18568354). Fragmentos
 5 preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 17. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,
 10 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 17 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 17. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de LytA para inmunización se reporta en la referencia 62, particularmente, en una forma que comprende el
 15 dominio de enlace colina de LytA fusionado a un epítipo auxiliador T promiscuo heterólogo.

PhtA

PhtA es la proteína A de triada de histidina
 20 neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PhtA precursora es la SEC ID NO: 18 de la presente. En el genoma R6 PhtA es spr1061 [84].

Polipéptidos preferidos PhtA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 25 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 18; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 18, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtA incluyen variantes de la SEC ID NO: 18. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 18. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 18 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 18. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PhtA para inmunización se reporta en la referencias 63 y 64.

PhtB

PhtB es la proteína B de triada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PhtB precursora es la SEC ID NO: 19 de la presente. Xaa en el residuo 578 puede ser Lisina.

Polipéptidos preferidos PhtB para uso con la

invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 91%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 19; y/o (b) que comprende un
 5 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 19, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtB incluyen variantes de la SEC ID NO: 19. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 10 epítipo a partir de la SEC ID NO: 19. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 15 de la SEC ID NO: 19 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:19. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PhtB para inmunización se reporta en la referencia 2, 63 y 64.

20

PhtD

PhtD es la proteína D de triada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PhtD precursora es la SEC ID
 25 NO: 20 de la presente. En el genoma R6, PhtD es spr0907 [84].

Polipéptidos preferidos PhtD para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 20; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 20, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtD incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 20. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 20. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 20 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:20. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PhtD para inmunización se reporta en la 20 referencias 63, 64 y 65.

PhtE

PhtE es la proteína E de triada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de 25 aminoácido de longitud completa PhtE precursora es la SEC ID

NO: 21 de la presente. En el genoma R6, PhtE es spr0906 [84].

Polipéptidos preferidos PhtE para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 21; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, V aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 21, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtE incluyen variantes de la SEC ID NO: 21. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 21. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 21 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 21. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PhtE para inmunización se reporta en la referencias 63 y 64.

ZmpB

ZmpB es la metaloproteinasa de zinc. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de

longitud completa ZmpB es la SEC ID NO: 22 de la presente. En el genoma R6, ZmpB es spr0581 [84],

Polipéptidos preferidos ZmpB para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 22; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 22, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas ZmpB incluyen variantes de la SEC ID NO: 22. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 22. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 22 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 22. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 20 de proteína.

CbpD

CbpD es la proteína D de enlace a Colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de
 25 longitud completa CbpD es la SEC ID NO: 23 de la presente. En

el genoma R6, CbpD es spr2006 [84].

Polipéptidos preferidos CbpD para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 23; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 23, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbpD incluyen variantes de la SEC ID NO: 23 (por ejemplo, SEC ID NO: 119; véase abajo). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 23. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 23 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 23. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de CbpD para inmunización se reporta en la referencia 67.

Una variante de la SEC ID NO: 23 es la SEC ID NO: 119 de la presente. El uso de la SEC ID NO: 119 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 241 de la presente). De este modo, un polipéptido CbpD para uso

con la invención, pueden comprender una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 119; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 119, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbpD incluyen variantes de la SEC ID NO: 119. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 119. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 119 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 119. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Fragmentos inmunogénicos de la SEC ID NO: 119 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20

CbpG

CbpG es la proteína G de enlace a Colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa CbpG es la SEC ID NO: 24 de la presente. En el genoma R6, CbpG es spr0350 [84].

25

Polipéptidos preferidos CbpG para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 24; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 24, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbpG incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 24. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 24. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 24 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 24. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de CbpG para inmunización se reporta en la 20 referencia 67.

PvaA

PvaA (antígeno A de vacuna neumocócica de *Streptococcus pneumoniae*) es también conocido como sp101. 25 Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de

longitud completa PvaA es la SEC ID NO: 25 de la presente. En el genoma R6, PvaA es spr0930 [84].

Polipéptidos preferidos PvaA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 25; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 25, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PvaA incluyen variantes de la SEC ID NO: 25. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 25. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 25 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 25. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 20 de proteína.

El uso de PvaA para inmunización se reporta en la referencias 1 y 318.

CPL1

25 CPL1 es la lisozima neumocócica de fago CP1. Para

propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa CPL1 es la SEC ID NO: 26 de la presente. Polipéptidos preferidos CPL1 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o
5 más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 26; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 26, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16,
10 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CPL1 incluyen variantes de la SEC ID NO: 26. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 26. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5,
15 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 26 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 26. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.
20 El uso de CPL1 para inmunización se reporta en la referencia 62, particularmente, en una forma que comprende el dominio de enlace a colina CPL1 fusionado a un epítipo auxiliador T promiscuo heterólogo.

PspC

PspC es la proteína C de superficie neumocócica [66] y es también conocida como proteína A de enlace a colina (CbpA). Su uso para inmunización se reporta en la referencias 5 1 y 67. En la cepa R6 es spr1995 y, por referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr1995 es la SEC ID NO: 15 de la presente.

Polipéptidos preferidos PspC para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que 10 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 15; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 15, en donde V es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 15 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1995 incluyen variantes de la SEC ID NO: 15 (por ejemplo, SEC ID NO: 27; véase abajo). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 15. Otros fragmentos preferidos 20 carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 15 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 25 15. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una variante DE PspC es conocida como 'Hie'. Es similar a PspC, como se muestra en la Figura 1 de la referencia 68, en donde se reporta por enlazarse al factor H (fH). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa Hie es la SEC ID NO: 27 de la presente. Un proteína Hie puede ser usada con la invención en adición a, o en lugar de un polipéptido PspC.

Polipéptidos preferidos Hie para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 27; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 27, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas Hie incluyen variantes de la SEC ID NO: 27. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 27. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 27 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 27. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. PspC y/o Hie pueden ser usados ventajosamente en

combinación con PspA y/o PsaA.

Pmp

Pmp es una peptidilprolil isomerasa, también
 5 conocida como proteína de maduración de proteasa. Para
 propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de
 longitud completa Pmp es la SEC ID NO: 28 de la presente. En
 el genoma R6, Pmp es spr0884 [84].

Polipéptidos preferidos Pmp para uso con la
 10 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 99.5% o más) a la SEC ID NO: 28; y/o (b) que comprende un
 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 15 ID NO: 28, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
 200, 250 o más). Estas proteínas Pmp incluyen variantes de la
 SEC ID NO: 28. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 epítipo a partir de la SEC ID NO: 28. Otros fragmentos
 20 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 de la SEC ID NO: 28 mientras retiene al menos, un epítipo de
 25 la SEC ID NO:28. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 186, el cual omite la secuencia de péptido líder natural.

El uso de Pmp para inmunización se reporta en la referencia 69.

5

PspA

PspA es la proteína A de superficie neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PspA es la SEC ID NO: 29 de la presente. En
10 el genoma R6, PspA es spr0121 [84].

Polipéptidos preferidos PspA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
15 99.5% o más) a la SEC ID NO: 29; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 29, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PspA incluyen variantes de
20 la SEC ID NO: 29. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 29. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
25 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal

de la SEC ID NO: 29 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 29. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PspA para inmunización se reporta entre otros, en la referencia 70. Puede ser ventajosamente administrado en combinación con PspC.

PsaA

PsaA es la adhesina de superficie neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PsaA es la SEC ID NO: 30 de la presente.

Polipéptidos preferidos PsaA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 30; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 30, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PsaA incluyen variantes de la SEC ID NO: 30. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 30. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 30 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 30. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento útil de PsaA se describe como la
 5 SEC ID NO: 3 en la referencia 59 (que corresponde a los aminoácidos 21-309 de la SEC ID NO: 30 de la presente).

El uso de PsaA para inmunización se reporta en la referencia 71. Se puede usar en combinación con PspA y/o PspC.

10

PrtA

PrtA es la proteinasa serina asociada a la pared celular. También se ha conocido como sp128 y sp130, y está en la serina proteasa similar a subtilisina. Para propósitos de
 15 referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PrtA precursora es la SEC ID NO: 31 de la presente. En el genoma R6, PrtA es spr0561 [84].

Polipéptidos preferidos PrtA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 20 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 31; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 31, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 25 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas PrtA incluyen variantes de la SEC ID NO: 31. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 31. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 31 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 31. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PrtA para inmunización se reporta en la referencias 72 y 73, y también en la referencia 1.

Sp133

Sp133 es un antígeno neumocócico conservado. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa Sp133 es la SEC ID NO: 32 de la presente. En el genoma R6, Sp133 es spr0931 [84].

Polipéptidos preferidos Sp133 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 32; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 32, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,

14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas Spl33 incluyen variantes de la SEC ID NO: 32. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 32. Otros fragmentos
 5 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 32 mientras retiene al menos, un epítipo de
 10 la SEC ID NO: 32. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de Spl33 para inmunización se reporta en la referencia 74.

15 *PiaA*

PiaA es la membrana permeasa involucrada en la adquisición de hierro por neumococos. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa *PiaA* es la SEC ID NO: 33 de la presente. En el genoma R6,
 20 *PiaA* es spr0935 [84].

Polipéptidos preferidos *PiaA* para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 25 99.5% o más) a la SEC ID NO: 33; y/o (b) que comprende un

fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 33, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PiaA incluyen variantes de
 5 la SEC ID NO: 33. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 33. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
 10 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 33 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 33. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PiaA para inmunización se reporta en la
 15 referencias 75, 76 y 77, particularmente en combinación con PiuA.

PiuA

PiuA es la proteína de enlace al sustrato
 20 transportador ABC para transporte de hierro férrico. También conocido como FatB. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa PiuA es la SEC ID NO: 34 de la presente. En el genoma R6, PiuA es spr1687 [84].

25 Polipéptidos preferidos PiuA para uso con la

invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 34; y/o (b) que comprende un
 5 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 34, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PiuA incluyen variantes de la SEC ID NO: 34. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 10 epítipo a partir de la SEC ID NO: 34. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 15 de la SEC ID NO: 34 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:34. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

El uso de PiuA para inmunización se reporta en las referencias 75 a 77, particularmente en combinación con PiaA.

20

IC1

IC1 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC1 es la SEC ID NO: 35 de la
 25 presente, en el genoma R6, IC1 es spr008 [S4]. El uso de IC1

para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 145 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC1 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 35; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 35, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC1 incluyen variantes de la SEC ID NO: 35. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 35. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 35 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 35. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 20 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC1 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC2

IC2 es la polimerasa I de ADN polA. Para propósitos
 25 de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud

completa IC2 es la SEC ID NO: 36 de la presente. En el genoma R6, IC2 es spr0032 [84]. El uso de IC2 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 146 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC2 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 36; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 36, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC2 incluyen variantes de la SEC ID NO: 36. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 36. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 36 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 36. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC2 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC3

IC3 es una proteína de enlace a colina. Para

propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC3 es la SEC ID NO: 37 de la presente. En el genoma R6, IC3 es spr1945 [84]. El uso de IC3 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 147
5 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC3 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
10 99.5% o más) a la SEC ID NO: 37; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 37, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC3 incluyen variantes de la
15 SEC ID NO: 37. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 37. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 37 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 37. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC3 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC4

IC4 es una proteasa IgA1. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC4 es la SEC ID NO: 38 de la presente. En el genoma R6, IC4
 5 es spr1042 [84]. El uso de IC4 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 148 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC4 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 10 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 3 S; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 38, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
 15 200, 250 o más). Estas proteínas IC4 incluyen variantes de la SEC ID NO: 38. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 38. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
 20 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 3 S mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 38. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC4 son
 25 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC5

IC5 es anotado como proteína hipotética, pero puede ser un anclaje de la superficie de pared celular. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC5 es la SEC ID NO: 39 de la presente. En el genoma R6, IC5 es spr0075 [84]. El uso de IC5 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 149 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC5 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 39; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 39, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC5 incluyen variantes de la SEC ID NO: 39. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 39. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 39 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:39. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC5 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC6

5 IC6 es una forma variante de spr0096, como se
reporta anteriormente (SEC ID NO: 40 de la presente). IC6
útiles para uso con la invención comprenden, una secuencia de
aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo,
60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
10 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 40; y/o (b)
que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos
consecutivos de la SEC ID NO: 40, en donde 'n' es 7 o más
(por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50,
60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas
15 IC6 incluyen variantes de la SEC ID NO:40. Fragmentos
preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID
NO: 40. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más
aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,
20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más
20 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,
20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 40
mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 40.
Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

IC7

IC7 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC7 es la SEC ID NO: 41 de la presente, en el genoma R6, IC7 es spr0174 [84], El uso de IC7 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 152 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC7 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 41; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 41, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC7 incluyen variantes de la SEC ID NO: 41. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 41. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 41 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 41. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC7 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC8

IC8 es una dihidro folato: folipolilglutamato sintetasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC8 es la SEC ID NO: 42 de la presente. En el genoma R6, IC8 es spr0178 [84]. El uso de IC8 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 153 de la presente).

10 Polipéptidos preferidos IC8 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 42; y/o (b) que comprende un
15 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 42, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC8 incluyen variantes de la SEC ID NO: 42. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
20 epítipo a partir de la SEC ID NO: 42. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
25 de la SEC ID NO: 42 mientras retiene al menos, un epítipo de

la SEC ID NO: 42. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC8 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5 IC9

IC9 es una proteína L2 50S. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC9 es la SEC ID NO: 43 de la presente. En el genoma R6, IC9 es spr0191 [84]. El uso de IC9 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 154 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC9 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 43; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 43, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC9 incluyen variantes de la SEC ID NO: 43. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 43. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal

de la SEC ID NO: 43 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:43. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC9 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5

IC10

IC10 es una proteína S14 ribosomal 30S. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC10 es la SEC ID NO: 44 de la presente. En el genoma R6, IC10 es spr0202 [84]. El uso de IC10 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 155 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC10 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 44; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 44, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC10 incluyen variantes de la SEC ID NO: 44. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 44. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-

terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 44 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:44. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 5 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC10 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC11

IC11 es anotado en la referencia 10 como proteína
 10 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC11 es la SEC ID NO: 45 de la presente. En el genoma R6, IC11 es spr0218 [84]. El uso de IC11 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 156 de la presente).

15 Polipéptidos preferidos IC11 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 45; y/o (b) que comprende un
 20 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 45, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC11 incluyen variantes de la SEC ID NO: 45. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 25 epítipo a partir de la SEC ID NO: 45. Otros fragmentos

preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 45 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:45. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC11 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10 IC12

IC12 es una formiato acetiltransferasa 3. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC12 es la SEC ID NO: 46 de la presente. En el genoma R6, IC12 es spr0232 [84]. El uso de IC12 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 157 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC12 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 46; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 46, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC12 incluyen variantes de

la SEC ID NO: 46. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 46. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 46 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:46. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC12 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC13

IC13 es una proteína S9 ribosomal 30S. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC13 es la SEC ID NO: 47 de la presente. En el genoma R6, IC13 es spr0272 [84]. El uso de IC13 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 158 de la presente). Polipéptidos preferidos IC13 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 47; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 47, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas IC13 incluyen variantes de la SEC ID NO: 47. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 47. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 47 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 47. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC13 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC14

IC14 es un regulador de la transcripción. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC14 es la SEC ID NO: 48 de la presente. En el genoma R6, IC14 es spr0298 [84]. El uso de IC14 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 159 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC14 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 48; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 48, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC14 incluyen variantes de la SEC ID NO: 48. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 5 epítipo a partir de la SEC ID NO: 48. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 10 de la SEC ID NO:48 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 4. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC14 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15 IC15

IC15 es anotado en la referencia 10 como una proteína de la familia de anclaje de superficie de pared celular. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC15 es la SEC ID NO: 49 de
 20 la presente. En el genoma R6, IC15 es spr0328 [84]. El uso de IC15 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 160 de la presente), y se muestra por ser protector en la referencia 78 (antígeno SP0368).

Polipéptidos preferidos IC15 para uso con la
 25 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 99.5% o más) a la SEC ID NO: 49; y/o (b) que comprende un
 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 5 ID NO: 49, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
 200, 250 o más). Estas proteínas IC15 incluyen variantes de
 la SEC ID NO: 49. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 epítipo a partir de la SEC ID NO: 49. Otros fragmentos
 10 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 de la SEC ID NO: 49 mientras retiene al menos, un epítipo de
 15 la SEC ID NO: 49. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC15 son
 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC16

20 IC16 es una proteína IA de enlace a penicilina.
 Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de
 longitud completa IC16 es la SEC ID NO: 50 de la presente. En
 el genoma R6, IC16 es spr0329 [84]. El uso de IC16 para
 inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 161
 25 de la presente). Polipéptidos preferidos IC16 para uso con la

invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 50; y/o (b) que comprende un
 5 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 50, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC16 incluyen variantes de la SEC ID NO: 50. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 10 epítipo a partir de la SEC ID NO: 50. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 15 de la SEC ID NO: 50 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 50. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC16 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20 IC17

IC17 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC17 es la SEC ID NO: 51 de la presente. En el genoma R6, IC17 es spr0334 [84]. El uso de
 25 IC17 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID

NO: 162 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC17 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 51; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 51, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC17 incluyen variantes de la SEC ID NO: 51. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 51. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 51 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 51. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC17 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC18

IC18 es anotado en la referencia 10 como proteína F de enlace a colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC18 es la SEC

ID NO: 52 de la presente. En el genoma R6, IC18 es spr0337 [84]. El uso de IC18 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 163 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC18 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 52; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 52, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC18 incluyen variantes de la SEC ID NO: 52. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 52. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 52 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 52. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC18 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC19

IC19 es anotado en la referencia 10 como una

proteína de enlace a colina J (cbpJ). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC19 es la SEC ID NO: 53 de la presente. El uso de IC19 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 164 de la presente). Polipéptidos preferidos IC19 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 53; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 53, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC19 incluyen variantes de la SEC ID NO: 53. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 53. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 53 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 53. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC19 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC20

IC20 es una proteína G de enlace a colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC20 es la SEC ID NO: 54 de la presente. En el genoma R6, IC20 es spr0349 [84]. El uso de IC20 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 165 de la presente). Polipéptidos preferidos IC20 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 54; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 54, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC20 incluyen variantes de la SEC ID NO: 54. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 54. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 54 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 54. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC20 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC21

IC21 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC21 es la SEC ID NO: 55 de la presente. En el genoma R6, IC21 es spr0410 [84]. El uso de IC21 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 166 de la presente). Polipéptidos preferidos IC21 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido:

(a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 55; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 55, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC21 incluyen variantes de la SEC ID NO: 55. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 55. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 55 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 55. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC21 son identificados en la

tabla 1 de la referencia 10.

IC22

IC22 es anotado en la referencia 10 como proteína de la familia de anclaje de superficie de pared celular. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC22 es la SEC ID NO: 56 de la presente. En el genoma R6, IC22 es spr0081 [84]. El uso de IC22 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 167 de la presente). Polipéptidos preferidos IC22 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 56; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 56, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC22 incluyen variantes de la SEC ID NO: 56. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 56. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 56 mientras retiene al menos, un epítipo de

la SEC ID NO:56. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC22 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5 IC23

IC23 es una Sortasa (cotéjese, spr1098). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC23 es la SEC ID NO: 57 de la presente. El uso de IC23 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 168 de la presente). Polipéptidos preferidos IC23 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 57; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 57, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC23 incluyen variantes de la SEC ID NO: 57. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 57. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 57

mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO:57. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC23 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5

IC24

IC24 es una Sortasa (cotéjese, spr1098). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC24 es la SEC ID NO: 58 de la presente. El
10 uso de IC24 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 169 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC24 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 58; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 58, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
20 200, 250 o más). Estas proteínas IC24 incluyen variantes de la SEC ID NO: 58. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítopo a partir de la SEC ID NO: 58. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 58 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:58. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína, fragmentos inmunogénicos de IC24 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC25

IC25 es anotado en la referencia 10 como una endo- β -N-acetilglucosaminidasa putativa. Para propósitos de
10 referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC25 es la SEC ID NO: 59 de la presente. En el genoma R6, IC25 es spr0440 [84]. El uso de IC25 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 170 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC25 para uso con la
15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 59; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
20 ID NO: 59, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC25 incluyen variantes de la SEC ID NO: 59. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 59. Otros fragmentos
25 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 59 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:59. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC25 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC26

10 IC26 es una enzima de modificación de restricción de tipo I EcoE. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC26 es la SEC ID NO: 60 de la presente. En el genoma R6, IC26 es spr0449 [84]. El uso de IC26 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 171 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC26 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 60; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 60, en donde W es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC26 incluyen variantes de la SEC ID NO: 60. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un

epítopo a partir de la SEC ID NO: 60. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 60 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO:60. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC26 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

IC27

IC27 es anotado en la referencia 10 como proteína dnaJ. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC27 es la SEC ID NO: 61 de la presente. En el genoma R6, IC27 es spr0456 [84]. El uso de IC27 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 172 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC27 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 61; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 61, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas IC27 incluyen variantes de la SEC ID NO: 61. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 61. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 61 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 61. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC27 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC28

IC28 es anotado en la referencia 10 como un transportador BIP ABC (blpB). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC28 es la SEC ID NO: 62 de la presente. En el genoma R6, IC28 es spr0466 [84]. El uso de IC28 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 173 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC28 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 62; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 62, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC28 incluyen variantes de la SEC ID NO: 62. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 5 epítipo a partir de la SEC ID NO: 62. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 10 de la SEC ID NO: 62 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 62. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC28 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15 IC29

IC29 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC29 es la SEC ID NO: 63 de la presente. En el genoma R6, IC29 es spr0488 [84]. El uso de
 20 IC29 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 174 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC29 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 25 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,

99.5% o más) a la SEC ID NO: 63; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 63, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC29 incluyen variantes de la SEC ID NO: 63. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 63. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 63 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 63. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC29 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC30

IC30 es una proteína de enlace al sustrato portador ABC. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC30 es la SEC ID NO: 64 de la presente. En el genoma R6, IC30 es spr0534 [84]. El uso de IC30 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 175 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC30 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 64; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 64, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC30 incluyen variantes de la SEC ID NO: 64. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 64. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 64 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 64. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC30 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC31

IC31 es anotado en la referencia 10 como una proteína de la superfamilia de metalo- β -lactamasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC31 es la SEC ID NO: 65 de la presente. En el genoma R6, IC31 es spr0538 [84]. El uso de IC31 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 176

de la presente).

Polipéptidos preferidos IC31 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 65; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 65, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC31 incluyen variantes de la SEC ID NO: 65. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 65. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 65 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 65. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC31 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC32

IC32 es una forma variante de spr0565, como se mencionó anteriormente (SEC ID NO: 66 de la presente). Polipéptidos útiles IC32 pueden comprender una secuencia de

aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 66; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 66, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos IC32 incluyen variantes de la SEC ID NO: 66. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 66. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 66 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 66. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de la SEC ID NO: 66 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20 IC33

IC33 es anotado en la referencia 10 como una proteína de superficie neumocócica putativa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC33 es la SEC ID NO: 67 de la presente. En el genoma R6, IC33 es spr0583 [84]. El uso de IC33 para

inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 180 de la presente) y se muestra por ser protector en la referencia 78 (antígeno SP0667).

Polipéptidos preferidos IC33 para uso con la
 5 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 67; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 10 ID NO: 67, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC33 incluyen variantes de la SEC ID NO: 67. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 67. Otros fragmentos
 15 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 67 mientras retiene al menos, un epítipo de
 20 la SEC ID NO: 67. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC33 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC34

25 IC34 es una UDP-N-acetilmuramoil-L-alanil-D-

glutamato sintetasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC34 es la SEC ID NO: 68 de la presente. En el genoma R6, IC34 es spr0603 [84]. El uso de IC34 para inmunización se reporta en la
 5 referencia 10 (SEC ID NO: 181 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC34 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 10 99.5% o más) a la SEC ID NO: 68; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 68, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC34 incluyen variantes de
 15 la SEC ID NO: 68. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 68. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
 20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 68 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 68. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC34 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC35

IC35 es una proteína de enlace al sustrato transportador ABC. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC35 es la SEC ID NO: 69 de la presente. En el genoma R6, IC35 es spr0659 [84]. El uso de IC35 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 182 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC35 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 69; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 69, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC35 incluyen variantes de la SEC ID NO: 69. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 69. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 69 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 69. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC35 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC36

IC36 es una proteína de enlace al ATP transportador ABC. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC36 es la SEC ID NO: 70 de la presente. En el genoma R6, IC36 es spr0678 [84]. El uso de IC36 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 183 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC36 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 70; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 70, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC36 incluyen variantes de la SEC ID NO: 70. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 70. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 70 mientras retiene al menos, un epítipo de

la SEC ID NO:70. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC36 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5 IC37

IC37 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC37 es la SEC ID NO: 71 de la presente. En el genoma R6, IC37 es spr0693 [84]. El uso de
10 IC37 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 184 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC37 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 71; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 71, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100,
20 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC37 incluyen variantes de la SEC ID NO: 71. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 71. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 71 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:71. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC37 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC38

IC38 es anotado en la referencia 10 como una proteína relacionada con nodulina con truncación. Para
10 propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC38 es la SEC ID NO: 72 de la presente. En el genoma R6, IC38 es spr0814 [84]. El uso de IC38 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 185 de la presente).

15 Polipéptidos preferidos IC38 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 72; y/o (b) que comprende un
20 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 72, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC38 incluyen variantes de la SEC ID NO: 72. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
25 epítipo a partir de la SEC ID NO: 72. Otros fragmentos

preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 72 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 72. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC38 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10 IC39

IC39 es una proteína E de enlace colina/fosforilcolina esterasa de ácido teoico (cbpE). También puede ser conocida como "LytD". Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC39 es la SEC ID NO: 73 de la presente. En el genoma R6, IC39 es spr0831 [84]. El uso de IC39 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 186 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC39 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 73; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 73, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas IC39 incluyen variantes de la SEC ID NO: 73. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 73. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 73 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 73. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC39 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC40

IC40 es una proteína A de división inhibida por glucosa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC40 es la SEC ID NO: 74 de la presente. En el genoma R6, IC40 es spr0844 [84], El uso de IC40 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 187 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC40 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 74; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 74, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC40 incluyen variantes de la SEC ID NO: 74. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 5 epítipo a partir de la SEC ID NO: 74. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 10 de la SEC ID NO: 74 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 74. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC40 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15 IC41

IC41 es una truncación de alanina deshidrogenasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC41 es la SEC ID NO: 75 de la presente. En el genoma R6, IC41 es spr0854 [84]. El uso de IC41 para
 20 inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 188 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC41 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 25 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,

99.5% o más) a la SEC ID NO: 75; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 75, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC41 incluyen variantes de la SEC ID NO: 75. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 75. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 75 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 75. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC41 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC42

IC42 es una glicógeno sintasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC42 es la SEC ID NO: 76 de la presente. En el genoma R6, IC42 es spr1032 [84]. El uso de IC42 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 191 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC42 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 76; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 76, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC42 incluyen variantes de la SEC ID NO: 76. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 76. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 76 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 76. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC42 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC43

IC43 es una proteasa de inmunoglobulina A1. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC43 es la SEC ID NO: 77 de la presente. El uso de IC43 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 192 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC43 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 77; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 77, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC43 incluyen variantes de la SEC ID NO: 77. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 77. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 77 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 77. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC43 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC44

IC44 es una enzima de restricción no caracterizada. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC44 es la SEC ID NO: 78 de la presente. En el genoma R6, IC44 es spr1101 [84]. El uso de IC44 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 195 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC44 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 78; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 78, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC44 incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 78. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 78. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 78 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 78. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC44 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20

IC45

IC45 es un regulador de respuesta. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC45 es la SEC ID NO: 79 de la presente. En el 25 genoma R6, IC45 es spr1107 [84]. El uso de IC45 para

inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 196 de la presente). Polipéptidos preferidos IC45 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 79; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 79, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC45 incluyen variantes de la SEC ID NO: 79. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 79. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 79 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 79. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC45 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC46

IC46 es una permeasa de recorrido de membrana de transportador ABC. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC46 es la SEC

ID NO: 80 de la presente. En el genoma R6, IC46 es spr1120 [84]. El uso de IC46 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 197 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC46 para uso con la
 5 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 80; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 10 ID NO: 80, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC46 incluyen variantes de la SEC ID NO: 80. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 80. Otros fragmentos
 15 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO. 80 mientras retiene al menos, un epítipo de
 20 la SEC ID NO:80. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC46 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC47

25 IC47 es una partícula de reconocimiento de señal.

Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC47 es la SEC ID NO: 81 de la presente. En el genoma R6, IC47 es spr1166 [84]. El uso de IC47 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 198 de la presente). Polipéptidos preferidos IC47 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 81; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 81, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC47 incluyen variantes de la SEC ID NO: 81. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 81. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 81 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 81. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC47 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC48

IC48 es una N-acetilmanosamina-6-fosfato-2-epimerasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC48 es la SEC ID NO: 82 de la presente. En el genoma R6, IC48 es spr1529 [84]. El uso de IC48 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 199 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC48 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 82; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 82, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC48 incluyen variantes de la SEC ID NO: 82. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 82. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 82 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 82. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC48 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC49

IC49 es una corismato sintasa. Para propósitos de
5 referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa
IC49 es la SEC ID NO: 83 de la presente. En el genoma R6,
IC49 es spr1232 [84]. El uso de IC49 para inmunización se
reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 200 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC49 para uso con la
10 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
99.5% o más) a la SEC ID NO: 83; y/o (b) que comprende un
fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
15 ID NO: 83, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
200, 250 o más). Estas proteínas IC49 incluyen variantes de
la SEC ID NO: 83. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
epítipo a partir de la SEC ID NO: 83. Otros fragmentos
20 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
de la SEC ID NO: 83 mientras retiene al menos, un epítipo de
25 la SEC ID NO: 83. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC49 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC50

5 IC50 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC50 es la SEC ID NO: 84 de la presente. En el genoma R6, IC50 es spr1236 [84]. El uso de IC50 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID
10 NO: 201 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC50 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
15 99.5% o más) a la SEC ID NO: 84; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 84, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC50 incluyen variantes de
20 la SEC ID NO: 84. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 84. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
25 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal

de la SEC ID NO: 84 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:84. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC50 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5

IC51

IC51 es una proteasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC51 es la SEC ID NO: 85 de la presente. En el genoma R6, 10 IC51 es spr1284 [84]. El uso de IC51 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 202 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC51 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 85; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 85, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 20 200, 250 o más). Estas proteínas IC51 incluyen variantes de la SEC ID NO: 85. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 85. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C- 25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 85 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:85. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC51 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC52

IC52 es anotado en la referencia 10 como una oxidoreductasa o aldo/ceto reductasa. Para propósitos de
10 referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC52 es la SEC ID NO: 86 de la presente. En el genoma R6, IC52 es spr1332 [84]. El uso de IC52 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 203 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC52 para uso con la
15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC E) NO: 86; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
20 ID NO: 86, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC52 incluyen variantes de la SEC ID NO: 86. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 86.

25 Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más

aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 86 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:86. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC52 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10 IC53

IC53 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC53 es la SEC ID NO: 87 de la presente. En el genoma R6, IC53 es spr1370 [84]. El uso de IC53 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 204 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC53 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 87; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 87, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC53 incluyen variantes de

la SEC ID NO: 87. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítopo a partir de la SEC ID NO: 87. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 87 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 87. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC53 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC54

IC54 es anotado como una proteína de dominio conservado. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC54 es la SEC ID NO: 88 de la presente. En el genoma R6, IC54 es spr1374 [84]. El uso de IC54 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 205 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC54 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 88; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 88, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,

14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC54 incluyen variantes de la SEC ID NO: 88. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: SS. Otros fragmentos
 5 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: SS mientras retiene al menos, un epítipo de
 10 la SEC ID NO: 88. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC54 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC55

15 IC55 es una proteína de enlace al sustrato transportador ABC. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC55 es la SEC ID NO: 89 de la presente. En el genoma R6, IC55 es spr1382 [84]. El uso de IC55 para inmunización se reporta en la
 20 referencia 10 (SEC ID NO: 206 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC55 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 25 99.5% o más) a la SEC ID NO: 89; y/o (b) que comprende un

fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 89, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC55 incluyen variantes de

5 la SEC ID NO: 89. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 89. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

10 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 89 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 89. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC55 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15

IC56

IC56 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC56 es la SEC ID NO: 90 de

20 la presente. En el genoma R6, IC56 es spr1457 [84], El uso de IC56 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 208 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC56 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

25 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
99.5% o más) a la SEC ID NO: 90; y/o (b) que comprende un
fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
ID NO: 90, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
5 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
200, 250 o más). Estas proteínas IC56 incluyen variantes de
la SEC ID NO: 90. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
epítipo a partir de la SEC ID NO: 90. Otros fragmentos
preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
10 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
de la SEC ID NO: 90 mientras retiene al menos, un epítipo de
la SEC ID NO: 90. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
15 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC56 son
identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC57

IC57 es una proteína de iniciación de división
20 celular. Para propósitos de referencia, la secuencia de
aminoácido de longitud completa IC57 es la SEC ID NO: 91 de
la presente. En el genoma R6, IC57 es spr1505 [84]. El uso de
IC57 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID
NO: 209 de la presente).

25 Polipéptidos preferidos IC57 para uso con la

invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 91; y/o (b) que comprende un
 5 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 91, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC57 incluyen variantes de la SEC ID NO: 91. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 10 epítipo a partir de la SEC ID NO: 91. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 15 de la SEC ID NO: 91 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 91. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC57 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20 IC58

IC58 es anotado en la referencia 10 como proteína ylmF. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC58 es la SEC ID NO: 92 de la presente. En el genoma R6, IC58 es spr1508 [84]. El uso de
 25 IC58 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID

NO: 210 de la presente). Polipéptidos preferidos IC58 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 5 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 92; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 92, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas 10 IC58 incluyen variantes de la SEC ID NO: 92. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 92. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más 15 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 92 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 92. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC58 son identificados en la 20 tabla 1 de la referencia 10.

IC59

IC59 es una subunidad de N-acetilneuraminato liasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de 25 longitud completa IC59 es la SEC ID NO: 93 de la presente. En

el genoma R6, IC59 es spr1186 [84], El uso de IC59 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 21 1 de la presente). Polipéptidos preferidos IC59 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 93; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 93, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC59 incluyen variantes de la SEC ID NO: 93. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 93. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 93 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 93. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 20 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC59 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC60

IC60 es una treonina cinasa/serina tipo eucariótica
 25 (StkP). Para propósitos de referencia, la secuencia de

aminoácido de longitud completa IC60 es la SEC ID NO: 94 de la presente. En el genoma R6, IC60 es spr1577 [84]. El uso de IC60 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 214 de la presente), y se reporta por ser un conductor
 5 candidato de vacuna en la referencia 78.

Polipéptidos preferidos IC60 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 10 99.5% o más) a la SEC ID NO: 94; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 94, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC60 incluyen variantes de
 15 la SEC ID NO: 94. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 94. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
 20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 94 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 94. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC60 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10. Un fragmento
 25 útil adicional se describe como la SEC ID NO: 2 en la

referencia 59 (que corresponde a los aminoácidos 345-659 de la SEC ID NO: 94 de la presente).

IC61

5 IC61 es una metionil-tRNA formiltransferasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC61 es la SEC ID NO: 95 de la presente. En el genoma R6, IC61 es spr1580 [84]. El uso de IC61 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 215
10 de la presente).

 Polipéptidos preferidos IC61 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
15 99.5% o más) a la SEC ID NO: 95; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 95, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC61 incluyen variantes de
20 la SEC ID NO: 95. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 95. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
25 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal

de la SEC ID NO: 95 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC E) NO:95. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC61 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5

IC62

IC62 es una translocasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC62 es la SEC ID NO: 96 de la presente. En el genoma R6, 10 IC62 es spr1544 [84]. El uso de IC62 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 216 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC62 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 96; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 96, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 20 200, 250 o más). Estas proteínas IC62 incluyen variantes de la SEC ID NO: 96. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 96. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C- 25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 96 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:96. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC62 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC63

IC63 es anotado en la referencia 10 como una proteína de la familia de anclaje de superficie de pared
10 celular. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC63 es la SEC ID NO: 97 de la presente. En el genoma R6, IC63 es spr1403 [84]. El uso de IC63 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 217 de la presente).

15 Polipéptidos preferidos IC63 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 97; y/o (b) que comprende un
20 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 97, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC63 incluyen variantes de la SEC ID NO: 97. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
25 epítipo a partir de la SEC ID NO: 97. Otros fragmentos

preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 97 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:97. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC63 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10 IC64

IC64 es anotado en la referencia 10 como una proteína 24 de estrés general putativa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC64 es la SEC ID NO: 98 de la presente, en el genoma R6, IC64 es spr1625 [84]. El uso de IC64 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 218 de la presente). Polipéptidos preferidos IC64 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 98; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 98, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC64 incluyen variantes de la SEC

ID NO: 98. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítopo a partir de la SEC ID NO: 98. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 98 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 98. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC64 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC65

IC65 es una proteína de enlace ATP al transportador ABC. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC65 es la SEC ID NO: 99 de la presente. En el genoma R6, IC65 es spr1704 [84]. El uso de IC65 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 219 de la presente). Polipéptidos preferidos IC65 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 99; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, W aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 99, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50,

60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC65 incluyen variantes de la SEC ID NO: 99. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 99. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 99 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:99.

10 Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC65 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC66

15 IC66 es, como se mencionó anteriormente, una forma variante de spr1707. Polipéptidos IC66 útiles para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 100; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 100. en donde W es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC66 incluyen variantes de

20 la SEC ID NO: 100. Fragmentos polipéptidos preferidos de (b)

25

comprenden un epítopo a partir de la SEC ID NO: 100. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 100 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 100. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

10 IC67

IC67 es una serina proteasa similar a subtilisina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC67 es la SEC ID NO: 101 de la presente. En el genoma R6, IC67 es spr1771 [84]. El uso de IC67 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 222 de la presente). Polipéptidos preferidos IC67 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 101; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 101, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC67 incluyen variantes de la SEC ID NO: 101. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un

epítopo a partir de la SEC ID NO: 101. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 101 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 101. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC67 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

IC68

IC68 es un factor 1 de enlace a Cmp. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC68 es la SEC ID NO: 102 de la presente. En el genoma R6, IC68 es spr1794 [84]. El uso de IC68 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 223 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC68 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 102; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 102, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas IC68 incluyen variantes de la SEC ID NO: 102. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 102. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 102 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 102. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC68 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC69

IC69 es anotado en la referencia 10 como proteína de la familia de anclaje de superficie de pared celular. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC69 es la SEC ID NO: 103 de la presente. En el genoma R6, IC69 es spr1806 [84]. El uso de IC69 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 224 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC69 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 103; y/o (b) que comprende un

fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 103, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC69 incluyen variantes de la SEC ID NO: 103. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 103. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 103 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 103. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC69 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15

IC70

IC70 es una proteína A de control de Catabolito. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC70 es la SEC ID NO: 104 de la presente. En el genoma R6, IC70 es spr1813 [84]. El uso de IC70 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 225 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC70 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 104; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 104, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC70 incluyen variantes de la SEC ID NO: 104. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 104. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 104 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 104. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC70 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC71

IC71 es una Beta-glucosidasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC71 es la SEC ID NO: 105 de la presente. En el genoma R6, IC71 es spr1833 [84]. El uso de IC71 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 226 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC71 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 105; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 105, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC71 incluyen variantes de la SEC ID NO: 105. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 105. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 105 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 105. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC71 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC72

IC72 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC72 es la SEC ID NO: 106 de la presente. En el genoma R6, IC72 es spr1838 [84]. El uso de IC72 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 227 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC72 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 106; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 106, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC72 incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 106. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 106. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 106 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 106. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC72 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20

IC73

IC73 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC73 es la SEC ID NO: 107 de 25 la presente. En el genoma R6, IC73 es spr1850 [84]. El uso de

IC73 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 228 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC73 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 107; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 107, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC73 incluyen variantes de la SEC ID NO: 107. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 107. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 107 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 107. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 20 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC73 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC74

IC74 es anotado en la referencia 10 como proteína
 25 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de

aminoácido de longitud completa IC74 es la SEC ID NO: 108 de la presente. En el genoma R6, IC74 es spr1859 [84]. El uso de IC74 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 229 de la presente).

5 Polipéptidos preferidos IC74 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 108; y/o (b) que comprende un
10 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 108, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC74 incluyen variantes de la SEC ID NO: 108. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
15 epítipo a partir de la SEC ID NO: 108. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
20 de la SEC ID NO: 108 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 108. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC74 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC75

IC75 es una proteína de Competencia. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC75 es la SEC ID NO: 109 de la presente.

5 En el genoma R6, IC75 es spr1862 [84]. El uso de IC75 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 230 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC75 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

10 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 109; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 109, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,

15 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC75 incluyen variantes de la SEC ID NO: 109. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 109. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

20 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 109 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 109. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

25 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC75 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC76

IC76 es una UTP-glucosa-1-fosfato
 5 uridililtransferasa. Para propósitos de referencia, la
 secuencia de aminoácido de longitud completa IC76 es la SEC
 ID NO: 110 de la presente. En el genoma R6, IC76 es spr1903
 [84]. El uso de IC76 para inmunización se reporta en la
 referencia 10 (SEC ID NO: 231 de la presente). Polipéptidos
 10 preferidos IC76 para uso con la invención comprenden, una
 secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad
 (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%,
 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID
 NO: 110; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n'
 15 aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 110, en donde 'n'
 es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30,
 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas
 proteínas IC76 incluyen variantes de la SEC ID NO: 110.
 Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir
 20 de la SEC ID NO: 110. Otros fragmentos preferidos carecen de
 uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o
 más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO:
 25 110 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO:

110. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC76 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5 IC77

IC77 es una proteína Ib de enlace a Penicilina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC77 es la SEC ID NO: 111 de la presente. En el genoma R6, IC77 es spr1909 [84]. El uso de IC77 para
10 inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 232 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC77 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 111; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 111, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
20 200, 250 o más). Estas proteínas IC77 incluyen variantes de la SEC ID NO: 1 11. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 111. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 111 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 111. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC77 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC78

IC78 es una maltosa/maltodextrina de proteína de enlace al sustrato transportador ABC. Para propósitos de
10 referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC78 es la SEC ID NO: 112 de la presente. En el genoma R6, IC78 es spr1918 [84]. El uso de IC78 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 233 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC78 para uso con la
15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 112; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
20 ID NO: 112, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC78 incluyen variantes de la SEC ID NO: 112. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 112. Otros fragmentos
25 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 112 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 112. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC78 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC79

10 IC79 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC79 es la SEC ID NO: 113 de la presente. En el genoma R6, IC79 es spr2120 [84]. El uso de IC79 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID
15 NO: 234 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC79 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 113; y/o (b) que comprende un
20 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 113, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC79 incluyen variantes de
25 la SEC ID NO: 113. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un

epítipo a partir de la SEC ID NO: 113. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 113 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 113. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC79 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

IC80

IC80 es una sección n-terminal transcetolasa putativa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC80 es la SEC ID NO: 114 de la presente. En el genoma R6, IC80 es spr1937 [84]. El uso de IC80 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 235 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC80 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 114; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 114, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas IC80 incluyen variantes de la SEC ID NO: 114. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 114. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 114 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 114. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC80 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC81

IC81 es una proteína de enlace a colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC81 es la SEC ID NO: 115 de la presente. Su C-terminal está relacionado a IC3. El uso de IC81 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 236 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC81 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 115; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 115, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC81 incluyen variantes de la SEC ID NO: 115. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 5 epítipo a partir de la SEC ID NO: 115. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 10 de la SEC ID NO: 115 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 115. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC81 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15 IC82

IC82 es una proteína relacionada con glicosil hidrolasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC82 es la SEC ID NO: 116 de la presente. En el genoma R6, IC82 es spr2141 [84]. El uso de
 20 IC82 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 237 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC82 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 25 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,

99.5% o más) a la SEC ID NO: 116; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 116, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC82 incluyen variantes de la SEC ID NO: 116. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 116. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 116 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 116. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC82 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC83

IC83 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC83 es la SEC ID NO: 117 de la presente. En el genoma R6, IC83 es spr1983 [84]. El uso de IC83 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 238 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC83 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 117; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 117, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC83 incluyen variantes de la SEC ID NO: 117. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 117. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 117 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 117. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC83 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC84

IC84 es una ATPasa relacionada con la respuesta al estrés Clase III. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC84 es la SEC ID NO: 118 de la presente. En el genoma R6, IC84 es spr2000 [84]. El uso de IC84 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 240 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC84 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 118; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 118, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC84 incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 118. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 118. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 118 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 118. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC84 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20

IC85

IC85 es una variante de la SEC ID NO: 23, mencionada anteriormente (SEC ID NO: 119). Polipéptidos útiles IC85 para uso con la invención comprenden, una 25 secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad

(por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 119; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 119, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC85 incluyen variantes de la SEC ID NO: 119. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 119. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 119 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 119. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

IC86

IC86 es una proteína L9 ribosomal 50S. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC86 es la SEC ID NO: 120 de la presente. En el genoma R6, IC86 es spr2009 [84]. El uso de IC86 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 242 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC86 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 120; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 120, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC86 incluyen variantes de la SEC ID NO: 120. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 120. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 120 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 120. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC86 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC87

IC87 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC87 es la SEC ID NO: 166 de la presente. En el genoma R6, IC87 es spr0987 [84]. El uso de IC87 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 288 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC87 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 166; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 166, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC87 incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 166. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 166. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 166 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 166. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC87 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20

IC88

IC88 es una proteína de enlace Colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC88 es la SEC ID NO: 122 de la presente. 25 En el genoma R6, IC88 es spr1274 [84]. El uso de IC88 para

inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 244 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC88 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 122; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 122, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC88 incluyen variantes de la SEC ID NO: 122. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 122. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 122 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 122. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
20 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC88 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC89

IC89 es anotado en la referencia 10 como proteína
25 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de

aminoácido de longitud completa IC89 es la SEC ID NO: 123 de la presente. El uso de IC89 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 245 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC89 para uso con la
5 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 123; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
10 ID NO: 123, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC89 incluyen variantes de la SEC ID NO: 123. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 123. Otros fragmentos
15 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 123 mientras retiene al menos, un epítipo de
20 la SEC ID NO: 123. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC89 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC90

25 IC90 es anotado en la referencia 10 como proteína

hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC90 es la SEC ID NO: 124 de la presente. El uso de IC90 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 246 de la presente).

- 5 Polipéptidos preferidos IC90 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 124; y/o (b) que comprende un fragmento
- 10 de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 124, en donde W es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC90 incluyen variantes de la SEC ID NO: 124. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
- 15 epítipo a partir de la SEC ID NO: 124. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
- 20 de la SEC ID NO: 124 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 124. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC90 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC91

IC91 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC91 es la SEC ID NO: 125 de la presente, en el genoma R6, IC91 es spr0415 [84]. El uso de IC91 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 247 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC91 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 125; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 125, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC91 incluyen variantes de la SEC ID NO: 125. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 125. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 125 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 125. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC91 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC92

IC92 es anotado en la referencia 10 como proteína
5 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de
aminoácido de longitud completa IC92 es la SEC ID NO: 126 de
la presente. En el genoma R6, IC92 es spr0695 [84]. El uso de
IC92 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID
NO: 248 de la presente).

10 Polipéptidos preferidos IC92 para uso con la
invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
99.5% o más) a la SEC ID NO: 126; y/o (b) que comprende un
15 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
ID NO: 126, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
200, 250 o más). Estas proteínas IC92 incluyen variantes de
la SEC ID NO: 126. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
20 epítipo a partir de la SEC ID NO: 126. Otros fragmentos
preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
25 de la SEC ID NO: 126 mientras retiene al menos, un epítipo de

la SEC ID NO: 126. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC92 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5 IC93

IC93 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC93 es la SEC ID NO: 127 de la presente. En el genoma R6, IC93 es spr1334 [84]. El uso de
10 IC93 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 249 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC93 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 127; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 127, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
20 200, 250 o más). Estas proteínas IC93 incluyen variantes de la SEC ID NO: 127. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 127. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 127 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 127. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC93 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC94

IC94 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de
10 aminoácido de longitud completa IC94 es la SEC ID NO: 128 de la presente. En el genoma R6, IC94 es spr0242 [84]. El uso de IC94 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 250 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC94 para uso con la
15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 128; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
20 ID NO: 128, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC94 incluyen variantes de la SEC ID NO: 128. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 128. Otros fragmentos
25 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 128 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 128. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC94 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC95

10 IC95 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC95 es la SEC ID NO: 129 de la presente. En el genoma R6, IC95 es spr1367 [84]. El uso de IC95 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID
15 NO: 251 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC95 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
20 99.5% o más) a la SEC ID NO: 129; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 129, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC95 incluyen variantes de
25 la SEC ID NO: 129. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un

epítopo a partir de la SEC ID NO: 129. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 129 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 129. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC95 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

IC96

IC96 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC96 es la SEC ID NO: 130 de la presente. El uso de IC96 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 252 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC96 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 130; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 130, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC96 incluyen variantes de

la SEC ID NO: 130. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítopo a partir de la SEC ID NO: 130. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 130 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 130. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC96 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC97

IC97 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC97 es la SEC ID NO: 131 de la presente, en el genoma R6, IC97 es spr1502 [84]. El uso de IC97 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 253 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC97 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 131; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 131, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,

14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC97 incluyen variantes de la SEC ID NO: 131. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 131. Otros fragmentos
 5 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 131 mientras retiene al menos, un epítipo de
 10 la SEC ID NO: 131. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC97 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC98

15 IC98 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC98 es la SEC ID NO: 132 de la presente. En el genoma R6, IC98 es spr0730 [84]. El uso de IC98 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID
 20 NO: 254 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC98 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 25 99.5% o más) a la SEC ID NO: 132; y/o (b) que comprende un

fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 132, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC98 incluyen variantes de la SEC ID NO: 132. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 132. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 132 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 132. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC98 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15

IC99

IC99 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC99 es la SEC ID NO: 133 de la presente. En el genoma R6, IC99 es spr1961 [84]. El uso de IC99 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 255 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC99 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 99.5% o más) a la SEC ID NO: 133; y/o (b) que comprende un
 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 ID NO: 133, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 5 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
 200, 250 o más). Estas proteínas IC99 incluyen variantes de
 la SEC ID NO: 133. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 epítipo a partir de la SEC ID NO: 133. Otros fragmentos
 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
 10 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 de la SEC ID NO: 133 mientras retiene al menos, un epítipo de
 la SEC ID NO: 133. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 15 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC99 son
 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC100

IC100 es anotado en la referencia 10 como proteína
 20 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de
 aminoácido de longitud completa IC100 es la SEC ID NO: 134 de
 la presente. El uso de IC100 para inmunización se reporta en
 la referencia 10 (SEC ID NO: 256 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC100 para uso con la
 25 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que

tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 134; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 134, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC100 incluyen variantes de la SEC ID NO: 134. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 134. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 134 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 134. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC100 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC101

IC101 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC101 es la SEC ID NO: 135 de la presente. En el genoma R6, IC101 es spr0516 [84]. El uso de IC101 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 257 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC101 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 5 99.5% o más) a la SEC ID NO: 135; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 135, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC101 incluyen variantes de 10 la SEC ID NO: 135. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 135. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 135 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 135. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC101 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20

IC102

IC102 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC102 es la SEC ID NO: 136 de 25 la presente. En el genoma R6, IC102 es spr1785 [84]. El uso

de IC102 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 258 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC102 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
5 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 136; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 136, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
10 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC102 incluyen variantes de la SEC ID NO: 136. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 136. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 136 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 136. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
20 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC102 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC103

IC103 es anotado en la referencia 10 como proteína
25 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de

aminoácido de longitud completa IC103 es la SEC ID NO: 137 de la presente. En el genoma R6, IC103 es spr0215 [84]. El uso de IC103 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 259 de la presente).

5 Polipéptidos preferidos IC103 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 137; y/o (b) que comprende un
10 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 137, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC103 incluyen variantes de la SEC ID NO: 137. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
15 epítipo a partir de la SEC ID NO: 137. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
20 de la SEC ID NO: 137 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 137. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC103 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC104

IC104 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC104 es la SEC ID NO: 138 de la presente, en el genoma R6, IC104 es spr1815 [84]. El uso de IC104 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 260 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC104 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 138; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 138, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC104 incluyen variantes de la SEC ID NO: 138. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 138. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 138 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 138. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC104 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC105

IC105 es anotado en la referencia 10 como proteína
5 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de
aminoácido de longitud completa IC105 es la SEC ID NO: 139 de
la presente. En el genoma R6, IC105 es spr0102 [84]. El uso
de IC105 para inmunización se reporta en la referencia 10
(SEC ID NO: 261 de la presente).

10 Polipéptidos preferidos IC105 para uso con la
invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
99.5% o más) a la SEC ID NO: 139; y/o (b) que comprende un
15 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
ID NO: 139, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
200, 250 o más). Estas proteínas IC105 incluyen variantes de
la SEC ID NO: 139. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
20 epítipo a partir de la SEC ID NO: 139. Otros fragmentos
preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
25 de la SEC ID NO: 139 mientras retiene al menos, un epítipo de

la SEC ID NO: 139. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC105 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5 IC106

IC106 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC106 es la SEC ID NO: 140 de la presente. En el genoma R6, IC106 es spr1994 [84]. El uso
10 de IC106 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 262 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC106 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
15 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 140; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 140, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,
20 200, 250 o más). Estas proteínas IC106 incluyen variantes de la SEC ID NO: 140. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 140. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-
25 terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 140 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 140. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC106 son
5 identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC107

IC107 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de
10 aminoácido de longitud completa IC107 es la SEC ID NO: 141 de la presente. El uso de IC107 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 263 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC107 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
15 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 141; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 141, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
20 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC107 incluyen variantes de la SEC ID NO: 141. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 141. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,
25 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-

terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 141 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 141. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 5 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC107 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC108

IC108 es anotado en la referencia 10 como proteína
 10 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC108 es la SEC ID NO: 142 de la presente. El uso de IC108 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 264 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC108 para uso con la
 15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 142; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 20 ID NO: 142, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC108 incluyen variantes de la SEC ID NO: 142. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 142. Otros fragmentos
 25 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 142 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 142. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC108 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC109

10 IC109 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC109 es la SEC ID NO: 143 de la presente. En el genoma R6, IC109 es spr0309 [84], El uso de IC109 para inmunización se reporta en la referencia 10
15 (SEC ID NO: 265 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC109 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
20 99.5% o más) a la SEC ID NO: 143; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 143, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC109 incluyen variantes de
25 la SEC ID NO: 143. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un

epítopo a partir de la SEC ID NO: 143. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 143 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 143. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC109 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

IC10

IC110 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC110 es la SEC ID NO: 144 de la presente. En el genoma R6, IC110 es spr1070 [84], El uso de IC110 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ED NO: 266 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC110 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 144; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 144, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas IC110 incluyen variantes de la SEC ID NO: 144. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 144. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 144 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 144. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC110 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC111

IC111 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC111 es la SEC ID NO: 145 de la presente, en el genoma R6, IC111 es spr0258 [84]. El uso de IC111 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 267 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC111 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 145; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 145, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC111 incluyen variantes de la SEC ID NO: 145. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 5 epítipo a partir de la SEC ID NO: 145. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 10 de la SEC ID NO: 145 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 145. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC111 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15 IC112

IC112 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC112 es la SEC ID NO: 146 de la presente. En el genoma R6, IC112 es spr0254 [84]. El uso
 20 de IC112 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 268 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC112 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,
 25 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,

99.5% o más) a la SEC ID NO: 146; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 146, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC112 incluyen variantes de la SEC ID NO: 146. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 146. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 146 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 146. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC112 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC113

IC113 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC113 es la SEC ID NO: 147 de la presente. En el genoma R6, IC113 es spr0171 [84]. El uso de IC113 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 269 de la presente). Polipéptidos preferidos IC113 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo,

60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 147; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 147, en donde 'n' es 7 o más
5 (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC113 incluyen variantes de la SEC ID NO: 147. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 147. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más
10 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 147 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 147.
15 Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC113 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC114

20 IC114 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC114 es la SEC ID NO: 148 de la presente. El uso de IC114 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 270 de la presente).
25 Polipéptidos preferidos IC114 para uso con la invención

comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 148; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 148, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC114 incluyen variantes de la SEC ID NO: 148. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 148. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 148 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 148. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC114 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20 IC115

IC115 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC115 es la SEC ID NO: 149 de la presente. En el genoma R6, IC115 es spr0464 [84]. El uso de IC115 para inmunización se reporta en la referencia 10

(SEC ID NO: 271 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC115 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 149; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 149, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC115 incluyen variantes de la SEC ID NO: 149. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 149. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 149 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 149. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC115 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC116

IC116 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC116 es la SEC ID NO: 150 de

la presente. En el genoma R6, IC116 es spr0026 [84]. El uso de IC116 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 272 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC116 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 150; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 150, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC116 incluyen variantes de la SEC ID NO: 150. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 150. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 150 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 150. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC116 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC117

IC117 es anotado en la referencia 10 como proteína

hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC117 es la SEC ID NO: 151 de la presente. En el genoma R6, IC117 es spr1652 [84]. El uso de IC117 para inmunización se reporta en la referencia 10
5 (SEC ID NO: 273 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC117 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
10 99.5% o más) a la SEC ID NO: 151; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 151, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC117 incluyen variantes de
15 la SEC ID NO: 151. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 151. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 151 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 151. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC117 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC118

IC118 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC118 es la SEC ID NO: 152 de la presente. En el genoma R6, IC118 es spr1783 [84]. El uso de IC118 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 274 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC118 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 152; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 152, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC118 incluyen variantes de la SEC ID NO: 152. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 152. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 152 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 152. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC118 son

identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC119

IC119 es anotado en la referencia 10 como proteína
5 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC119 es la SEC ID NO: 153 de la presente. El uso de IC119 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 275 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC119 para uso con la
10 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 91%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 153; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
15 ID NO: 153, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC119 incluyen variantes de la SEC ID NO: 153. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 153. Otros fragmentos
20 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 153 mientras retiene al menos, un epítipo de
25 la SEC ID NO: 153. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC119 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC120

5 IC120 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC120 es la SEC ID NO: 154 de la presente. En el genoma R6, IC120 es spr1153 [84]. El uso de IC120 para inmunización se reporta en la referencia 10
10 (SEC ID NO: 276 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC120 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
15 99.5% o más) a la SEC ID NO: 154; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 154, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC120 incluyen variantes de
20 la SEC ID NO: 154. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 154. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
25 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal

de la SEC ID NO: 154 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 154. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC120 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

5

IC121

IC121 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC121 es la SEC ID NO: 155 de la presente. En el genoma R6, IC121 es spr1977 [84]. El uso de IC121 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 277 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC121 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 155; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 155, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC121 incluyen variantes de la SEC ID NO: 155. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 155. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-

terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 155 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 155. Otros fragmentos omiten uno o más dominios
 5 de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC121 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC122

IC122 es anotado en la referencia 10 como proteína
 10 hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC122 es la SEC ID NO: 156 de la presente. El uso de IC122 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 278 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC122 para uso con la
 15 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 156; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC
 20 ID NO: 156, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC122 incluyen variantes de la SEC ID NO: 156. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 156. Otros fragmentos
 25 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 156 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 156. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC122 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC123

10 IC123 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC123 es la SEC ID NO: 157 de la presente. En el genoma R6, IC123 es spr1049 [84]. El uso de IC123 para inmunización se reporta en la referencia 10
15 (SEC ID NO: 279 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC123 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
20 99.5% o más) a la SEC ID NO: 157; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 157, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC123 incluyen variantes de
25 la SEC ID NO: 157. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un

epítopo a partir de la SEC ID NO: 157. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 157 mientras retiene al menos, un epítopo de la SEC ID NO: 157. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC123 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

10

IC124

IC124 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC124 es la SEC ID NO: 158 de la presente. En el genoma R6, IC124 es spr1611 [84]. El uso de IC124 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 280 de la presente). Polipéptidos preferidos IC124 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 158; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 158, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas

20

25

IC124 incluyen variantes de la SEC ID NO: 158. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 158. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 158 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 158. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Fragmentos inmunogénicos de IC124 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC125

IC125 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC125 es la SEC ID NO: 159 de la presente, en el genoma R6, IC125 es spr0381 [84]. El uso de IC125 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 281 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC125 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 159; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC

ID NO: 159, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC125 incluyen variantes de la SEC ID NO: 159. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 5 epítipo a partir de la SEC ID NO: 159. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 10 de la SEC ID NO: 159 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 159. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC125 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15 IC126

IC126 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC126 es la SEC ID NO: 160 de la presente. El uso de IC126 para inmunización se reporta en
 20 la referencia 10 (SEC ID NO: 282 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC126 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
 25 99.5% o más) a la SEC ID NO: 160; y/o (b) que comprende un

fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 160, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC126 incluyen variantes de la SEC ID NO: 160. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 160. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 160 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 160. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC126 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

15

IC127

IC127 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC127 es la SEC ID NO: 161 de la presente. En el genoma R6, IC127 es spr0061 [84]. El uso de IC127 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 283 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC127 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 161; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 161, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC127 incluyen variantes de la SEC ID NO: 161. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 161. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 161 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 161. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC127 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC128

IC128 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC128 es la SEC ID NO: 162 de la presente. En el genoma R6, IC128 es spr0641 [84]. El uso de IC128 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 284 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC128 para uso con la

invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 162; y/o (b) que comprende un
 5 fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 162, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC128 incluyen variantes de la SEC ID NO: 162. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un
 10 epítipo a partir de la SEC ID NO: 162. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal
 15 de la SEC ID NO: 162 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 162. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC128 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

20 IC129

IC129 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC129 es la SEC ID NO: 163 de la presente. En el genoma R6, IC129 es spr1205 [84]. El uso
 25 de IC129 para inmunización se reporta en la referencia 10

(SEC ID NO: 285 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC129 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 163; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, W aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 163, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC129 incluyen variantes de la SEC ID NO: 163. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 163. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 163 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 163. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC129 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC130

IC130 es anotado en la referencia 10 como proteína hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC130 es la SEC ID NO: 164 de

la presente. En el genoma R6, IC130 es spr1841 [84]. El uso de IC130 para inmunización se reporta en la referencia 10 (SEC ID NO: 286 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC130 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 164; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 164, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC130 incluyen variantes de la SEC ID NO: 164. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 164. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 164 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 164. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC130 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

IC131

IC131 es anotado en la referencia 10 como proteína

hipotética. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa IC131 es la SEC ID NO: 165 de la presente. En el genoma R6, IC131 es spr1777 [84]. El uso de IC131 para inmunización se reporta en la referencia 10
5 (SEC ID NO: 287 de la presente).

Polipéptidos preferidos IC131 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
10 99.5% o más) a la SEC ID NO: 165; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 165, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas IC131 incluyen variantes de
15 la SEC ID NO: 165. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 165. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 165 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 165. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de IC131 son identificados en la tabla 1 de la referencia 10.

spr0222

La secuencia original 'spr0222' se anotó en la referencia 228 como "transporte de hierro-proteína de enlace a ATP transportador de ABC" (véase GI:15457768). Para 5 propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa spr0222 como se encuentra en la cepa R6, se proporciona como la SEC ID NO: 121 de la presente. Su uso en inmunización es sugerido en la referencia 5.

Polipéptidos preferidos spr0222 para uso con la 10 invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 121; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC 15 ID NO: 121, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr022 incluyen variantes de la SEC ID NO: 121. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 121. Otros fragmentos 20 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 121 mientras retiene al menos, un epítipo de 25 la SEC ID NO: 121. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

de proteína.

CbiO

CbiO es anotado como una subunidad de enlace a ATP transportador de cobalto. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de longitud completa CbiO es la SEC ID NO: 167 de la presente. En el genoma R6, CbiO es spr2025 [84]. El uso de CbiO para inmunización se reporta en la referencia 6 ('ID2' de la presente).

Polipéptidos preferidos CbiO para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 167; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 167, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbiO incluyen variantes de la SEC ID NO: 167. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 167. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 167 mientras retiene al menos, un epítipo de

la SEC ID NO: 167. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Proteína S8 ribosomal 30S

5 Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de la proteína S8 ribosomal 30S es la SEC ID NO: 168 de la presente. En el genoma R6, la subunidad S8 es spr0203 [84].

10 Polipéptidos preferidos S8 para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 168; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 168, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas S8 incluyen variantes de la SEC ID NO: 168. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 168. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 168 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 168. Otros fragmentos omiten uno o más dominios

15

20

25

de proteína.

RrgA

RrgA es una de las subunidades de superficie de los pilus neumocócicos [79,80] y es una adhesina importante [81]. Existen al menos, dos formas alélicas de RrgA y, para propósitos de referencia, sus secuencias de aminoácido son las SEC ID NOs: 172 y 179 de la presente. Los dos alelos son bien conservados en su N- y C-terminales, pero se desvían entre ellos

Polipéptidos preferidos RrgA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 172; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 172, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas RrgA incluyen variantes de la SEC ID NO: 172. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 172. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal

de la SEC ID NO: 172 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 172. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 192, la cual omite secuencias de reconocimiento de sortasa y péptido
5 líder natural.

Otros polipéptidos preferidos RrgA para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,
10 99.5% o más) a la SEC ID NO: 179; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 179, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas RrgA incluyen variantes de
15 la SEC ID NO: 179. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 179. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,
20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 179 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 179. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es la SEC ID NO: 191, la cual omite secuencias de reconocimiento de sortasa y péptido
25 líder natural.

RrgB

RrgB es una de las subunidades de superficie de los pilus neumocócicos [79,80]. Existen al menos, tres formas alélicas de RrgB y, para propósitos de referencia, sus 5 secuencias de aminoácido son la SEC ID NOs: 173, 174 y 175 de la presente. Los tres alelos son bien conservados en su N- y C-terminal, pero se desvían entre ellos.

Polipéptidos preferidos RrgB para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que 10 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 173; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 173, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 15 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas RrgB incluyen variantes de la SEC ID NO: 173. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 173. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 20 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 173 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 173. Otros fragmentos omiten uno o más dominios 25 de proteína.

Otros polipéptidos preferidos RrgB para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 174; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 174, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas RrgB incluyen variantes de la SEC ID NO: 174. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 174. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 174 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 174. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Otros polipéptidos preferidos RrgB para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 175; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 175, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,

14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas RrgB incluyen variantes de la SEC ID NO: 175. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 175. Otros fragmentos
 5 preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 175 mientras retiene al menos, un epítipo de
 10 la SEC ID NO: 175. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

RrgC

RrgC es una de las subunidades de superficie de los
 15 pilus neumocócicos [79, 80]. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácido de RrgC es la SEC ID NO: 176 de la presente.

Polipéptidos preferidos RrgC para uso con la invención comprenden, una secuencia de aminoácido: (a) que
 20 tiene 50% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEC ID NO: 176; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos, 'n' aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 176, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12,
 25 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,

200, 250 o más). Estas proteínas RrgC incluyen variantes de la SEC ID NO: 176. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo a partir de la SEC ID NO: 176. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) a partir del N-terminal de la SEC ID NO: 176 mientras retiene al menos, un epítipo de la SEC ID NO: 176. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Polipéptidos híbridos

Antígenos neumocócicos usados en la invención, pueden estar presentes en la composición como polipéptidos individuales separados. En donde más de un antígeno se usa, sin embargo, no tienen que estar presentes como polipéptidos separados. Sin embargo, al menos dos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más) antígeno, pueden ser expresados como una cadena de polipéptido único (un polipéptido 'híbrido'). Los polipéptidos híbridos ofrecen dos ventajas principales: primero, un polipéptido que puede ser inestable o escasamente expresado en sí mismo, puede ser asistido agregando un patrón híbrido adecuado que supera el problema; segundo, la elaboración comercial es implicada como solamente una expresión y se necesita emplear purificación para producir

dos polipéptidos, los cuales son ambos antigénicamente útiles.

- El polipéptido híbrido puede comprender dos o más secuencias de polipéptido a partir del primer grupo antígeno.
- 5 El polipéptido híbrido, puede comprender una o más secuencias de polipéptido a partir del primer grupo antígeno y una o más secuencias de polipéptido a partir del segundo grupo antígeno. El polipéptido híbrido, puede comprender una o más secuencias de polipéptido a partir del primer grupo antígeno
- 10 y una o más secuencias de polipéptido a partir del tercer grupo antígeno. El polipéptido híbrido, puede comprender una o más secuencias de polipéptido a partir del segundo grupo antígeno y una o más secuencias de polipéptido a partir del tercer grupo antígeno. El polipéptido híbrido, puede
- 15 comprender dos o más secuencias de polipéptido a partir del séptimo grupo antígeno. El polipéptido híbrido, puede comprender dos o más secuencias de polipéptido a partir del octavo grupo antígeno. El polipéptido híbrido, puede comprender dos o más secuencias de polipéptido a partir del
- 20 noveno grupo antígeno. El polipéptido híbrido, puede comprender dos o más secuencias de polipéptido a partir del décimo grupo antígeno. Sin embargo, el polipéptido híbrido puede comprender dos o más secuencias de polipéptido a partir de cada uno de los antígenos listados anteriormente, o dos o
- 25 más variantes del mismo antígeno, en los casos en los cuales

la secuencia tiene variabilidad parcial a través de cepas.

Híbridos que consisten de secuencias de aminoácidos a partir de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez antígenos neumocócicos, son útiles, en particular, híbridos que consisten de secuencias de aminoácidos a partir de dos, tres, cuatro o cinco antígenos neumocócicos, son preferidos, tales como dos o tres antígenos neumocócicos.

Diferentes polipéptidos híbridos pueden ser mezclados en conjunto en una formulación única. Los híbridos pueden ser combinados con antígenos no híbridos seleccionados a partir del primero, segundo o tercer grupos antígenos. Dentro de tales combinaciones, un antígeno neumocócico puede estar presente en más de un polipéptido híbrido y/o como un polipéptido no híbrido. Es preferido, sin embargo, que un antígeno esté presente ya sea como un híbrido o como un no híbrido, pero no como ambos.

Los polipéptidos híbridos, pueden también ser combinados con antígenos neumocócicos conjugados o no conjugados como se describe anteriormente. Los polipéptidos híbridos pueden ser representados por la fórmula $\text{NH}_2\text{-A-}\{-\text{X-L-}\}_n\text{-B-COOH}$, en donde: X es una secuencia de aminoácido de un antígeno neumocócico, como se describe anteriormente; L es una secuencia de aminoácido enlazador opcional; A es una secuencia de aminoácido N-terminal opcional; B es una

secuencia de aminoácido C-terminal opcional; n es un número entero de 2 o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, etc.). Usualmente, n es 2 o 3.

Si una porción -X- tiene una secuencia peptídica líder en su forma de tipo nativo, esta puede ser incluida u omitida en la proteína híbrida. En algunas modalidades, los péptidos líderes serán suprimidos, excepto por aquellos de la porción -X- localizada en el N-terminal de la proteína híbrida, es decir, el péptido líder de X_1 será retenido, pero los péptidos líderes de $X_2 \dots X_n$ serán omitidos. Esto es equivalente a suprimir todos los péptidos líderes y usando el péptido líder de X_1 como una porción -A-.

Para cada uno de los casos de {-X-L-}, la secuencia de aminoácido enlazador -L-, puede estar presente o ausente. Por ejemplo, cuando $n=2$ el híbrido puede ser $\text{NH}_2\text{-}X_1\text{-}L_1\text{-}X_2\text{-}L_2\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-}X_1\text{-}X_2\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-}X_1\text{-L}_1\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-}X_2\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-}X_1\text{-}X_2\text{-}L_2\text{-COOH}$, etc. La(s) secuencia(s) de aminoácido(s) enlazadora(s) -L-, típicamente serán cortas (por ejemplo, 20 o pocos aminoácidos es decir, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos comprenden secuencias peptídicas cortas, las cuales facilitan la clonación, enlazadores de poli-glicina (es decir, que comprenden etiquetas de Gly_n , en donde $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o más), e histidina (es decir, His, en donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o más). Otras secuencias de aminoácido enlazadoras

adecuadas, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Un enlazador útil es GSGGGG (SEC ID NO:232) o GSGSGGGG (SEC ID NO:233), con el dipéptido Gly-Ser siendo formado a partir de un sitio de restricción BamU1, de este modo, agregando clonación y manipulación, y el tetrapéptido (Gly)₄, siendo un enlazador de poli-glicina típico. Otros enlazadores adecuados, particularmente útiles como el L_n final, son un dipéptido Leu-Glu o SEC ID NO: 235.

-A- es una secuencia de aminoácido N-terminal opcional. Esta típicamente será corta (por ejemplo, 40 o pocos aminoácidos es decir, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos incluyen secuencias líderes para dirigir el tráfico de proteína o secuencias peptídicas cortas, las cuales facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, etiqueta histidina, es decir, His, en donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácido N-terminal adecuadas, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Si X₁ carece de su propia metionina al N-terminal, -A- es preferiblemente un oligopéptido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 aminoácidos), los cuales proporcionan una metionina al N-terminal por ejemplo, Met-Ala-Ser, o un residuo Met único.

-B- es una secuencia de aminoácido C-terminal

opcional. Esta típicamente será corta (por ejemplo, 40 o pocos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1).

5 Ejemplos incluyen secuencias para dirigir el tráfico de proteína, las secuencias peptídicas cortas facilitarán la clonación o purificación (por ejemplo, etiquetas que comprenden histidina es decir, His, en donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o más, tales como SEC ID NO: 234), o secuencias
10 las cuales mejoran la estabilidad de la proteína. Otras secuencias de aminoácido C-terminal adecuadas, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Ejemplos de híbridos incluyen polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácido seleccionada a partir
15 del grupo que consiste de: spr2021-spr0057 (por ejemplo, SEC ID NO: 193); spr2021-spr0096 (por ejemplo, SEC ID NO: 194); spr2021-spr0565 (por ejemplo, SEC ID NO: 195 o SEC ID NO: 196 o SEC ID NO: 197); spr2021-RrgA (por ejemplo, SEC ID NO: 198); spr0057-spr2021 (por ejemplo, SEC ID NO: 199); spr0057-
20 spr0096 (por ejemplo, SEC ID NO: 200); spr0057-RrgA (por ejemplo, SEC ID NO: 201); spr0057-spr0565 (por ejemplo, SEC ID NO: 202 o SEC ID NO: 203 o SEC ID NO: 204); spr0096-spr2021 (por ejemplo, SEC ID NO: 205); spr0096-spr0057 (por ejemplo, SEC ID NO: 206); spr0096-RrgA (por ejemplo, SEC ID
25 NO: 207); spr0096-spr0565 (por ejemplo, SEC ID NO: 208 o SEC

ID NO: 209 o SEC ID NO: 210); RrgA-spr2021 (por ejemplo, SEC ID NO: 211); RrgA-spr0565 (por ejemplo, SEC ID NO: 212 o SEC ID NO: 213 o SEC ID NO: 214); RrgA-spr0057 (por ejemplo, SEC ID NO: 215); RrgA-spr0096 (por ejemplo, SEC ID NO: 216);
 5 spr0565-spr0057 (por ejemplo, SEC ID NO: 217 o SEC ID NO: 218 o SEC ID NO: 219); spr0565-spr0096 (por ejemplo, SEC ID NO: 220 o SEC ID NO: 221 o SEC ID NO: 222); spr0565-spr2021 (por ejemplo, SEC ID NO: 223 o SEC ID NO: 224 o SEC ID NO: 225); o spr0565-RrgA (por ejemplo, SEC ID NO: 226 o SEC ID NO: 227 o
 10 SEC ID NO: 228).

Polipéptidos usados con la invención

Los polipéptidos usados con la invención, pueden tomar varias formas (por ejemplo, nativa, fusiones,
 15 glicosiladas, no glicosiladas, lipidadas, no lipidadas, fosforiladas, no fosforiladas, miristoiladas, no miristoiladas, monoméricas, multiméricas, particuladas, desnaturalizadas, etc.).

Los polipéptidos usados con la invención, pueden
 20 ser preparados por varios medios (por ejemplo, expresión recombinante, purificación a partir de cultivo celular, síntesis química, etc.). Las proteínas recombinantemente expresadas son preferidas, particularmente por polipéptidos híbridos.

25 Los polipéptidos usados con la invención, son

preferiblemente proporcionados en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros polipéptidos (por ejemplo, libres de polipéptidos que se originan naturalmente), particularmente a partir de
5 otros polipéptidos de células hospederas o estreptococales, y son en general, al menos aproximadamente 50% puros (en peso), y usualmente al menos, aproximadamente 90% puro, es decir, menos de aproximadamente 50%, y más preferiblemente menos de aproximadamente 10% (por ejemplo, 5%) de una composición, es
10 elaborado de otros polipéptidos expresados. De este modo, los antígenos en las composiciones, son separados a partir de los organismos completos con los cuales la molécula es expresada. Los polipéptidos usados con la invención, son preferiblemente polipéptidos neumocócicos.

15 El término "polipéptido", se refiere a polímeros de aminoácido de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de ácido que ha sido modificado
20 naturalmente, o por intervención; por ejemplo, formación de enlace disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación, tal como conjugación con un componente de etiquetación. También están incluidos, por ejemplo, polipéptidos que
25 contienen uno o más análogos de un aminoácido (que incluyen,

por ejemplo aminoácidos no naturales, etc.), así como también otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos pueden ocurrir como cadenas únicas o cadenas asociadas.

5 La invención proporciona polipéptidos que comprenden una secuencia -P-Q- o -Q-P-, en donde: -P- es una secuencia de aminoácido como se define anteriormente y -Q- no es una secuencia como se define anteriormente es decir, la invención proporciona proteínas de fusión. En donde el codón
10 del N-terminal de -P- no es ATG, pero este codón no está presente en el N-terminal de un polipéptido, será traducido como el aminoácido estándar para tal codón, preferiblemente que como un Met. En donde este codón está en el N-terminal de un polipéptido, sin embargo, será traducido como Met.
15 Ejemplos de porciones -Q-, incluyen pero no se limitan a, etiquetas de histidina (es decir, His, en donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más), proteína de enlace a maltosa, o glutathione-S-transferasa (GST).

La invención también proporciona un proceso para
20 producir un polipéptido de la invención, que comprende la etapa de cultivar una célula hospedera transformada con el ácido nucleico de la invención, bajo condiciones las cuales inducen la expresión del polipéptido.

Aunque la expresión de los polipéptidos de la
25 invención puede tomar lugar en *Streptococcus*, la invención

usualmente será un hospedero heterólogo para expresión (expresión recombinante). El hospedero heterólogo puede ser procariótico (por ejemplo, una bacteria) o eucariótico. Puede ser *E. coli*, pero otros hospederos adecuados incluyen,
 5 *Bacillus subtilis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria cinerea*, *Mycobacteria* (por ejemplo, *M. tuberculosis*), levaduras, etc. Comparado con los genes neumocócicos de tipo nativo que codifican polipéptidos de la invención, es útil
 10 cambiar codones para optimizar la eficiencia de expresión en tales hospederos sin afectar los aminoácidos codificados.

La invención proporciona un proceso para producir un polipéptido de la invención, que comprende la etapa de sintetizar al menos, parte del polipéptido por medios
 15 químicos.

Ácidos Nucleicos

La invención también proporciona polipéptidos que codifican ácido nucleico y polipéptidos híbridos de la
 20 invención. También proporciona ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica uno o más polipéptidos o polipéptidos híbridos de la invención.

La invención también proporciona ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótido que tienen identidad de
 25 secuencia a tales secuencias de nucleótido. La identidad

entre las secuencias preferiblemente se determina por el algoritmo de búsqueda de homología Smith-Waterman como se describió anteriormente. Tales ácidos nucleicos incluyen aquellos que usan codones alternativos para codificar el mismo aminoácido.

La invención también proporciona ácido nucleico el cual puede hibridar a aquellos ácidos nucleicos. Las reacciones de hibridación se pueden realizar bajo condiciones de diferente "severidad". Las condiciones que incrementan la severidad de una reacción de hibridación ampliamente conocida y publicada en el arte (por ejemplo, página 7.52 de referencia 288). Los ejemplos de condiciones relevantes incluyen (en orden de severidad incrementada): temperaturas de incubación de 25°C, 37°C, 50°C, 55°C y 68°C; concentraciones amortiguadoras de 10 x SSC, 6 x SSC, 1 x SSC, 0.1 x SSC (donde SCC es NaCl 0.15 M y amortiguador de citrato 15 mM) y sus equivalentes usando otros sistemas amortiguadores; concentraciones de formamida de 0%, 25%, 50%, y 75%; tiempos de incubación de 5 minutos a 24 horas; 1, 2, o más etapas de lavado; tiempos de incubación de lavado de 1, 2, ó 15 minutos; y soluciones de lavado de 6 x SSC, 1 x SSC, 0.1 x SSC, o agua desionizada. Las técnicas de hibridación y su optimización son bien conocidas en el arte (por ejemplo, véase, referencias 82, 83, 288, 290, etc.).

En algunas modalidades, el ácido nucleico de la

invención se hibrida a un objetivo bajo bajas condiciones de severidad; en otras modalidades se hibrida bajo condiciones de severidad intermedias; en modalidades preferidas, se hibrida bajo condiciones de severidad alta. Un conjunto
5 ejemplar de condiciones de hibridación de baja severidad es 50°C y 10 x SSC. Un conjunto ejemplar de condiciones de hibridación de severidad intermedia es 55°C y 1 x SSC. Un conjunto ejemplar de condiciones de hibridación de severidad alta es 68°C y 0.1 x SSC.

10 La invención incluye ácido nucleico que comprende secuencias complementarias a aquellas secuencias (por ejemplo, para antisentido o sondeo, o para uso como cebadores).

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden usar
15 en reacciones de hibridación (por ejemplo, Análisis Northern o Southern, o en microarreglos de ácido nucleico o 'matrices genéticas') y reacciones de amplificación (por ejemplo, PCR, SDA, SSSR, LCR, TMA, NASBA, etc.) y otras técnicas de ácido nucleico.

20 El ácido nucleico de acuerdo con la invención puede tomar varias formas (por ejemplo, vectores de cadena única, o cadena doble, cebadores, sondas, etiquetados, etc.). Los ácidos nucleicos de la invención pueden ser circulares o ramificados, pero generalmente serán lineales. A menos que se
25 especifique o requiera de otra forma, cualquier modalidad de

la invención que utiliza un ácido nucleico puede utilizar tanto la forma de cadena doble como cada una de dos formas de cadena única complementarias que integran la forma de cadena doble. Los cebadores y sondas generalmente son de cadena
5 única, ya que son ácidos nucleicos antisentido.

Los ácidos nucleicos de la invención preferiblemente se proporcionan en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos (por ejemplo, libres de ácidos
10 nucleicos que se presentan naturalmente), particularmente de otros ácidos nucleicos neumocócicos o de célula hospedera, generalmente siendo al menos aproximadamente 50% puros (en peso), y usualmente al menos aproximadamente 90% puros. Los ácidos nucleicos de la invención preferiblemente son ácidos
15 nucleicos neumocócicos.

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar en muchas formas, por ejemplo, por síntesis química (por ejemplo, síntesis de fosforamidita de ADN) completa o en parte, digiriendo ácidos nucleicos largos usando nucleasas
20 (por ejemplo, enzimas de restricción), uniendo ácidos nucleicos más cortos o nucleótidos (por ejemplo, usando ligasas o polimerasas), de bibliotecas genómicas o ADNc, etc.

El ácido nucleico de la invención se puede unir a un soporte sólido (por ejemplo, una perla, placa, filtro,
25 película, portaobjeto, soporte de microarreglo, resina,

etc.). El ácido nucleico de la invención se puede etiquetar, por ejemplo, con una etiqueta radioactiva o fluorescente, o una etiqueta de biotina. Esto es particularmente útil donde el ácido nucleico será usado en técnicas de detección, por ejemplo donde el ácido nucleico es un cebador o como una sonda.

El término "ácido nucleico" incluye en general una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, que contienen desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, y/o sus análogos. Incluye ADN, ARN, híbridos de ADN/ARN. También incluye análogos de ADN o ARN, tales como aquellos que contienen esqueletos modificados (por ejemplo, ácidos nucleicos de péptido (PNAs) o fosforotioatos) o bases modificadas. Por consiguiente, la invención incluye ARNm, ARNt, ARNr, ribozimas, ADN, ADNc, ácidos nucleicos recombinantes, ácidos nucleicos ramificados, plásmidos, vectores, sondas, cebadores, etc. Donde el ácido nucleico de la invención toma la forma de ARN, puede o puede no tener una tapa 5'.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden ser parte de un vector, es decir, parte de un constructo de ácido nucleico designado para transducción/transfección de uno o más tipos de células. Los vectores pueden ser, por ejemplo, "vectores de clonación" los cuales se diseñan para aislamiento, propagación y replicación de nucleótidos

insertados, "vectores de expresión" los cuales se diseñan para expresión de una secuencia de nucleótido en una célula hospedera, "vectores virales" los cuales se diseñan para resultar en la producción de un virus recombinante o
5 partícula tipo virus, o "vectores de lanzadera", los cuales comprenden los atributos de más de un tipo de vector. Los vectores preferidos son plásmidos. Una "célula hospedera" incluye una célula individual o cultivo celular que pueden ser o han sido un receptor de ácido nucleico exógeno. Las
10 células hospederas incluyen progenie de una célula hospedera única, y la progenie puede no necesariamente ser completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN total) a la célula progenitora original debido a la mutación y/o cambio natural, accidental, o deliberado. Las células
15 hospederas incluyen células transfectadas o infectadas *in vivo* o *in vitro* con ácido nucleico de la invención.

Donde un ácido nucleico es ADN, se apreciará que "U" en una secuencia de ARN será reemplazado por "T" en el ADN. De manera similar, donde un ácido nucleico es ARN, se
20 apreciará que "T" en una secuencia de ADN será remplazado por "U" en el ARN.

El término "complemento" o "complementario" cuando se usa con relación a ácidos nucleicos se refiere al apareamiento de bases Watson-Crick. Por consiguiente, el
25 complemento de C es G, el complemento de G es C, el

complemento de A es T (o U), y el complemento de T (o U) es A. También es posible usar bases tales como I (la purina inosina), por ejemplo, para complementar pirimidinas (C o T).

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden
5 usar, por ejemplo: para producir polipéptidos; como sondas de hibridación para la detección de ácido nucleico en muestras biológicas; para generar copias adicionales de los ácidos nucleicos; para generar ribozimas u ligonucleótidos antisentido; como sondas o cebadores de ADN de cadena única;
10 o como oligonucleótidos formadores de cadena triple.

La invención proporciona un proceso para producir ácido nucleico de la invención, en donde el ácido nucleico se sintetiza en parte o por completo usando medios químicos.

La invención proporciona vectores que comprenden
15 secuencias de nucleótido de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o expresión) y células hospederas transformadas con tales vectores.

La amplificación de ácido nucleico de acuerdo con la invención puede ser cuantitativa y/o en tiempo real.

20 Para ciertas modalidades de la invención, los ácidos nucleicos preferiblemente son al menos de 7 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55,
25 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160,

170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300 nucleótidos o más largo).

Para ciertas modalidades de la invención, los ácidos nucleicos son preferiblemente de a lo mucho 500
 5 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 450, 400, 350, 300, 250, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15 nucleótidos o más corto).

10 Los cebadores y sondas de la invención, y otros ácidos nucleicos usados para hibridación, son preferiblemente entre 10 y 30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 10, 12, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleótidos).

15

Cepas y Variantes

Los antígenos son definidos anteriormente por referencia a nomenclatura "spr". Esta nomenclatura se refiere a la numeración usada en la referencia 84 para identificación
 20 única de cuadros de lectura abierta en la cepa R6 de *S. pneumoniae*. La secuencia de referencia básica para cualquier número "spr" fácilmente se puede encontrar en bases de datos de genes públicas. Por ejemplo, número de acceso GenBank NC_003098 (GI:15902044) es la secuencia de genoma R6 completa
 25 (2,038,615 bp), y las secuencias spr individuales se dan como

entradas "locus_tag" en la sección de "características" de la
secuencia de genoma. Por consiguiente, la secuencia de
aminoácido para cualquier número spr dado, y su secuencia de
codificación natural, se puede establecer no ambiguamente
5 para la cepa R6. Las anotaciones funcionales también se dan
en las bases de datos.

La invención no se limita a secuencias de la cepa
R6. Las secuencias de genoma de varias otras cepas de *S.*
pneumoniae están disponibles, incluyendo aquellas de 23F
10 [85], 670 [86] y TIGR4 [87,88,89]. Las técnicas de alineación
y búsqueda estándares se pueden usar para identificar en
cualquiera de estas (u otras) secuencias de genoma
adicionales el homólogo de cualquier secuencia spr particular
de R6. Además, las secuencias R6 (y otras) disponibles se
15 pueden usar para diseñar cebadores para amplificación de
secuencias homólogas de otras cepas. Por consiguiente, la
invención no se limita a secuencias R6, sino más bien abarca
tales variantes y homólogos de otras cepas de *S. pneumoniae*,
así como también variantes no naturales. En general, las
20 variantes adecuadas de una SEC ID NO particular incluyen sus
variantes alélicas, sus formas polimórficas, sus homólogos,
sus ortólogos, sus parálogos, sus mutantes, etc.

Por consiguiente, por ejemplo, los polipéptidos
usados con la invención pueden, comparado con la secuencia de
25 referencia R6, incluir una o más sustituciones de aminoácido

(por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etc.), tales como sustituciones conservadoras (es decir, sustituciones de un aminoácido con otro el cual tiene una cadena lateral relacionada). Los aminoácidos genéticamente codificados
5 generalmente se dividen en cuatro familias: (1) ácidos, es decir aspartato, glutamato; (2) básicos, es decir lisina, arginina, histidina; (3) no polares, es decir alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano; y (4) polares no cargados, es decir
10 glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. Fenilalanina, triptofano, y tirosina son algunas veces clasificadas conjuntamente como aminoácidos aromáticos. En general, la sustitución de aminoácidos únicos dentro de estas familias no tiene un efecto mayor en la actividad
15 biológica. Los polipéptidos también pueden incluir una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etc.) supresiones de aminoácido único con relación a las secuencias R6. Los polipéptidos también pueden incluir una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etc.) inserciones (por ejemplo,
20 cada uno de 1, 2, 3, 4 ó 5 aminoácidos) con relación a las secuencias R6.

De manera similar, un polipéptido usado con la invención puede comprender una secuencia de aminoácido que:
(a) es idéntica (es decir, 100% idéntica) a una secuencia
25 descrita en el listado de secuencias;

- (b) comparte identidad de secuencia (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 9%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) con una secuencia descrita en el listado de secuencias;
- 5 (c) tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 (o más) alteraciones de aminoácido único (supresiones, inserciones, sustituciones), las cuales pueden ser en ubicaciones separadas o pueden ser contiguas, cuando se compara con las secuencias de (a) o (b); y
- 10 (d) cuando se alinea con una secuencia particular del listado de secuencias usando un algoritmo de alineación en par, cada ventana móvil de x aminoácidos de N-terminal o C-terminal (de modo que para una alineación que se extiende a p aminoácidos, donde $p > x$, existen $p-x+1$ de
- 15 tales ventanas) tiene al menos x-y aminoácidos alineados idénticos, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0.50, 0.60, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.91, 0.92, 0.93, 0.94, 0.95, 0.96, 0.97, 0.98, 0.99; y si x-y no es
- 20 un número entero entonces es redondeado al número entero más cercano. El algoritmo de alineación en par preferido es el algoritmo de alineación global Needleman-Wunsch [90], usando parámetros por defecto (por ejemplo, con penalidad de abertura Gap = 10.0, y con penalidad de
- 25 extensión Gap = 0.5, usando la matriz de registro

EBLOSUM62). Este algoritmo es convenientemente implementado en la herramienta *needle* en el paquete EMBOSS [91].

Donde se usan polipéptidos híbridos, los 'antígenos
 5 individuales dentro del híbrido (es decir, porciones -X-
 individuales) pueden ser de una o más cepas. Donde $n=2$, por
 ejemplo, X_2 puede ser de la misma cepa como X_1 o de una cepa
 diferente. Donde $n=3$, las cepas pueden ser (i) $X_1=X_2=X_3$ (ii)
 $X_1=X_2 \neq X_3$ (iii) $X_1 \neq X_2 = X_3$ (iv) $X_1 \neq X_2 \neq X_3$ o (v) $X_1=X_3 \neq X_2$, etc.

10 Dentro del grupo (c), supresiones o sustituciones
 pueden estar en el N-terminal y/o C-terminal, o pueden estar
 entre los dos términos. Por consiguiente, una truncación es
 un ejemplo de una supresión. Las truncaciones pueden
 involucrar la supresión de hasta 40 (o más) aminoácidos en el
 15 N-terminal y/o C-terminal.

En general, cuando un polipéptido de la invención
 comprende una secuencia que no es idéntica a una secuencia
 neumocócica completa del listado de secuencias (por ejemplo,
 cuando comprende un listado de secuencias con <100% de
 20 identidad de secuencia con este, o cuando comprende un
 fragmento del mismo) es preferido en cada ejemplo individual
 que el polipéptido pueda producir un anticuerpo que reconozca
 la secuencia neumocócica completa.

25

Bacterias Mutantes

La invención también proporciona un neumococo en el cual uno más antígenos de los varios grupos de antígeno de la invención se han inactivado. Las técnicas para producir bacterias agénicas son bien conocidas, y los neumococos agénicos se han reportado. Una mutación agénica puede ser situada en la región codificante del gen o se puede situar dentro de sus regiones de control transcripcionales (por ejemplo, dentro de su promotor). Una mutación agénica reducirá el nivel de ARNm que codifica el antígeno a <1% de aquel producido por la bacteria tipo silvestre, preferiblemente <0.5%, más preferiblemente <0.1%, y muy preferiblemente a 0%.

La invención también proporciona un neumococo en el cual uno o más de los antígenos de los varios grupos de antígeno de la invención tienen una mutación la cual inhibe su actividad. El gen que codifica el antígeno tendrá una mutación que cambia la secuencia de aminoácido codificada. La mutación puede involucrar supresión, sustitución, y/o inserción, cualquiera de las cuales puede involucrar uno o más aminoácidos.

Composiciones inmunogénicas y medicamentos

Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden ser útiles como vacunas. Las vacunas de acuerdo con la

invención pueden ser ya sea profilácticas (es decir, para prevenir la infección) o terapéuticas (es decir, para tratar la infección), pero típicamente serán profilácticas.

Las composiciones, por consiguiente, pueden ser farmacéuticamente aceptables. Usualmente incluirán componentes además de los antígenos, por ejemplo, típicamente incluirán uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticos. Una discusión completa de tales componentes está disponible en la referencia 285.

Las composiciones generalmente serán administradas a un mamífero en forma acuosa. Previo a la administración, sin embargo, la composición puede estar en una forma no acuosa. Por ejemplo, aunque algunas vacunas son elaboradas en forma acuosa, luego llenadas y distribuidas y administradas también en forma acuosa, otras vacunas son liofilizadas durante la elaboración y son reconstituidas en una forma acuosa al momento de usar. Por consiguiente, una composición de la invención se puede secar, tal como una formulación liofilizada.

La composición puede incluir conservadores tales como tiomersal o 2-fenoxietanol. Es preferido, sin embargo, que la vacuna sea sustancialmente libre de (es decir menos de 5 µg/ml) de material mercurial, por ejemplo, libre de tiomersal. Las vacunas que no contienen mercurio son más preferidas. Las vacunas libres de conservador son

particularmente preferidas.

Para mejorar la estabilidad térmica, una composición puede incluir un agente protector de temperatura. Los detalles adicionales de tales agentes se proporcionan
5 posteriormente.

Para controlar la tonicidad, es preferido incluir una sal fisiológica, tal como sal de sodio. Es preferido cloruro de sodio (NaCl), el cual puede estar presente entre 1 y 20 mg/ml, por ejemplo aproximadamente 10 ± 2 mg/ml de NaCl.
10 Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, fosfato diácido de potasio, deshidrato de fosfato de disodio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, etc.

Las composiciones generalmente tendrán una osmolalidad de entre 200 mOsm/kg y 400 mOsm/kg,
15 preferiblemente entre 240-360 mOsm/kg, y más preferiblemente caerán dentro del intervalo de 290-310 mOsm/kg.

Las composiciones pueden incluir uno o más amortiguadores. Los amortiguadores típicos incluyen: un amortiguador de fosfato; un amortiguador Tris; un
20 amortiguador de borato; un amortiguador de succinato; un amortiguador de histidina (particularmente con un adyuvante de hidróxido de aluminio), o un amortiguador de citrato. Los amortiguadores típicamente serán incluidos en el intervalo de 5-20 mM.

25 El pH de una composición generalmente estará entre

5.0 y 8.1, y más típicamente entre 6.0 y 8.0, por ejemplo, 6.5 y 7.5, o entre 7.0 y 7.8.

La composición es preferiblemente estéril. La composición preferiblemente es no pirogénica, por ejemplo
5 contiene <1 EU (unidad de endotoxina, una medida estándar) por dosis, y preferiblemente <0.1 EU por dosis. La composición es preferiblemente libre de gluten.

La composición puede incluir material para una inmunización única, o puede incluir material para
10 inmunizaciones múltiples (es decir, un kit 'multidosis'). La inclusión de un conservador es preferida en arreglos de dosis múltiples. Como una alternativa (o adición) para incluir un conservador en composiciones de dosis múltiples, las composiciones pueden estar contenidas en un receptáculo que
15 tiene un adaptador aséptico para remoción de material.

Las vacunas humanas típicamente se administran en un volumen de dosificación de aproximadamente 0.5 ml, aunque una media dosis (es decir, aproximadamente 0.25 ml) se puede administrar a los niños.

20 Las composiciones inmunogénicas de la invención también pueden comprender uno o más agentes inmuorregulatorios. Preferiblemente, uno o más de los agentes inmunorregulatorios incluyen uno o más adyuvantes. Los adyuvantes pueden incluir un adyuvante TH1 y/o un adyuvante
25 TH2, adicionalmente descritos posteriormente.

Los adyuvantes los cuales se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a:

A. *Composiciones que contienen mineral*

5 Las composiciones que contienen mineral adecuadas para uso como adyuvantes en la invención incluyen sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio (o mezclas de las mismas). Las sales de calcio incluyen fosfato de calcio (por ejemplo, partículas "CAP" descritas en ref.
10 92). Las sales de aluminio incluyen hidróxidos, fosfatos, sulfatos, etc., con las sales tomando cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfa, etc.). La adsorción de estas sales es preferida. Las composiciones que contienen mineral también se pueden formular como una
15 partícula de sal metálica [93].

Los adyuvantes conocidos como hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio se pueden usar. Estos nombres son convencionales, pero se usan para conveniencia solamente, como ninguna es una descripción precisa del compuesto químico
20 actual el cual está presente (por ejemplo, véase capítulo 9 de referencia 94)). La invención puede usar cualquiera de los adyuvantes "hidróxido" o "fosfato" que están en uso general como adyuvantes. Los adyuvantes conocidos como "hidróxido de aluminio" son típicamente sales de oxihidróxido de aluminio,
25 las cuales son usualmente al menos parcialmente cristalinas.

Los adyuvantes conocidos como "fosfato de aluminio" son típicamente hidroxifosfatos de aluminio, frecuentemente también contienen una pequeña cantidad de sulfato (es decir, sulfato de hidroxifosfato de aluminio). Se pueden obtener por precipitación, y las condiciones de reacción y concentraciones durante la precipitación influyen en el grado de sustitución del fosfato por hidroxilo en la sal.

Una morfología fibrosa (por ejemplo, como se ve en las micrografías electrónicas de transmisión) es típica para adyuvantes de hidróxido de aluminio. El pI de adyuvantes de hidróxido de aluminio típicamente es aproximadamente 11, es decir, el adyuvante mismo tiene una carga de superficie positiva a pH fisiológico. Las capacidades adsorbentes de entre 1.8-2.6 mg de proteína por mg de Al^{+++} a pH 7.4 se han reportado para adyuvantes de hidróxido de aluminio.

Los adyuvantes de fosfato de aluminio generalmente tienen una relación molar PO_4/Al entre 0.3 y 1.2, preferiblemente entre 0.8 y 1.2, y más preferiblemente 0.95 ± 0.1 . El fosfato de aluminio generalmente será amorfo, particularmente para sales de hidroxifosfato. Un adyuvante típico es hidroxifosfato de aluminio amorfo con relación molar PO_4/Al entre 0.84 y 0.92, incluido a 0.6 mg de Al^{3+}/ml . El fosfato de aluminio generalmente será particulado (por ejemplo, morfología tipo placa como se ve en micrografías electrónicas de transmisión). Los diámetros típicos de las

partículas están en el intervalo de 0.5-20 μm (por ejemplo aproximadamente 5-10 μm) después de cualquier adsorción de antígeno. Las capacidades adsorbentes de entre 0.7-1.5 mg de proteína por mg de Al^{+++} a pH 7.4 se han reportado para
5 adyuvantes de fosfato de aluminio.

El punto de carga cero (PZC) de fosfato de aluminio está inversamente relacionado con el grado de sustitución de fosfato por hidroxilo, y este grado de sustitución puede variar dependiendo de las condiciones de reacción y
10 concentración de reactivos usados para preparar la sal por precipitación. El PZC también es alterado cambiando la concentración de iones fosfato libres en solución (más fosfato = más PZC ácido) o agregando un amortiguador tal como un amortiguador de histidina (hace al PZC más básico). Los
15 fosfatos de aluminio usados de acuerdo con la invención generalmente tendrán un PZC de entre 4.0 y 7.0, más preferiblemente entre 5.0 y 6.5, por ejemplo aproximadamente 5.7.

Las suspensiones de sales de aluminio usadas para
20 preparar las composiciones de la invención pueden contener un amortiguador (por ejemplo, un fosfato o una histidina o un amortiguador Tris), pero no siempre es necesario. Las suspensiones son preferiblemente estériles y libres de pirógenos. Una suspensión puede incluir iones fosfato acuosos
25 libres, por ejemplo presentes a una concentración entre 1.0 y

2.0 mM, preferiblemente entre 5 y 15 mM, y más preferiblemente aproximadamente 10 mM. Las suspensiones también pueden comprender cloruro de sodio.

La invención puede usar una mezcla tanto de un hidróxido de aluminio como un fosfato de aluminio. En este caso puede existir más fosfato de aluminio que hidróxido, por ejemplo, una relación de peso de al menos 2:1 por ejemplo $\geq 5:1$, $\geq 6:1$, $\geq 7:1$, $\geq 8:1$, $\geq 9:1$, etc.

La concentración de Al^{+++} en una composición para administración a un paciente es preferiblemente menor de 10 mg/ml, por ejemplo ≤ 5 mg/ml, ≤ 4 mg/ml, ≤ 3 mg/ml, ≤ 2 mg/ml, ≤ 1 mg/ml, etc. Un intervalo preferido está entre 0.3 y 1 mg/ml. Un máximo de 0.85 mg/dosis es preferido.

Los fosfatos de aluminio son particularmente preferidos, particularmente en composiciones las cuales incluyen un antígeno de sacárido *H. influenzae*, y un adyuvante típico es hidroxifosfato de aluminio amorfo con relación molar PO_4/Al entre 0.84 y 0.92, incluido a 0.6 mg de Al^{3+} /ml. La adsorción con una baja dosis de fosfato de aluminio se puede usar, por ejemplo, entre 50 y 100 μg de Al^{3+} por conjugado por dosis. Donde existe más de un conjugado en una composición, no todos los conjugados usados necesitan ser adsorbidos.

B. Emulsiones en Aceite

Las composiciones de emulsión en aceite para uso como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno-agua, tal como MF59 [Capítulo 10 de ref. 94; véase
5 también ref. 95] (5% Escualeno, 0.5% Tween 80, y 0.5% Span 85, formulados en partículas submicrónicas usando un microfluidizador). Adyuvante de Freund completo (CFA) y adyuvante de Freund incompleto (IFA) también se pueden usar.

Varios adyuvantes de emulsión aceite en agua son
10 conocidos, y típicamente incluyen al menos un aceite y al menos un tensioactivo, con los aceites y tensioactivos siendo biodegradables (metabolizables) y biocompatibles. Las gotitas de aceite en la emulsión generalmente son menores de 5 μm de diámetro, e idealmente tienen un diámetro de sub-micras, con
15 estos tamaños pequeños siendo logrados con un microfluidizador para proporcionar emulsiones estables. Las gotitas con un tamaño menor de 220 nm son preferidas ya que se pueden someter a esterilización en filtro.

La emulsión puede comprender aceites tales como
20 aquellos de una fuente animal (tal como pescado) o vegetal. Las fuentes de aceites vegetales incluyen nueces, semillas y granos. El aceite de cacahuate, aceite de soya, aceite de coco, y aceite de oliva, el más comúnmente disponible, ejemplifican los aceites de nueces. Se puede usar aceite de
25 jojoba, por ejemplo obtenido del frijol de jojoba. Los

aceites de semillas incluyen aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de sésamo y similares. En el grupo de granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero el
5 aceite de otros granos de cereal tales como trigo, avena, centeno, arroz, teff, triticale y similares también se pueden usar. Ésteres de ácido graso de 6-10 carbonos de glicerol y 1,2-propanodiol, mientras que no se presentan naturalmente en aceites de semilla, se pueden preparar por hidrólisis,
10 separación y esterificación de los materiales apropiados partiendo de los aceites de nueces y semillas. Las grasas y aceites de leche de mamífero son metabolizables y por lo tanto se pueden usar en la práctica de esta invención. Los procedimientos para separación, purificación, saponificación
15 y otros medios necesarios para obtener aceites puros de fuentes de animales son bien conocidos en el arte. La mayoría de los pescados contienen aceites metabolizables los cuales se pueden recuperar fácilmente. Por ejemplo, aceite de hígado de bacalao, aceites de hígado de tiburón, y aceite de ballena
20 tal como espermaceti ejemplifican varios de los aceites de pescado los cuales se pueden usar en la presente. Un número de aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades de isopreno de 5 carbonos y generalmente se refieren como terpenoides. El aceite de hígado de tiburón
25 contiene unos terpenoides no saturados ramificados conocidos

como escualeno, 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno, el cual es particularmente preferido en la presente. Escualano, el análogo saturado a escualeno, también es un aceite preferido. Los aceites de pescado, incluyendo
 5 escualeno y escualano, son fácilmente disponibles de fuentes comerciales o se pueden obtener por métodos conocidos en el arte. Otros aceites preferidos son los tocoferoles (véase posteriormente). También se pueden usar mezclas de aceites.

Los tensioactivos se pueden clasificar por su 'HLB' (equilibrio de hidrófilo/lipófilo). Los tensioactivos
 10 preferidos de la invención tienen un HLB de al menos 10, preferiblemente al menos 15, y más preferiblemente al menos 16. La invención se puede usar con tensioactivos incluyendo, pero no limitado a: los tensioactivos de ésteres de
 15 polioxietilensorbitán (comúnmente referidos como Tweens), especialmente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO), y/u óxido de butileno (BO), vendido bajo la marca comercial DOWFAX™, tales como copolímeros de bloque EO/PO lineales; octoxinoles, los
 20 cuales pueden variar en el número de grupos etoxi repetidos (oxi-1,2-etanodiilo), con octoxinol-9 (Triton X-100, o t-octilfenoxipolietoxietanol) siendo de interés particular; (octilfenoxi)polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tal como fosfatidilcolina (lecitina); etoxilatos
 25 de nonilfenol, tal como serie Tergitol™ NP; éteres grasos de

polioxietileno derivados de alcoholes laurilo, cetilo, estearilo y oleilo (conocidos como tensioactivos Brij), tal como trietilenglicol monolauril éter (Brij 30); y ésteres de sorbitán (comúnmente conocidos como los SPANs), tal como trioleato de sorbitán (Span 85) y monolaurato de sorbitán. Son preferidos los tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos preferidos para incluir en la emulsión son Tween 80 (monooleato de polioxietilen sorbitán), Span 85 (tioleato de sorbitán), lecitina y Triton X-100.

Se pueden usar mezclas de tensioactivos, por ejemplo mezclas de Tween 80/Span 85. Una combinación de un éster de polioxietilen sorbitán tal como monooleato de polioxietilen sorbitán (Tween 80) y un octoxinol tal como octilfenoxipolietoxietanol (Triton X-100) también es adecuado. Otra combinación útil comprende lauret 9 más un éster de polioxietilen sorbitán y/o un octoxinol.

Las cantidades preferidas de tensioactivos (% en peso) son: ésteres de polioxietilen sorbitán (tal como Tween 80) 0.01 a 1%, en particular aproximadamente 0.1%, octil- o nonilfenoxi polioxietanoles (tal como Triton X-100, u otros detergentes en la serie Triton) 0.001 a 0.1%, en particular 0.005 a 0.02%; éteres de polioxietileno (tal como lauret 9) 0.1 a 20%, preferiblemente 0.1 a 10% y en particular 0.1 a 1% o aproximadamente 0.5%.

Los adyuvantes de emulsión preferidos tienen un

tamaño de gotitas promedio de $< 1 \mu\text{m}$ por ejemplo, $\leq 750 \text{ nm}$, $\leq 500 \text{ nm}$, $\leq 400 \text{ nm}$, $\leq 300 \text{ nm}$, $\leq 250 \text{ nm}$, $\leq 200 \text{ nm}$, o menor. Estos tamaños de gotitas convenientemente se pueden lograr por técnicas tal como microfluidización.

5 Los adyuvantes de emulsión aceite en agua específicos útiles con la invención incluyen, pero no se limitan a:

- Una emulsión submicrónica de escualeno, Tween 80, y Span 85. La composición de la emulsión en volumen puede
10 ser aproximadamente 5% escualeno, aproximadamente 0.5% polisorbato 80 y aproximadamente 0.5% Span 85. En términos en peso, estas relaciones llegan a ser 4.3% escualeno, 0.5% polisorbato 80 y 0.48% Span 85. Este adyuvante es conocido como 'MF59' [96-98], como se describe con más detalle en el
15 Capítulo 10 de ref. 99 y Capítulo 12 de ref. 100. La emulsión MF59 ventajosamente incluye iones citrato, por ejemplo amortiguador de citrato de sodio 10 mM.

- Una emulsión de escualeno, un tocoferol, y polisorbato 80 (Tween 80). La emulsión puede incluir solución
20 salina amortiguada con fosfato. También puede incluir Span 85 (por ejemplo, a 1%) y/o lecitina. Estas emulsiones pueden tener desde 2 a 10% escualeno, desde 2 a 10% tocoferol y desde 0.3 a 3% Tween 80, y la relación de peso de escualeno:tocoferol preferiblemente es ≤ 1 ya que esto
25 proporciona una emulsión más estable. Escaleno y Tween 80

pueden estar presentes en una relación de volumen de aproximadamente 5:2 o a una relación de peso de aproximadamente 11.5. Una emulsión se puede hacer disolviendo Tween 80 en PBS para producir una solución 2%, luego
 5 mezclando 90 ml de esta solución con una mezcla de (5 g de DL- α -tocoferol y 5 ml de escualeno), luego microfluidizado la mezcla. La emulsión resultante puede tener gotitas de aceite submicrónicas, por ejemplo con un diámetro promedio de entre 100 y 250 nm, preferiblemente aproximadamente 180 nm. La
 10 emulsión también puede incluir un lípido A monofosforilo 3-de-O-acetilado (3d-MPL). Otra emulsión útil de este tipo puede comprender, por dosis de humano, 0.5-10 mg de escualeno, 0.5-11 mg de tocoferol, y 0.1-4 mg de polisorbato 80 [101].

15 • Una emulsión de escualeno, un tocoferol, y un detergente Triton (por ejemplo, Triton X-100). La emulsión también puede incluir un 3d-MPL (véase posteriormente). La emulsión puede contener un amortiguador de fosfato.

 • Una emulsión que comprende un polisorbato (por
 20 ejemplo, polisorbato 80), un detergente Triton (por ejemplo, Triton X-100) y un tocoferol (por ejemplo, un succinato de α -tocoferol). La emulsión puede incluir estos tres componentes a una relación de masa de aproximadamente 75:11:10 (por ejemplo, 750 μ g/ml de polisorbato 80, 110 μ g/ml de Triton X-
 25 100 y 100 μ g/ml de succinato de α -tocoferol), y estas

concentraciones deberán incluir cualquier contribución de estos componentes de antígenos. La emulsión también puede incluir escualeno. La emulsión también puede incluir un 3d-MPL (véase posteriormente). La fase acuosa puede contener un
5 amortiguador de fosfato.

- Una emulsión de escualeno, polisorbato 80 y poloxámero 401 ("PluronicTM L121"). La emulsión se puede formular en solución salina amortiguada con fosfato, pH 7.4. Esta emulsión es un vehículo de suministro útil para
10 dipéptidos de muramilo, y se ha usado con treonil-MDP en el adyuvante "SAF-1" [102] (0.05-1% Thr-MDP, 5% escualano, 2.5% Pluronic L121 y 0.2% polisorbato 80). También se puede usar sin el Thr-DMP, como en el adyuvante "AF" [103] (5% escualano, 1.25% Pluronic L121 y 0.2% polisorbato 80). Es
15 preferida la microfluidización.

- Una emulsión que comprende escualeno, un solvente acuoso, un tensioactivo no iónico hidrofílico de alquil éter de polioxietileno (por ejemplo, cetoesteraril éter de polioxietileno (12)) y un tensioactivo no iónico
20 hidrofóbico (por ejemplo, un éster de sorbitán o éster de manuro, tal como monooleato de sorbitán o 'Span 80'). La emulsión preferiblemente es termorreversible y/o tiene al menos 90% de las gotitas de aceite (en volumen) con un tamaño menor de 200 nm [104]. La emulsión también puede incluir uno
25 o más de: alditol; un agente ciroprotector (por ejemplo, un

azúcar, tal como dodecilmaltósido y/o sacarosa); y/o un alquil poliglucósido. La emulsión puede incluir un agonista TLR4 [105]. Tales emulsiones pueden ser liofilizadas.

- Una emulsión de escualeno, poloxámero 105 y Abil-Care [106]. La concentración final (peso) de estos componentes en las vacunas adyuvadas son 5% escualeno, 4% poloxámero 105 (pluronic poliol) y 2% Abil-Care 85 (Bis-PEG-PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 dimeticona; triglicérido caprílico/cáprico).

- Una emulsión que tiene desde 0.5-50% de un aceite, 0.1-10% de un fosfolípido, y 0.05-5% de un tensioactivo no iónico. Como se describe en la referencia 107, los componentes fosfolípidos preferidos son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, esfingomielina y cardiolipina. Los tamaños de gotitas submicrónicas son ventajosos.

- Una emulsión aceite en agua submicrónica de un aceite no metabolizable (tal como aceite mineral ligero) y al menos un tensioactivo (tal como lecitina, Tween 80). Se pueden incluir aditivos, tales como saponina QuilA, colesterol, un conjugado saponina-lipófilo (tal como GPI-0100, descrito en la referencia 108, producido por adición de amina alifática a desacilsaponina vía el grupo carboxilo de ácido glucurónico), bromuro de dimetiidiioctadecilamonio y/o

N,N-diocetadecil-N,N-bis-(2-hidroxietyl)propandiamina.

- Una emulsión en la cual una saponina (por ejemplo, QuilA o QS21) y un estero1 (por ejemplo, un colesterol) se asocian como micelios helicoidales [109].
- 5 • Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado lipofílico no iónico, y un tensioactivo hidrofílico no iónico (por ejemplo, un alcohol graso etoxilado y/o copolímero de bloque polioxietylano-polioxiopropileno) [110].
- 10 • Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado hidrofílico no iónico, y un tensioactivo lipofílico no iónico (por ejemplo, un alcohol graso etoxilado y/o copolímero de bloque polioxietylano-polioxiopropileno) [110].
- 15 En algunas modalidades, una emulsión se puede mezclar con antígeno extemporáneamente, al momento de suministro, y por consiguiente el adyuvante y antígeno se pueden mantener separadamente en una vacuna envasada o distribuida, listos para formulación final al momento de uso.
- 20 En otras modalidades, una emulsión se mezcla con antígeno durante la elaboración, y por consiguiente la composición se envasa en una forma adyuvada líquida. El antígeno generalmente estará en una forma acuosa, de modo que la vacuna es finalmente preparada mezclando dos líquidos. La
- 25 relación de volumen de los dos líquidos para mezclado puede

variar (por ejemplo, entre 5:1 y 1:5) pero generalmente es aproximadamente 1:1. Donde las concentraciones de componentes se dan en las descripciones anteriores de emulsiones específicas, estas concentraciones típicamente son para una
5 composición no diluida, y la concentración después del mezclado con una solución de antígeno por consiguiente disminuirá.

Donde una composición incluye un tocoferol, cualquiera de los α , β , γ , δ , ϵ o ξ tocoferoles se puede
10 usar, pero son preferidos los α -tocóferoles. Los tocoferoles pueden tomar varias formas, por ejemplo diferentes sales y/o isómeros. Las sales incluyen sales orgánicas, tales como succinato, acetato, nicotinato, etc. D- α -tocóferol y DL- α -tocóferol se pueden usar. Los tocoferoles son ventajosamente
15 incluidos en vacunas para uso en pacientes ancianos (por ejemplo, 60 años de edad o más viejos) debido a que la vitamina E se ha reportado que tiene un efecto positivo en la respuesta inmunológica en este grupo de pacientes [111]. También tienen propiedades antioxidantes que pueden ayudar a
20 estabilizar las emulsiones [112]. Un α -tocóferol preferido es DL- α -tocóferol, y la sal preferida de este tocoferol es el succinato. Se ha encontrado que la sal de succinato coopera con los ligandos relacionados con TNF *in vivo*.

C. Formulaciones de saponina [capítulo 22 de ref. 94]

Las formulaciones de saponina también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterogéneo de glucósidos esteroides y glucósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces y aún flores de un amplio intervalo de especies de plantas. La saponina de la corteza del árbol Molina *Quillaia saponaria* se ha estudiado ampliamente como adyuvantes. La saponina también se puede obtener comercialmente de *Smilax ornata* (sarsapilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia), y *Saponaria officianalis* (raíz de saponaria). Las formulaciones adyuvantes de saponina incluyen formulaciones purificadas, tal como QS21, así como también formulaciones de lípidos, tal como ISCOM. QS21 se vende como StimulonTM.

Las composiciones de saponina se han purificado usando HPLC y RP-HPLC. Las fracciones purificadas específicas que usan estas técnicas se han identificado, incluyendo QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Preferiblemente, la saponina es QS21. Un método de producción de QS21 se describe en la ref. 113. Las formulaciones de saponina también pueden comprender un esteroide, tal como colesterol [114].

Las combinaciones de saponinas y esteroides se pueden usar para formar partículas únicas llamadas complejos inmunoestimulantes (ISCOM) [capítulo 23 de ref. 94]. ISCOM

típicamente también incluyen un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Cualquier saponina conocida se puede usar en ISCOM. Preferiblemente, el ISCOM incluye uno o más de QuilA, QHA y QHC. ISCOM se describen
 5 adicionalmente en las refs. 114-116. Opcionalmente, los ISCOM pueden estar libres de detergente adicional [117].

Una revisión del desarrollo de adyuvantes a base de saponina se puede encontrar en las refs. 118 y 119.

10 *D. Virosomas y partículas tipo virus*

Los virosomas y partículas tipo virus (VLPs) también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Estas estructuras generalmente contienen una o más proteínas de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido.
 15 Generalmente son no patogénicos, no replicantes y generalmente no contienen cualquiera del genoma viral nativo. Las proteínas virales se pueden producir recombinantemente o aislar de virus completos. Estas proteínas virales adecuadas para uso en virosomas o VLPs incluyen proteínas derivadas de
 20 virus de influenza (tal como HA o NA), virus de Hepatitis B (tales como proteínas de núcleo o de cápsida), virus de Hepatitis E, virus de sarampión, virus Sindbis, Rotavirus, virus de Enfermedad de Alimentos y Boca, Retrovirus, virus de Norwalk, virus de papiloma humano, VIH, ARN-fagos, Q β -fagos
 25 (tales como proteínas de cabra), GA-fagos, fr-fagos, AP205

fagos, y Ty (tal como proteína p1 de retrotransposon Ty). Los VLPs son discutidos adicionalmente en las refs. 120-125. Los virosomas se discuten adicionalmente en, por ejemplo, ref. 126.

5

E. Derivados bacterianos y microbianos

Los adyuvantes adecuados para uso en la invención incluyen derivados bacterianos y microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de lípido A, oligonucleótidos inmuoestimulatorios y toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de los mismos.

Los derivados no tóxicos de LPS incluyen lípido A de monofosforilo (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla de lípido A de monofosforilo 3 de-O-acilado con 4, 5, ó 6 cadenas aciladas. Una forma de "partícula pequeña" preferida de lípido A de monofosforilo 3 De-O-acilado se describe en la ref. 127. Tales "partículas pequeñas" de 3dMPL son bastante pequeñas para ser filtradas estériles a través de una membrana de 0.22 μm [127]. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen mímicos de lípido A de monofosforilo, tales como derivados de fosfato de aminoalquil glucosaminida, por ejemplo RC-529 [128,129].

Los derivados de lípido A incluyen derivados de lípido A de *Escherichia coli* tal como OM-174. OM-174 se

describe, por ejemplo en las refs. 130 y 131.

Los oligonucleótidos inmunoestimulatorios adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen secuencias de nucleótido que contienen una porción CpG (una secuencia de
5 dinucleótido que contiene una citosina no metilada enlazada por un enlace de fosfato a una guanosina). Los ARNs de cadena doble y oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli(dG) también se ha mostrado que son inmunoestimulatorios.

10 Las CpG pueden incluir modificaciones/análogos de nucleótido tales como modificaciones de fosforotioato y pueden ser de cadena doble o cadena única. Las referencias 132, 133 y 134 describen posibles sustituciones análogas por
ejemplo reemplazo de guanosina con 2'-desoxi-7-
15 desazaguanosina. El efecto adyuvante de oligonucleótidos CpG se discute adicionalmente en las refs. 135-140.

La secuencia de CpG se puede dirigir a TLR9, tal como la porción GTCGTT o TTCGTT [141]. La secuencia de CpG puede ser específica para inducir una respuesta inmunológica
20 Th1, tal como un CpG-A ODN, o puede ser más específica para inducir una respuesta de célula B, tal como CpG-B ODN. CpG-A y CpG-B ODNs se discuten en las refs. 142-144. Preferiblemente, la CpG es una CpG-A ODN.

Preferiblemente, el oligonucleótido CpG se
25 construye de modo que el extremo 5' sea accesible para

reconocimiento de receptor. Opcionalmente, dos secuencias de oligonucleótido CpG se pueden unir en sus extremos 3' para formar "inmunómeros". Véase, por ejemplo, refs. 141 y 145-147.

5 Un adyuvante CpG útil es CpG7909, también conocido como ProMuneTM (Coley Pharmaceutical Group, Inc.). Otro es CpG1826. Como una alternativa, o en adición, para usar secuencias CpG, las secuencias TpG se pueden usar [148], y estos oligonucleótidos pueden estar libres de porciones CpG
10 no metiladas. El oligonucleótido inmunoestimulador puede ser rico en pirimidina. Por ejemplo, puede comprender más de un nucleótido timidina consecutivo (por ejemplo, TTTT, como se describe en ref. 148), y/o puede tener una composición de nucleótido con >25% timidina (por ejemplo, >35%, >40%, >50%,
15 >60%, >80%, etc.). Por ejemplo, puede comprender más de un nucleótido citosina consecutivo (por ejemplo, CCCC, como se describe en ref. 148), y/o puede tener una composición de nucleótido con >25% citosina (por ejemplo, >35%, >40%, >50%, >60%, >80%, etc.). Estos oligonucleótidos pueden estar libres
20 de porciones CpG no metiladas. Los oligonucleótidos inmunoestimuladores típicamente comprenderán al menos 20 nucleótidos. Pueden comprender poco menos de 100 nucleótidos.

Un adyuvante particularmente útil basado alrededor de oligonucleótidos inmunoestimuladores se conoce como IC-
25 31TM [149]. Por consiguiente, un adyuvante usado con la

invención puede comprender una mezcla de (i) un oligonucleótido (por ejemplo, entre 15-40 nucleótidos) incluyendo al menos uno (y preferiblemente múltiples) porciones CpI (es decir, una citosina enlazada a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policationico, tal como un oligopéptido (por ejemplo, entre 5-20 aminoácidos) incluyendo al menos (y preferiblemente múltiples) secuencias Lys-Arg-Lys. El oligonucleótido puede ser un desoxinucleótido que comprende la secuencia 26-mer 5'-
10 (IC)₁₃-3' (SEC ID NO: 230). El polímero policationico puede ser un péptido que comprende secuencia de aminoácido 11-mer KLKLLLLLKLK (SEC ID NO: 231). El oligonucleótido y polímero pueden formar complejos, por ejemplo como se describe en las referencias 150 y 151.

15 Las toxinas ADP-ribosilantes bacterianas y derivados destoxificados de las mismas se pueden usar como adyuvantes en la invención. Preferiblemente, la proteína se deriva de *E. coli* (enterotoxina lábil al calor *E. coli* "LT"), cólera ("CT"), o pertussis ("PT"). El uso de toxinas ADP-
20 ribosilantes destoxificadas como adyuvantes de mucosas se describe en la ref. 152 y como adyuvantes parenterales en la ref. 153. La toxina o toxoide preferiblemente está en la forma de holotoxina, que comprende tanto subunidades A como B. Preferiblemente, la subunidad A contiene una mutación
25 destoxificante; preferiblemente la subunidad B es no mutada.

Preferiblemente, el adyuvante es un mutante LT destoxificado tal como LT-K63, LT-R72, y LT-G192. El uso de toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de las mismas, particularmente LT-K63 y LT-R72, como adyuvantes se puede encontrar en las refs. 154-161. Un mutante CT útil es CT-E29H [162]. La referencia numérica para sustituciones de aminoácido preferiblemente se basa en los alineamientos de las subunidades A y B de toxinas ADP-ribosilantes descritos en la ref. 163, específicamente incorporada en la presente para referencia en su totalidad.

F. Inmunomoduladores humanos

Los inmunomoduladores humanos adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen citocinas, tales como interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [164], etc.) [165], interferones (por ejemplo, interferón- γ), factor estimulante de colonias de macrófagos, y factor de necrosis de tumor. Un inmunomodulador preferido es IL-12.

G. Bioadhesivos y Mucoadhesivos

Los bioadhesivos y mucoadhesivos también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen microesferas de ácido hialurónico esterificado [166] o mucoadhesivos tales como derivados

reticulados de poli(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. Quitosan y derivados del mismo también se pueden usar como adyuvantes en la invención [167].

5

H. Micropartículas

Las micropartículas también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Las micropartículas (es decir, una partícula de ~100 nm a ~150 µm de diámetro, más
10 preferiblemente ~200 nm a ~30 µm de diámetro, y muy preferiblemente ~500 nm a ~10 µm de diámetro) formadas de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, un poli(α-hidroxi ácido), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, etc.),
15 con poli(lactido-co-glucólido) son preferidos, opcionalmente tratadas para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo, con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo, con un detergente catiónico, tal como CTAB).

20 *I. Liposomas (Capítulos 13 y 14 de ref. 94)*

Los ejemplos de formulaciones de liposomas adecuadas para uso como adyuvantes se describen en las refs. 168-170.

25

J. Formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno

Los adyuvantes adecuados para uso en la invención incluyen éteres de polioxietileno y ésteres de polioxietileno [171]. Tales formulaciones adicionalmente incluyen tensioactivos de éster de polioxietileno sorbitán en combinación con un octoxinol [172] así como también alquil éteres de polioxietileno o tensioactivos ésteres en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol [173]. Los éteres de polioxietileno preferidos se seleccionan del siguiente grupo: polioxietileno-9-lauril éter (lauret 9), polioxietileno-9-esteoril éter, polioxietileno-8-esteoril éter, polioxietileno-4-lauril éter, polioxietileno-35-lauril éter, y polioxietileno-23-lauril éter.

15

K. Fosfacenos

Se puede usar un fosfaceno, tal como poli[di(carboxiatofenoxy)fosfaceno] ("PCPP") como se describe, por ejemplo, en las referencias 174 y 175.

20

L. Péptidos muramilo

Los ejemplos de péptidos muramilo adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), y N-

25

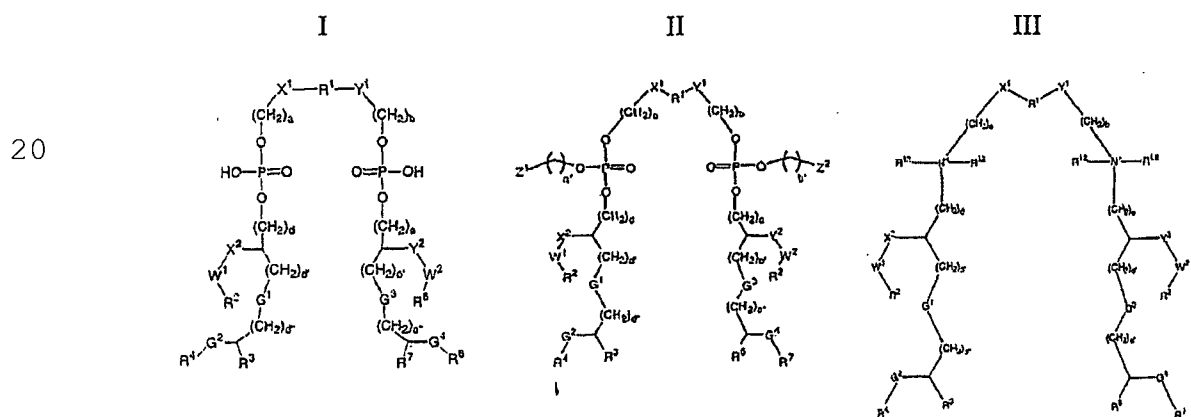
acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-
dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-
PE).

5 M. Compuestos imidazoquinolona

Los ejemplos de compuestos imidazoquinolona adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen Imiquimod ("R-837") [176,177], Resiquimod ("R-848") [178], y sus análogos; y sales de los mismos (por ejemplo, las sales de clorhidrato). Los detalles adicionales acerca de imidazoquinolinas inmunoestimuladoras se pueden encontrar en las referencias 179 a 183.

N. Ureas sustituidas

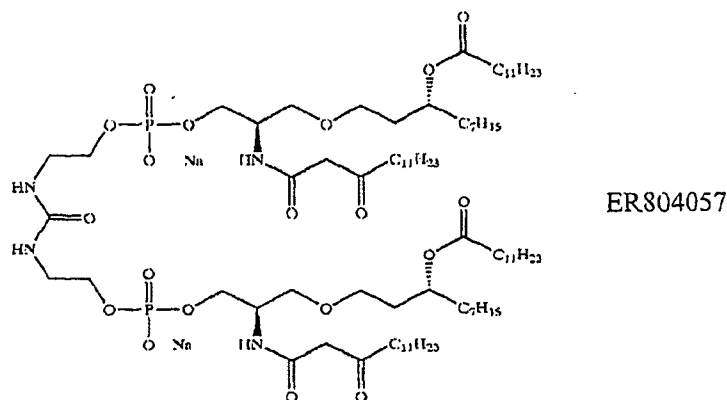
Las ureas sustituidas útiles como adyuvantes incluyen compuestos de fórmula I, II o III, o sales de los mismos:



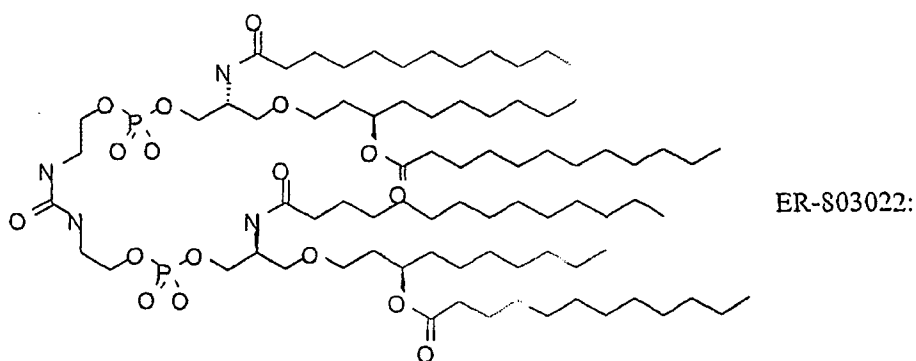
25 como se define en la referencia 184, tal como 'ER 803058',

'ER 803732', 'ER 804053', 'ER 804058', 'ER 804059', 'ER 804442', 'ER 804680', 'ER 804764', 'ER 803022' o 'ER 804057', por ejemplo:

5



10



15

O. Adyuvantes adicionales

Los adyuvantes adicionales que se pueden usar con la invención incluyen:

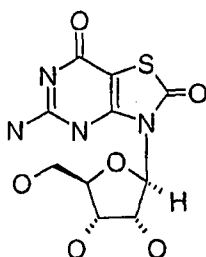
• Un derivado de fosfato de aminoalquil glucosaminida, tal como RC-529 [185,186].

• Un compuesto tiosemicarbazona, tales como aquellos descritos en la referencia 187. Métodos de formulación, elaboración, y selección para compuestos activos también se describen en la referencia 187. Las tiosemicarbazonas son particularmente efectivas en la

estimulación de células mononucleares de sangre periférica humana para la producción de citocinas, tal como TNF- α .

• Un compuesto triptantrina, tales como aquellos descritos en la referencia 188. Métodos de formulación, elaboración, y selección para los compuestos activos también se describen en la referencia 188. Las tiosemicarbazonas son particularmente efectivas en la estimulación de células mononucleares de sangre periférica humana para la producción de citocinas, tal como TNF- α .

• Un análogo de nucleósido, tal como: (a) Isatorabina (ANA-245; 7-tia-oxoguanosina):



y profármacos de la misma; (b) ANA975; (c) ANA-025-1; (d) ANA380; (e) los compuestos descritos en las referencias 189 a 191, Loxorribina (7-alil-8-oxoguanosina) [192].

• Compuestos descritos en la referencia 193, incluyendo: compuestos acilpiperazina, compuesto indolediona, compuestos tetrahidraisoquinolina (THIQ), compuestos benzociclodiona, compuestos aminoazavinilo, compuestos aminobencimidazol quinolona (ABIQ) [194,195], compuestos

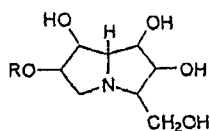
hidraftalamida, compuestos benzofenona, compuestos isoxazol, compuestos esterol, compuestos quinazolinona, compuestos pirrol [196], compuestos antraquinona, compuestos quinoxalina, compuestos triazina, compuestos pirazalopirimidina, y compuestos benzazol [197].

- Compuestos que contienen lípidos enlazados a un esqueleto acíclico que contiene fosfato, tal como el antagonista TLR4 E5564 [198,199]:

- Un polímero polioxidonio [200,201] u otro derivado de polietileno-piperazina N-oxidado.

- Inosina 5'-monofosfato de metilo ("MIMP") [202].

- Un compuesto pirrolizidina polihidroxilado [203], tal como uno que tiene la fórmula:

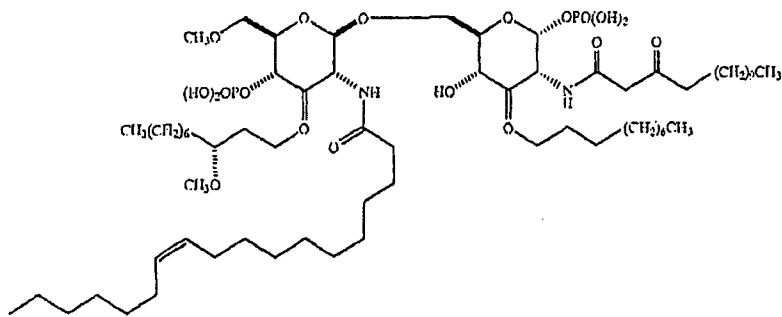


donde R se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, grupos acilo, alquilo (por ejemplo, cicloalquilo), alquenilo, alquinilo, y arilo rectos o ramificados, no sustituidos o sustituidos, saturados o no saturados, o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: casuarina, casuarin-6- α -D-glucopiranososa, 3-epi-casuarina, 7-epi-casuarina, 3,7-diepi-casuarina, etc.

• Un ligando CD1d, tal como una α -glicosilceramida [204-211] (por ejemplo, α -galactosilceramida), α -glicosilceramidas que contienen fitoesfingosina, OCH, KRN7000 [(2S,3S,4R)-1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(N-hexacosanoilamino)-1,3,4-octadecanotriol], CRONY-101, 3''-O-sulfo-falactosilceramida, etc.

• Una gamma insulina [212] o derivado de la misma, tal como algammulina.

10



15

Combinaciones de adyuvantes

La invención también puede comprender combinaciones de aspectos de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente. Por ejemplo, las siguientes composiciones adyuvantes se pueden usar en la invención: (1) una saponina y una emulsión aceite en agua [213]; (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) [214]; (3) una saponina (por ejemplo, QS21 + un derivado LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) + un colesterol; (4) una saponina (por ejemplo QS21) + 3dMPL + IL-12

25

(opcionalmente + un estero) [215]; (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones aceite en agua [216]; (6) SAF, que contiene 10% escualano, 0.4% Tween 80TM, 5% pluronic-polímero de bloque L121, y thr-MDP, ya sea
 5 microfluidizado en una emulsión submicrónica o sometido a vórtice para generar una emulsión de tamaño de partícula más grande, (7) sistema de adyuvante RibiTM (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene 2% escualeno, 0.2% Tween 80, y uno o más componentes de pared celular bacteriana del grupo que
 10 consiste de monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y esqueleto de pared celular (CWS), preferiblemente MPL + CWS (DetoxTM); y (8) una o más sales minerales (tal como sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).

15 Otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes se describen en el capítulo 7 de ref. 94.

El uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio es particularmente preferido, y los antígenos son generalmente adsorbidos en estas sales. El
 20 fosfato de calcio es otro adyuvante preferido. Otras combinaciones de adyuvantes preferidas incluyen combinaciones de adyuvantes Th1 y Th2 tales como CpG y alumbre o resiquimod y alumbre. Una combinación de fosfato de aluminio y 3dMPL se puede usar, como se ha reportado como efectivo en
 25 inmunización neumocócica [325].

Las composiciones de la invención pueden producir tanto una respuesta inmunológica mediada por células así como también una respuesta inmunológica humana. Esta respuesta inmunológica preferiblemente inducirá anticuerpos de larga
5 duración (por ejemplo, neutralización) y una inmunidad mediada por células que rápidamente puede responder en exposición a neumococos.

Dos tipos de células T, células CD4 y CD8, son generalmente bastante necesarias para iniciar y/o mejorar la
10 inmunidad mediada por células e inmunidad humoral. Las células T CD8 pueden expresar un co-receptor CD8 y son comúnmente referidas como linfocitos T citotóxicos (CTLs). Las células T CD8 son capaces de ser reconocidas o interactuar con antígenos visualizados en moléculas de MHC
15 Clase I.

Las células T CD4 pueden expresar un co-receptor CD4 y son comúnmente referidas como células auxiliares T. las células T CD4 son capaces de reconocer péptidos antigénicos unidos a moléculas de MHC Clase II. En la interacción con una
20 molécula de MHC Clase II, las células CD4 pueden secretar factores tales como citocinas. Estas citocinas secretadas pueden activar células B, células T citotóxicas, macrófagos, y otras células que participan en una respuesta inmunológica. Las células T auxiliares o células CD4+ se pueden dividir
25 adicionalmente en dos subconjuntos funcionalmente distintos:

fenotipo TH1 y fenotipos TH2 los cuales difieren en su función efectora y citocina.

Las células TH1 activadas mejoran la inmunidad celular (incluyendo un incremento en la producción de CTL
5 específico de antígeno) y por lo tanto son de valor particular en la respuesta a infecciones intracelulares. Las células TH1 activadas pueden secretar una o más de IL-2, IFN- γ , y TNF- β . Una respuesta inmunológica TH1 puede resultar en reacciones inflamatorias locales activando los macrófagos,
10 células NK (asesinas naturales), y células T citotóxicas CD8 (CTLs). Una respuesta inmunológica TH1 también puede actuar para expandir la respuesta inmunológica estimulando el crecimiento de células B y T con IL-12. Las células B estimuladas TH1 pueden secretar IgG2a.

15 Las células TH2 activadas mejoran la producción de anticuerpo y por lo tanto son de valor en la respuesta a infecciones extracelulares. Las células TH2 activadas pueden secretar una o más de IL-4, IL-5, IL-6, e IL-10. Una respuesta inmunológica TH2 puede resultar en la producción de
20 IgG1, IgE, IgA y células B de memoria para protección futura.

Una respuesta inmunológica mejorada puede incluir una o más de una respuesta inmunológica TH1 y una respuesta inmunológica TH2 mejoradas.

Una respuesta inmunológica TH1 puede incluir uno o
25 más de un incremento de CTLs, un incremento en una o más de

las citocinas asociadas con una respuesta inmunológica TH1 (tal como IL-2, IFN- γ , y TNF- β), un incremento de macrófagos activados, un incremento de actividad de NK, o un incremento en la producción de IgG2a. Preferiblemente, la respuesta
5 inmunológica TH1 mejorada incluirá un incremento en la producción de IgG2a.

Una respuesta inmunológica TH1 se puede producir usando un adyuvante TH1. Un adyuvante TH1 generalmente producirá niveles incrementados de producción de IgG2a con
10 relación a la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes TH1 adecuados para uso en la invención pueden incluir, por ejemplo, formulaciones de saponina, virosomas, y partículas tipo virus, derivados no tóxicos de lipopolisacárido (LPS) enterobacteriano, oligonucleótidos
15 immunoestimulatorios. Los oligonucleótidos immunoestimulatorios, tales como oligonucleótidos que contienen una porción CpG, son adyuvantes TH1 preferidos para uso en la invención.

Una respuesta inmunológica TH2 puede incluir uno o
20 más de un incremento en una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunológica TH2 (tal como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), o un incremento en la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria. Preferiblemente, la respuesta inmunológica TH2 mejorada incluirá un incremento en la
25 producción de IgG1.

Una respuesta inmunológica TH2 se puede producir usando un adyuvante TH2. Un adyuvante TH2 generalmente producirá niveles incrementados de producción de IgG1 con relación a la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los
5 adyuvantes TH2 adecuados para uso en la invención incluyen, por ejemplo, composiciones que contienen mineral, emulsiones en aceite, y toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de las mismas. Las composiciones que contienen mineral, tales como sales de aluminio son adyuvantes TH2
10 preferidos para uso en la invención.

Preferiblemente, la invención incluye una composición que comprende una combinación de un adyuvante TH1 y un adyuvante TH2. Preferiblemente, tal composición produce una respuesta TH1 mejorada y TH2 mejorada, es decir, un
15 incremento en la producción tanto en la producción de IgG1 como IgG2a con relación a la inmunización sin un adyuvante. Aún más preferiblemente, la composición que comprende una combinación de un adyuvante TH1 y TH2 produce una respuesta inmunológica TH1 incrementada y/o TH2 incrementada con
20 relación a la inmunización con un adyuvante único (es decir, con relación a la inmunización con un adyuvante TH1 solo o inmunización con un adyuvante TH2 solo).

La respuesta inmunológica puede ser una o ambas de una respuesta inmunológica TH1 y una respuesta TH2.
25 Preferiblemente, la respuesta inmunológica proporciona una o

ambas de una respuesta TH1 mejorada y una respuesta TH2 mejorada.

La respuesta inmunológica mejorada puede ser una o ambas de una respuesta inmunológica sistémica o mucosa. 5 Preferiblemente, la respuesta inmunológica proporciona una o ambas de una respuesta inmunológica sistémica mejorada o mucosa mejorada. Preferiblemente, la respuesta inmunológica mucosa es una respuesta inmunológica TH2. Preferiblemente, la respuesta inmunológica mucosa incluye un incremento en la 10 producción de IgA.

Las infecciones neumocócicas pueden afectar varias áreas del cuerpo y de este modo las composiciones de la invención se pueden preparar en varias formas. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar como inyectables, ya sea 15 como soluciones o suspensiones líquidas. Fórmulas sólidas adecuados para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos previo a la inyección también se pueden preparar (por ejemplo, una composición liofilizada o una composición secada por congelación en pulverización). La composición se 20 puede preparar para administración tópica, por ejemplo, como un ungüento, crema o polvo. La composición se puede preparar para administración oral, por ejemplo, como una tableta o cápsula, como un aerosol, o como un jarabe (opcionalmente saborizado). La composición se puede preparar para 25 administración pulmonar, por ejemplo, como un inhalador,

usando un polvo fino o un aerosol. La composición se puede preparar como un supositorio o presario. La composición se puede preparar para administración nasal, aural u ocular, por ejemplo, como gotas. La composición puede estar en forma de
5 kit, diseñado de forma que una composición combinada se reconstituye justo antes de la administración a un paciente. Los kits pueden comprender uno o más antígenos en forma líquida y uno o más antígenos liofilizados.

Cuando una composición es para ser preparada
10 extemporáneamente antes del uso (por ejemplo, cuando un componente se presenta en forma liofilizada) y está presente como un kit, el kit puede comprender dos viales, o puede comprender una jeringa ya rellena y un vial, con los contenidos de la jeringa a ser usados para reactivar los
15 contenidos del vial antes de la inyección.

Las composiciones inmunogénicas como vacunas comprenden una cantidad inmunológicamente efectiva de antígeno(s), así como cualquiera de otros componentes, como se necesite. Por "cantidad inmunológicamente efectiva" se
20 entiende que la administración de la cantidad a un individuo, ya sea en una dosis única o como parte de series, es efectivo para tratamiento o prevención. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y condición física del individuo a ser tratado, edad, grupo taxonómico del individuo a ser
25 tratado (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la

capacidad del sistema inmunológico del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseada, la formulación de la vacuna, la valoración del doctor tratante de la situación médica y otros factores relevantes. Se espera
5 que la cantidad pueda caer en un intervalo relativamente amplio que se pueda determinar a través de ensayos de rutina. Cuando se incluye más de un antígeno en una composición, entonces dos antígenos pueden estar presentes en la misma dosis unos como otros o a dosis diferentes.

10 Como se menciona anteriormente, una composición puede incluir un agente protector de temperatura, y este componente puede ser particularmente útil en composiciones adyuvantes (particularmente aquellos que contiene un adyuvante mineral, tal como una sal de aluminio). Como se
15 describe en la referencia 217, un agente protector de temperatura líquido se puede agregar a una composición de vacuna acuosa para disminuir el punto de congelamiento, por ejemplo, para reducir el punto de congelamiento por debajo de 0°C. De esta forma la composición se puede almacenar por
20 debajo a 0°C, pero por arriba de su punto de congelamiento, para inhibir el rompimiento término. El agente protector de temperatura también permite congelamiento de la composición mientras los adyuvantes de sales minerales contra la aglomeración o sedimentación después del congelamiento y
25 descongelamiento, y puede también proteger la composición a

temperaturas elevadas, por ejemplo, arriba de 40°C. Una vacuna acuosa de partida y el agente protector de temperatura líquido se pueden mezclar de forma que el agente protector de temperatura líquido forma de 1-80% del volumen de la mezcla final. Los agentes protectores de temperatura adecuados deben ser seguros para administración a humanos, facilidad de ser miscible/soluble en agua, y no debe dañar otros componentes (por ejemplo, antígeno y adyuvante) en la composición. Ejemplos incluyen, glicerina, propilen glicol y/o polietilen glicol (PEG). Los PEG adecuados pueden tener un peso molecular promedio que varía de 200-20,000 Da. En una modalidad preferida, el polietilen glicol puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 300 Da (PEG-300).

La invención proporciona una composición inmunogénica que comprende: (i) uno o más antígeno(s) seleccionados del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo de los grupos antígeno; y (ii) un agente protector de temperatura. Esta composición se puede formar mezclando (i) una composición acuosa que comprende uno o más antígeno(s) seleccionados del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y décimo de los grupos antígeno, con (ii) un agente protector de temperatura. La mezcla formada, después se puede almacenar por debajo de 0°C, de 0-20°C, de 20-35°C, de 35-55°C o mayor. Se puede almacenar en forma líquida o

congelada. La mezcla puede ser liofilizada. La composición puede alternativamente ser formada mezclando (i) una composición seca que comprende uno o más antígeno(s) seleccionados del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, 5 sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo de los grupos antígeno, con (ii) una composición líquida que comprende el agente protector de temperatura. Este componente (ii) se puede usar para reconstituir el componente (i).

10 ***Métodos de tratamiento y administración de la vacuna***

La invención también proporciona un método para originar una respuesta inmunológica en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de una composición de la invención. La respuesta inmunológica es 15 preferiblemente protectora y preferiblemente involucra anticuerpos y/o inmunidad medida por la célula. El método puede originar una respuesta de refuerzo.

La invención también proporciona al menos dos antígenos de la invención para combinar el uso de un medicamento, por ejemplo, para uso para originar una 20 respuesta inmunológica en un mamífero.

La invención también proporciona el uso de al menos dos antígenos de la invención en la elaboración de un medicamento que origina una respuesta inmunológica en un 25 mamífero.

Originar una respuesta inmunológica en el mamífero por estos usos y métodos, el mamífero puede ser protegido contra infección neumocócica. Más particularmente, el mamífero puede ser protegido contra meningitis neumocócica.

5 La invención es efectiva contra neumocócicos de varios serotipos diferentes, pero puede ser particularmente útil en la protección contra enfermedades que resultan de infección neumocócica por cepas en serotipo 1, 5, 6 y 19A.

La invención también proporciona un kit que
10 comprende un primer componente y un segundo componente, en donde ni el primer componente ni el segundo componente es una composición de la invención como se describe anteriormente, pero en donde el primer componente y el segundo componente se pueden combinar para proporcionar una composición de la
15 invención como se describe anteriormente. El kit además incluye un tercer componente que comprende uno o más de las siguientes instrucciones, jeringa u otro dispositivo de suministro, adyuvante o solución de formulación farmacéuticamente aceptable.

20 La invención también proporciona un dispositivo de suministro pre-llenado con una composición inmunogénica de la invención.

El mamífero es preferiblemente un humano. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el humano es preferiblemente
25 un niño (por ejemplo, un niño pequeño o infante) o un

adolescente; cuando la vacuna es para uso terapéutico, el humano es preferiblemente un adolescente o un adulto. Una vacuna planeada para niños también se puede administrar a adultos, por ejemplo, para evaluar seguridad, dosificación, 5 inmunogenicidad, etc.

Una forma de verificar eficacia del tratamiento terapéutico involucra monitorear la infección neumocócica después de la administración de las composiciones de la invención. Una forma de verificar eficacia del tratamiento 10 profiláctico involucra monitorear respuesta inmunogénicas, sistemáticamente (tal como monitorear el nivel de producción de IgG1 e IgG2a) y/o mucosamente (tal como monitorear el nivel de producción IgA), contra los antígenos en las composiciones de la invención, después de la administración 15 de la composición. Típicamente, las respuestas de anticuerpo de suero específico del antígeno, son determinadas post-inmunización, pero mientras las respuestas pre-estimulación de anticuerpo mucosa específico del antígeno son determinadas post-inmunización y pos-estimulación.

20 Otra forma para valorar la inmunogenicidad de las composiciones de la presente invención, es expresar las proteínas recombinantemente para seleccionar secreciones de suero o mucosas del paciente por inmunomanchado y/o microarreglos. Una reacción positiva entre la proteína y la 25 muestra del paciente, indica que el paciente ha montado una

respuesta inmunológica a la proteína en cuestión. Este método también puede ser usado para identificar antígenos y/o epítomos inmunodominantes dentro de los antígenos.

La eficacia de las composiciones de vacuna, también
5 puede ser determinada *in vivo*, por estimulación de modelos animales de infección neumocócica, por ejemplo, cobayos o ratones, con las composiciones de vacuna. Uno de tales modelos se describe en la referencia 218.

Las composiciones de la invención en general, serán
10 administradas directamente a un paciente. El suministro directo puede ser realizado por inyección parenteral (por ejemplo, subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, o en el espacio intersticial de un tejido), o mucosamente, tal como por
15 administración mucosa, rectal, oral (por ejemplo, tableta, atomizador), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, aural, pulmonar u otra.

La invención puede ser usada para estimular
inmunidad sistémica y/o mucosa, preferiblemente, para
20 estimular una inmunidad sistémica y/o mucosa mejorada.

Preferiblemente, la inmunidad sistémica y/o mucosa
mejorada, es reflejada en una respuesta inmunológica TH1 y/o
TH2 intensificada. Preferiblemente, la respuesta inmunológica
intensificada incluye un incremento en la producción de IgG1
25 y/o IgG2a y/o IgA.

La dosificación puede ser por un programa de dosis única o por un programa de dosis múltiple. Las dosis múltiples pueden ser usadas en un esquema de inmunización primario y/o en un esquema de inmunización de refuerzo. E n

5 un esquema de dosis múltiple, las varias dosis pueden ser dadas por la misma o diferentes vías, por ejemplo, un cebo parenteral y refuerzo mucosa, un cebo mucosa y refuerzo parenteral, etc. Múltiples dosis típicamente serán administradas al menos, 1 semana aparte (por ejemplo,

10 aproximadamente 2 semanas, . aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.).

15 Las vacunas preparadas de conformidad con la invención, pueden ser usadas para tratar tanto a niños como adultos. De este modo, un paciente humano puede ser de menos de 1 año de edad, 1-5 años de edad, 5-15 años de edad, 15-55 años de edad, o al menos 55 años de edad. Pacientes

20 preferidos para recibir las vacunas son mayores de edad (por ejemplo, >50 años de edad, >60 años de edad, y preferiblemente >65 años), los jóvenes (por ejemplo, <5 años de edad), pacientes hospitalizados, trabajadores al cuidado de la salud, servicio armado y personal militar, mujeres

25 embarazadas, los crónicamente enfermos o pacientes

inmunodeficientes. Las vacunas no solamente son adecuadas para estos grupos, sino que, pueden ser usadas más en generar en una población.

Las vacunas producidas por la invención, pueden ser administradas a pacientes a sustancialmente el mismo tiempo como (por ejemplo, durante la misma consulta médica o visita a un profesional al cuidado de la salud o centro de vacunación), otras vacunas, por ejemplo, a sustancialmente el mismo tiempo como una vacuna de sarampión, una vacuna de paperas, una vacuna de rubeola, una vacuna MMR, una vacuna de varicela, una vacuna MMRV, una vacuna difteria, una vacuna de tétanos, una vacuna pertussis, una vacuna DTP, un conjugado {{vacuna de influenza tipo b, una vacuna de polivirus inactivado, una vacuna del virus de hepatitis V, una vacuna de conjugado meningocócico (tal como vacuna A-C-W135-Y tetraivalente), una vacuna del virus sincitial respiratorio.

Inmunización Por vía Mucosa

La invención proporciona una composición inmunogénica que comprende, (i) un antígeno de polipéptido de la invención, y (ii) una toxina ADP-ribolizante bacteriana o un derivado destoxificado del mismo. La invención también proporciona un método para originar una respuesta inmunológica en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de tal composición

inmunogénica al mamífero. La composición es preferiblemente administrada por vía mucosa (a una superficie mucosa), por ejemplo, puede ser administrada intranasalmente.

El antígeno de polipéptido puede ser, por ejemplo, parte del séptimo grupo antígeno. El antígeno de polipéptido puede ser un antígeno pilus, tal como un polipéptido RrgGA o RrgB.

La toxina del componente (i) puede ser, por ejemplo, derivada de enterotoxina lábil al calor, de *E. coli* ("LT"). El derivado puede tener una mutación destoxificante en su subunidad A por ejemplo, puede ser LT-K63 o LT-R72.

La administración intranasal de un polipéptido RrgB y adyuvante LT-K63, se prefiere. Se ha demostrado que, en ratones, esto reduce la carga bacteriana de una cepa neumocócica invasiva en la nasofaringe, pulmones y sangre, y para dar un incremento de 5 veces en la tasa de supervivencia.

Inmunización de Ácido nucleico

Las composiciones inmunogénicas descritas anteriormente, incluyen antígenos de polipéptido a partir de neumococos. En todos los casos, sin embargo, los antígenos de polipéptido pueden ser reemplazados por ácidos nucleicos (típicamente ADN) que codifican estos polipéptidos, para dar composiciones, métodos y usos basados en inmunización de

ácido nucleico. La inmunización de ácido nucleico es ahora un campo desarrollado (por ejemplo, véase referencias 219 a 226, etc.), y ha sido aplicada a vacunas neumocócicas (por ejemplo, ref. 227). El ácido nucleico que codifica el
5 inmunógeno, es expresado *in vivo* después del suministro a un paciente, y el inmunógeno expresado entonces estimula el sistema inmunológico. El ingrediente activo, típicamente tomará la forma de un vector de ácido nucleico que comprende:
10 (i) un promotor; (ii) una secuencia que codifica el inmunógeno, operablemente ligada al promotor; y opcionalmente (Hf) un marcador seleccionable. Vectores preferidos pueden además, comprender (iv) un origen de replicación; y (v) un terminador de transcripción corriente abajo de, y operablemente ligado a (ii). En general, (i) y (v), serán
15 eucarióticos y (iii) y (iv) será procariótico.

Promotores preferidos son promotores virales, por ejemplo, a partir de citomegalovirus (CMV). El vector también puede incluir secuencias reguladoras transcripcionales (por ejemplo, intensificadoras), además del promotor y las cuales
20 interactúan funcionalmente con el promotor. Los vectores preferidos incluyen, el promotor/intensificador CMV temprano inmediato, y vectores más preferidos también incluyen el intrón A de CMV. El promotor está operablemente ligado a una secuencia corriente abajo que codifica un inmunógeno, de
25 manera que la expresión de la secuencia que codifica el

inmunógeno, está bajo el control del promotor.

En donde se usa un marcador, preferiblemente funciona en un hospedero microbiano (por ejemplo, en un procariota, en una bacteria, en una levadura). El marcador es
5 preferiblemente un marcador seleccionable procariótico (por ejemplo, transcrito bajo el control de un promotor procariótico). Por conveniencia, marcadores típicos genes de resistencia al antibiótico.

El vector de la invención, es preferiblemente un
10 vector episomal o extracromosomal autónomamente replicante, tal como un plásmido.

El vector de la invención, preferiblemente comprende un origen de replicación. Se prefiere que el origen de replicación sea activo en procariotas, pero no en
15 eucariotas.

Los vectores preferidos de este modo incluyen, un marcador procariótico para selección del vector, un origen procariótico de replicación, pero un promotor eucocítico para accionar la transcripción de la secuencia que codifica el
20 inmunógeno. Los vectores por lo tanto, (a) serán amplificados y seleccionados en hospederos procarióticos sin expresión de polipéptido, pero (b) son expresados en hospederos eucarióticos sin ser amplificados. Este arreglo es ideal para vectores de inmunización de ácido nucleico.

25 El vector de la invención puede comprender una

secuencia terminadora transcripcional eucariótica, corriente
abajo de la secuencia codificante. Esto puede mejorar los
niveles de transcripción. En donde la secuencia codificante
no tiene la propia, el vector de la invención preferiblemente
5 comprende una secuencia de poliadenilación. Una secuencia de
poliadenilación preferida es a partir de la hormona de
crecimiento bovina. El vector de la invención puede
comprender un sitio de clonación múltiple.

Además de las secuencias que codifican el
10 inmunógeno y marcador, el vector puede comprender una segunda
secuencia codificante eucariótica. El vector también puede
comprender un IRES corriente arriba de la segunda secuencia
para permitir la traducción de un segundo polipéptido
eucariótico a partir del mismo transcripto como el
15 inmunógeno. Alternativamente, la secuencia que codifica el
inmunógeno, puede estar corriente abajo de una IRES.

El vector de la invención, puede comprender
porciones CpG no metiladas, por ejemplo, secuencias de ADN no
metiladas, las cuales tienen en común, una citosina que
20 precede a una guanosina, flanqueada por dos purinas al 5' y
dos pirimidinas al 3'. En su forma no metilada, estas
porciones de ADN, han sido demostradas por ser estimuladores
potentes de varios tipos de células inmunitarias.

Los vectores pueden ser suministrados en una forma
25 de objetivo. Las técnicas de suministro de ADN mediadas por

el receptor, son descritas en, por ejemplo, las referencias 228 hasta 233. Las composiciones terapéuticas que contienen un ácido nucleico, son administradas en un intervalo de aproximadamente 100ng hasta aproximadamente 200mg de DNA para 5 administración local en un protocolo de terapia de gen. Los intervalos de concentración de aproximadamente 500 ng hasta aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5µg hasta aproximadamente 500µg, y aproximadamente 20µg hasta 10 aproximadamente 100µg de DNA, también pueden ser usados durante un protocolo de terapia de gen. Factores tales como un método de acción (por ejemplo, para mejorar o inhibir los niveles del producto del gen codificado) y eficacia de transformación y expresión, son consideraciones las cuales 15 afectarán la dosificación requerida para eficacia final. En donde se desea mayor sobre expresión sobre un área grande de tejido, cantidades grandes de vector o las mismas cantidades re-administradas en un protocolo sucesivo de administraciones, o varias administraciones a diferentes 20 porciones de tejido cercano o adyacente, pueden ser requeridas para efectuar un resultado terapéutico positivo. En todos los casos, la experimentación de rutina en ensayos clínicos, determinará los intervalos específicos para efecto terapéutico óptimo.

25 Los vectores pueden ser suministrados usando

vehículos de suministro de gen. El vehículo de suministro de gen puede ser de origen viral o no viral (véase en general, referencias 234 a 237). Los vectores de base viral para suministro de un ácido nucleico deseado y expresión en una
5 célula deseada, son bien conocidos en la técnica. Vehículos de base viral ejemplares incluyen, pero no se limitan a, retrovirus recombinantes (por ejemplo, referencias 238 a 248), vectores a base de alfavirus (por ejemplo, vectores del virus Sindbis, virus Semliki forest (ATCC VR-67; ATCC VR-
10 1247), virus Ross River (ATCC VR-373; ATCC VR- 1246) y virus de encefalitis equina Venezolana (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532); híbridos o quimeras de estos virus también pueden ser usadas), vectores de virus de viruela aviar (por ejemplo, vaccinia, viruela aviar, viruela
15 de canario, vaccinia Ankara modificada, etc.), vectores de adenovirus y vectores de adeno-virus asociados (AAV) (por ejemplo, véase referencias 249 a 254). La administración de ADN ligado a adenovirus eliminados [255] también se puede emplear.

20 Vehículos de suministro no viral y métodos, también pueden ser empleados, que incluyen pero no se limitan a, ADN condensado polycatiónico ligado o no ligado a adenovirus eliminado solo [por ejemplo, 255], ADN enlazado al ligando [256], células de vehículo de suministro de células
25 eucarióticas [por ejemplo, refs. 257 a 261] y neutralización

de carga nucleica o fusión con membranas celulares. El AND desnudo también puede ser empleado. Métodos de introducción de ADN desnudos ejemplares, son descritos en las refs. 262 y 263. Las liposomas (por ejemplo, inmunoliposomas) que pueden actuar como vehículos de suministro de gen, son descritos en las refs. 264 a 268. Procedimientos adicionales son descritos en las referencias 269 y 270.

Vehículos de suministro no viral adicionales adecuados para uso incluyen, sistemas de suministro mecánico, tales como el procedimiento descrito en la ref. 270, sin embargo, la secuencia codificante y el producto de expresión de tales, puede ser suministrado a través de la deposición de materiales de hidrogel fotopolimerizados o uso de radiación ionizante [por ejemplo, refs. 271 y 272]. Otros métodos convencionales para suministro de gen que pueden ser usados para suministro de la secuencia codificante incluyen, por ejemplo, uso de disparo de partícula de transferencia de gen retenida manualmente [273] o uso de radiación ionizante para activación de genes transferidos genes [271 y 272].

El suministro de ADN usando PLG micropartículas de (poli(láctido-co-glicólido)), es un método particularmente preferido, por ejemplo, por absorción a las micropartículas, las cuales son opcionalmente tratadas para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo, tratada con SDS), o una superficie positivamente cargada (por ejemplo,

tratada con un detergente catiónico, tal como CTAB).

Anticuerpos

Los anticuerpos contra los antígenos neumocócicos
 5 pueden ser usados para administración pasiva [274]. De este
 modo, la invención proporciona un anticuerpo que es
 específico para un antígeno en el primero, segundo o tercer
 grupos antígenos. La invención también proporciona un
 anticuerpo que es específico para un antígeno en el cuarto,
 10 quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo grupos
 antígenos. La invención también proporciona el uso de tales
 anticuerpos en terapia. La invención también proporciona el
 uso de tales anticuerpos en la elaboración de un medicamento.
 La invención también proporciona un método para tratar un
 15 mamífero que comprende, la etapa de administrar una cantidad
 efectiva de un anticuerpo de la invención. Como se describe
 anteriormente para composiciones inmunogénicas, estos métodos
 y usos permiten a un mamífero ser protegido contra la
 infección neumocócica.

20 El término "anticuerpo", incluye moléculas de
 inmunoglobulina intactas, así como también fragmentos de las
 mismas, los cuales son capaces de enlazar un antígeno. Estas
 incluyen moléculas de anticuerpo híbrido (quimérica) [275,
 276]; fragmentos $F(ab')_2$ y $F(ab)$ y moléculas F_v ;
 25 heterodímeros no covalentes [277, 278]; moléculas F_v de

cadena única (sFv) [279]; constructos de fragmento de anticuerpo dimérico y trimérico; minicuerpos [280, 281]; moléculas de anticuerpo humanizado [282-284]; y cualquiera de los fragmentos funcionales obtenidos a partir de tales moléculas, así como también anticuerpos obtenidos a través de procesos no convencionales tales como exhibición de fago. Preferiblemente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Los métodos para obtener anticuerpos monoclonales son bien conocidos en la técnica. Los anticuerpos humanizados a completamente humanos son preferidos.

General

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, métodos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, inmunología y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Tales técnicas son explicadas completamente en la literatura. Véase, por ejemplo, referencias 285-292, etc.

Numeración "GI" como se usa anteriormente. Un número GI, o "Identificador GenInfo", es una serie de dígitos asignados consecutivamente a cada secuencia registrada procesada por NCBI, cuando las secuencias son agregadas a sus bases de datos. El número GI no porta parecido al número de acceso de la secuencia registrada. Cuando una secuencia es

actualizada (por ejemplo, para corrección, a o agregar más anotación o información), entonces recibe un nuevo número GI. De este modo, la secuencia asociada con un número GI proporcionado, nunca es cambiada.

5 En donde la invención se refiere a un "epítopo", este epítopo puede ser un epítopo de célula B y/o un epítopo de célula T. Tales epítopos pueden ser identificados empíricamente (por ejemplo, usando PEPSCAN [293,294] o métodos similares), o pueden ser pronosticados (por ejemplo, usando el índice antigénico de Jameson-Wolf [295], procedimientos a base de matriz [296], MAPITOPE [297], TEPI TOPE [298,299], redes neural [300], OptiMer & EpiMer [301, 302], ADEPT [303], sitiosT [304], hidrofili c i d a d [305], índice antigénico [306] o los métodos descritos en las referencias 307-311, etc.). Los epítopos son las partes de un antígeno que son reconocidas por, y enlazadas a los sitios de enlace al antígeno de anticuerpos o receptores de células T, y pueden también ser referidos como "determinantes antigénicas".

20 En donde un "dominio" antígeno es omitido, este puede involucrar omisión de un péptido señal, de un dominio citoplásmico, de un dominio de la transmembrana, de un dominio extracelular, etc.

25 El término "que comprende" abarca "que incluye", así como también "que consiste" por ejemplo, una composición

"que comprende" X puede consistir exclusivamente de X o puede incluir algo adicional por ejemplo, $X + Y$.

El término "aproximadamente", con relación a un valor numérico x , significa por ejemplo, $x \pm 10\%$.

5 Referencias a un porcentaje de identidad de
secuencia entre dos secuencias de aminoácido significa que,
cuando se alinean, tal porcentaje de aminoácidos son los
mismos, en comparación con las dos secuencias. Este
alineamiento y el porcentaje de homología o identidad de
10 secuencia, pueden ser determinados usando programas de
software conocidos en el arte, por ejemplo, aquellos
descritos en la sección 7.7 de la ref. 312. Un alineamiento
preferido se determina por el algoritmo de búsqueda de
homología Smith-Waterman, usando una búsqueda de apertura
15 afín, con un defecto de apertura de hendidura de 12 y una
omisión de extensión de hendidura de 2, matriz BLOSUM de 62.
El algoritmo de búsqueda de homología Smith-Waterman, es
descrito en la ref. 313.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el curso de mortalidad de
ratones después de la estimulación bacteriana, seguido por
hasta 10 días, después de la inmunización con spr0565 o
spr1431, comparado con el curso de mortalidad de ratones en
25 un grupo de control.

La Figura 2 muestra datos similares para antígenos combinados.

La Figura 3A-3D muestran números bacterianos (CFU/ml) en la sangre de ratones, comparando los grupos de prueba con grupos de control (ctrl). Los círculos son animales individuales, y la barra es la media geométrica. Los datos son a partir de grupos animales: (3A) 0; (3B) 1; (3C) 4; (3D) 6.

Las Figuras 4A-4D muestran datos de supervivencia (días) para los mismos grupos. Los rombos son animales individuales y las barras muestran la mediana.

La Figura 5 muestra el curso de mortalidad como en la Figura 2, pero con diferentes combinaciones de antígeno.

La Figura 6 muestra los resultados de experimentos de bacteremia. El eje y muestra CFU/ml, y los números detrás del eje-x muestran los valores P calculados por la prueba U.

La Figura 7 muestra los resultados de experimentos de mortalidad. El eje-y muestra el tiempo de supervivencia (días) y los números detrás del eje-x, muestran los valores P calculados por la prueba U.

Las Figuras 8-25D, 28-31 y 33-36, siguen el mismo patrón como las figuras 6 y 7.

La Figura 26 muestra los resultados de ensayo OPKA en dos diluciones en serie (1/12 o 1/36). Cada triplicado muestra datos con un control PBS (izquierdo), combo-1 (medio)

o combo-2 (derecho). El eje -Y muestra el % de eliminación.

La Figura 27 muestra resultados de experimentos OPKA con suero diluido.

Las Figuras 32A-32B muestran geles de purificación para híbridos de spr2021 y spr0096. Las bandas del lado izquierdo, son las proteínas híbridas y las bandas del lado derecho, son un BSA estándar (64kDa). La Figura 32A muestra spr2021 -spr0096 y la Figura 32B muestra spr0096-spr2021.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Identificación de antígeno

Doce polipéptidos neumocócicos se seleccionaron para investigación inmunológica. Se numeraron de conformidad con el genoma R6 [84], estos doce son: spr0057; spr0286; spr0565; spr0867; spr1096; spr1345; spr1416; spr1418; spr1431; spr1739; y spr2021.

El antígeno spr0057 es anotado como β -N-acetilhexosaminidasa (strH), el cual desdobla N-acetil glucosamina en glicoproteínas humanas [314]. De este modo, la enzima podría facilitar la patogénesis/colonización de humanos, y el bloqueo podría ser usado para propósitos de vacunación. Sin embargo, la proteína es de superficie localizada, siendo LPxTG-anclada, y sueros inmunorreactivos han sido vistos en pacientes convalecientes con meningitis y neumonía [315]. La secuencia spr0057 es 98.6% conservada

entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. Está ausente de *S. mitis* y *S. mutants*. No existen estudios publicados sobre la eficacia protectora de spr0057 como un inmunógeno. El gen de tipo
 5 nativo spr0057 es de 3939 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización se usa un fragmento 3741-mer (que codifica la SEC ID NO: 180). Cuando se expresa como una proteína recombinante etiquetada His, la actividad enzimática es vista in vitro cuando se usa un sustrato 4-
 10 nitrofenil-N-acetil- β -D-glucosaminida, pero no cuando se usa un sustrato 2-nitrofenil- β -D-galactopiranosido. La expresión in vivo de spr0057 por neumococos, se monitoreó en lavados nasales y pulmonares, y se reguló ascendente fuertemente.

El antígeno spr0096 es anotado como proteína
 15 hipotética que contiene una porción LysM. La secuencia spr0096 es 99% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. El gen de tipo nativo spr0096 es de 504 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización
 20 un fragmento 423-mer (que codifica la SEC ID NO: 229) se usó.

El antígeno spr0286 es anotado como hialuronidasa (Hui), la cual degrada el ácido hialurónico, un componente de la matriz extracelular. La proteína es de superficie localizada, siendo LPxTG-anclada. La secuencia spr0286 es
 25 98.8% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y

puede de este modo, ofrecer amplia protección. Aunque la hialuronidasa es un factor de virulencia, la referencia 316 reporta que hialuronidasa no influencia el curso clínico de la enfermedad, ni tiene algún efecto en el sistema bacteriano distribuido en el modelo de enfermedad de los autores. El gen de tipo nativo spr0286 es de 3201 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 1884-mer (que codifica la SEC ID NO: 182) o 1356-mer (que codifica la SEC ID NO: 183) se usó.

10 El antígeno spr0565 es anotado como β -galactosidasa (BgaA), el cual desdobla galactosa en glicoproteínas humanas [314]. De este modo, la enzima podría facilitar la patogénesis/colonización de humanos, y el bloqueo podría ser útil para propósitos de vacunación. Sin embargo, la proteína
15 es de superficie localizada, siendo LPxTG-anclada, y sueros inmunorreactivos han sido vistos en pacientes convalecientes con meningitis y neumonía. La secuencia spr0565 es 97.9% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. No existen estudios
20 publicados sobre la eficacia protectora de spr0565 como un inmunógeno. El gen de tipo nativo spr0565 es de 6687 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento de 6444-mer se usó (que codifica la SEC ID NO: 184). Cuando se expresa como una proteína recombinante
25 etiquetada His, la actividad enzimática es vista in vitro

cuando se usa sustrato 2-nitrofenil- β -D-galactopiranosido, pero no cuando se usa un sustrato 4-nitrofenil-N-acetil- β -D-glucosaminida. La expresión *in vivo* de spr0565 por neumococos, se monitoreó en lavados nasales y pulmonares, y
5 se reguló ascendente fuertemente.

El antígeno spr0867 es anotado como endo- β -N-acetilglucosaminidasa (LytB), el cual media la separación celular durante la replicación bacteriana. La proteína es de superficie localizada, siendo una proteína de enlace a colina
10 [317], y sueros inmunorreactivos han sido vistos en pacientes convalecientes. La secuencia spr0867 es 98.8% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. Se han reportado como un inmunógeno protector cuando se usan solas [318]. Se discuten
15 variaciones alélicas en la referencia 319. El gen de tipo nativo spr0867 es de 2109 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 2040-mer se usó (que codifica la SEC ID NO: 185).

El antígeno spr1098 es anotado como sortasa A
20 (srtA), la ancla proteínas de porción LPXTG a la superficie neumocócica. La proteína es de membrana localizada. La secuencia spr1098 es 100% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. Detalles adicionales sobre el polipéptido se
25 proporcionan en la referencias 320 y 321. No existen estudios

publicados sobre la eficacia protectora de spr1098 como un inmunógeno. El gen de tipo nativo spr1098 es de 744 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 654-mer se usó (que codifica la SEC ID NO: 187).

5 El antígeno spr1345 es anotado como proteína de la familia de anclaje de superficie de pared celular, una adhesina que se enlaza a mucinas. La proteína es de superficie localizada, siendo LPxTG-anclada. La secuencia spr1345 es 100% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, aunque diferentes
10 cepas tienen diferentes números de secuencias repetidas, y pueden de este modo, ofrecer amplia protección. Detalles adicionales sobre el polipéptido se proporcionan en la referencia 322. No existen estudios publicados sobre la eficacia protectora de spr1345 como un inmunógeno. El gen de
15 tipo nativo spr1345 es de 609 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 495-mer se usó (que codifica la SEC ID NO: 188).

El antígeno spr1416 es anotado como proteína hipotética, y parece ser citoplásmico. Tiene una función
20 desconocida, pero la secuencia spr1416 es 100% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. No existen estudios publicados sobre spr1416. El gen de tipo nativo spr1416 es de 387 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización
25 un fragmento 381-mer se usó.

El antígeno spr1418 antígeno es anotado como una proteína hipotética conservada. La proteína es de superficie localizada, basada en la presencia de un péptido líder. Tiene una función desconocida, pero sueros inmunorreactivos han sido vistos en pacientes convalecientes con meningitis y neumonía. La secuencia spr1418 es 99.8% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. Existen estudios no publicados sobre spr1418. El gen de tipo nativo spr0481 es de 780 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 705-mer se usó.

El antígeno spr1431 es anotado como lisozima (LytC), la cual media la autólisis. La proteína es de superficie localizada, siendo LPxTG-anclada, y sueros inmunorreactivos han sido vistos en pacientes convalecientes con meningitis y neumonía. La secuencia spr1431 es 98% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. Detalles adicionales sobre el polipéptido se proporcionan en la referencias 323 y 324. Algunos datos de protección con LytC se reportan en la referencia 318. El gen de tipo nativo spr1431 es de 1506 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 1407-mer se usó (que codifica la SEC ID NO: 189). El antígeno spr1739 es neumolisina, una toxina que forma poro citoplásmico secretada. El suero inmunorreactivo

ha sido visto en pacientes convalecientes con meningitis y neumonía. La secuencia spr1739 es 100% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. La neumolisina ha sido previamente usada
5 en combinación con CbpA (PspC) [325] u otros antígenos [2] para inmunización. El antígeno spr2021 es anotado como una proteína secretada 45IdDa (PcsB). Es una hidrolasa esencial involucrada en la separación de células en división e inicialmente se identificó debido a que los inmunorreactivos
10 fueron vistos en pacientes convalecientes con meningitis y neumonía. La secuencia spr2021 es 100% conservada entre 22 diferentes cepas neumocócicas, y puede de este modo, ofrecer amplia protección. Se ha confirmado como un candidato de vacuna conducente en la referencia 78. Detalles adicionales
15 sobre el polipéptido PcsB se proporcionan en la referencias 326 y 327. El gen de tipo nativo spr2021 es de 1179 nucleótidos de longitud, pero para propósitos de inmunización un fragmento 1098-mer se usó (que codifica la SEC ID NO: 190).

20 Un criterio para seleccionar estos genes es su alto nivel de conservación a través de un panel de 22 cepas neumocócicas que incluyen, cepas representativas de diferentes serogrupos patogénicos. Estos son varios genes neumocócicos que están presentes en todas las secuencias de
25 genoma publicadas actuales, con un alto nivel de identidad de

secuencia, pero que son ausentes en al menos, una cepa en el panel. De este modo, genomas actuales pueden dar una impresión engañosa de que un gen particular es conservado. Por ejemplo, una proteína de la familia simportador de dicarboxilato/aminoácido: catión (Na^+ o H^+) (DAACS), está presente en los genomas de las cepas SP3-BS71, SP6-BS73, SP9-BS68, SP11-BS70, SP14-BS69, SP18-BS74, SP19-BS75, SP23-BS72, CGSP14, D39, R6 y TIGR4, pero no está vista en las cepas JJA y P1031. Ambas spr0057 y spr0565, son exoglicosidasas expuestas a la superficie, que desglicosilan proteínas hospederas. Ambos antígenos son enzimáticamente activos *in vitro*, cuando se expresan en forma etiquetada con His, como se muestra usando un sustrato, tal como 4-nitrofenil-N-acetil- β -D-glucosaminida.

Los antígenos spr0096, spr0S67, spr1431 y spr2021, pueden ser todos peptidoglicanos hidrolasas.

Eficacia de prueba

Se usaron varios sistemas de modelo de enfermedad neumocócica, para probar la eficacia de los inmunógenos.

En un modelo de ratón de infección intraperitoneal, los antígenos se administraron intraperitonealmente y la estimulación fue intraperitonealmente. Se inmunizaron intraperitonealmente, ratones hembra BALB/c libres de patógeno específicos, de seis semanas de edad, en los días 0,

14, y 28. La inmunizaciones se hicieron usando proteínas recombinantes únicas (20 µg/ratón) o con una combinación de ellas (10 µg cada/ratón), junto con hidróxido aluminio o adyuvante Freund. Los controles recibieron cursos idénticos
5 de salina más adyuvante. Los ratones fueron entonces estimulados intraperitonealmente con una dosis letal de una cepa homóloga o heteróloga (D39, TIGR4, SP-PD, PT131, Strep-5, 35Bsmel5). Las dosificaciones bacterianas usadas fueron en general: 5×10^5 CFU/ratón de D39, aproximadamente 10^2 CFU/ratón
10 de TIGR4, o aproximadamente 5.4×10^4 CFU/ratón de SP-PD. En algunos casos, experimentos similares se llevaron a cabo en ratones CD1, ajustando la dosis de estimulación para lograr infección y mortalidad. La eficacia de inmunización es probada evaluando el efecto de vacunación en bacteremia (a 5
15 y/o 24 horas posteriores a la infección) y mortalidad (monitoreada por 10 días después de la estimulación bacteriana o prolongada, dependiendo de la infección de la cepa).

En modelo de transferencia pasiva, el suero contra
20 las proteínas recombinantes se administró intraperitonealmente y la estimulación fue intraperitonealmente. Se desarrolló antisuero en ratones intraperitonealmente inmunizados como se describe anteriormente. Ratones BALB/c de 10 semanas de edad,
25 recibieron 50 µl de suero inmunológico intraperitonealmente

15 min, antes de la estimulación. Los controles recibieron cursos idénticos de salina más adyuvante. Los ratones fueron entonces estimulados intraperitonealmente.

En un modelo de infección intravenosa, los
5 antígenos fueron administrados intraperitonealmente y la estimulación fue intravenosa. Se inmunizaron ratones CD-1 de cinco semanas de edad en los días 0, 14, y 28. Las inmunizaciones se hicieron usando proteínas recombinantes individualmente (20 µg/ratón) con una combinación de ellas
10 (10 µg cada una/por ratón), junto con adyuvante Freund. Los controles recibieron cursos idénticos de salina más adyuvante. Los ratones entonces se estimularon intravenosamente con una dosis letal de una cepa homóloga o heteróloga (D39 o TIGR-4). Las dosificaciones bacterianas
15 usadas fueron: aproximadamente 10^5 CFU/ratón de D39, 2×10^5 CFU/ratón de TIGR-4, aproximadamente 10^7 CFU/ratón de PT131, aproximadamente 10^4 CFU/ratón de Strep-5, aproximadamente 2×10^7 CFU/ratón de 35Bsmel5. La eficacia de vacunas candidatas es probada evaluando el efecto de vacunación en
20 bacteremia (a 48 horas posteriores a la infección) y mortalidad (monitoreado por 10 días después de la estimulación bacteriana))

En un modelo de infección intranasal, los antígenos se administraron intranasalmente, y la estimulación fue
25 intranasal. Ratones C57BL/6 de seis semanas de edad, se

inmunizaron intranasalmente en los días 0, 16 y 21. Las inmunizaciones se hicieron usando proteínas recombinantes (20 µg/ratón) junto con adyuvante LTK63. Los controles recibieron cursos idénticos de LTK63 o PBS. Los ratones se estimularon con 10^6 CFU TIGR4. La eficacia de los candidatos de vacunas es probada evaluando el efecto de vacunación sobre mortalidad (monitoreado por 2-3 semanas, seguido por estimulación bacteriana) y en colonización nasofaríngea e infección pulmonar. Otros experimentos se aprendieron con diferentes cepas bacterianas y de ratón y se administraron los antígenos ya sea mucosamente o sistémicamente.

Estudios de inmunogenicidad y protección con antígenos individuales

Los siguientes antígenos se probaron individualmente en un modelo de ratón: spr0057; spr0286; spr0565; spr0867; spr1098; spr1345; spr1416; spr1418; spr1431; y spr2021. El antígeno spr2086 se dividió en dos dominios y se probó como spr2086A y spr2086B. Los antígenos fueron sometidos a adyuvante con adyuvante Freund y se probaron en ratones CD1 y/o BALB/c. La estimulación fue con ya sea la cepa D39 o TIGR4 neumocócica, por ya sea una ruta intravenosa (i.v.) o intraperitoneal (i.p.). Cada grupo incluye al menos, 8 ratones. Un grupo de control recibió adyuvante en salina amortiguada de fosfato. La cepa TIGR4 es

muy virulenta y así la protección contra estimulación por esta cepa, indica un alto nivel de eficacia.

En términos de bacteremia, los resultados se determinaron midiendo CFU/ml en la sangre de animales de control e inmunizados, 24 horas después de la estimulación. Además, los números de animales infectados en ambos grupos, se compararon usando la prueba U de Mann-Whitney de una cola. Los resultados son como sigue:

Ag	Ratón	Cepa	Ruta de estimulación	CFU/ml (media geométrica)			Número identificado		
				Prueba	Control	Relación	Prueba	Control	P
0057	CD1	D39	i.v.	6.15E+03	9.22E+04	15.0	11/9	5/15	0.064
0057	BALB/c	D39	i.p.	1.77E+05	5.76E+06	32.5	2/8	0/9	0.056
0286A	CD1	D39	i.v.	1.25E+02	1.70E+04	135.2	19/1	10/10	0.005
0286B	BALB/c	D39	i.p.	6.26E+02	5.38E+04	85.9	3/5	1/6	0.027
0565	CD1	D39	i.v.	2.44E+02	8.00E+04	327.6	15/5	5/15	0.0002
0867	CD1	D39	i.v.	2.97E+03	9.16E+04	30.9	6/4	3/7	0.095
1098	CD1	D39	i.v.	2.49E+03	3.47E+05	139.6	6/4	3/7	0.062
1098	BALB/c	D39	i.p.	9.91E+03	4.18E+06	421.3	3/4	0/8	0.007
1098	BALB/c	TIGR4	i.p.	1.06E+03	1.91E+05	180.9	4/4	0/8	0.007
1345	CD1	D39	i.v.	4.24E+02	1.77E+05	417.7	7/3	4/6	0.038
1345	BALB/c	D39	i.p.	5.87E+03	7.99E+05	136.1	1/7	0/16	0.011
1416	BALB/c	TIGR4	i.p.	5.56E+04	1.66E+06	29.8	0/8	1/15	0.077
1418	BALB/c	D39	i.p.	6.53E+03	7.99E+05	122.4	2/6	0/16	0.004
1431	CD1	D39	i.v.	4.68E+02	2.74E+05	585.5	13/7	6/14	0.002
2021	CD1	D39	i.v.	1.63E+04	6.05E+04	3.7	10/10	6/14	> 0.1
2021	BALB/c	TIGR4	i.p.	1.69E+05	1.19E+06	7.1	0/8	1/15	0.040

En términos de supervivencia, se determinaron resultados midiendo la supervivencia media (en días) por grupo. Además, el número de animales sobrevivientes en ambos

grupos se comparó usando una prueba-U de Mann-Whitney de una cola Los resultados está en la siguiente tabla. Además, el número de ratones sobrevivientes se siguió con el tiempo, y un ejemplo de tales datos se muestra en la Figura 1.

5

10

15

Ag	Ratón	Cepa	Ruta	Supervivencia (días)		Vivo/muerto		
				Prueba	Control	Prueba	Control	P
0057	CD1	D39	i.v.	>10.5	5.5	11/9	5/15	0.064
0057	BALB/c	D39	i.p.	4	2.5	3/7	0/9	0.067
0286A	CD1	D39	i.v.	>10.5	7.5	17/3	9/11	0.006
0286B	BALB/c	D39	i.p.	8	5.5	4/4	2/5	> 0.1
0565	CD1	D39	i.v.	>10.5	5	14/6	6/14	0.002
0867	CD1	D39	i.v.	>11.5	6.5	6/4	3/7	> 0.1
1098	CD1	D39	i.v.	>10.5	6	6/4	3/7	> 0.1
1098	BALB/c	D39	i.p.	5.5	4.5	3/4	1/7	> 0.1
1098	BALB/c	TIGR4	i.p.	6.5	2.5	3/5	1/7	0.032
1345	CD1	D39	i.v.	>10.5	4.5	8/2	3/7	0.018
1345	BALB/c	D39	i.p.	4.5	4	3/5	3/13	> 0.1
1416	BALB/c	TIGR4	i.p.	3	1.5	2/6	1/15	0.086
1418	BALB/c	D39	i.p.	5.5	4	3/5	3/13	> 0.1
1431	CD1	D39	i.v.	>10.5	4.5	15/5	6/14	0.002
2021	CD1	D39	i.v.	>10.5	4.5	11/9	4/17	0.061
2021	BALB/c	TIGR4	i.p.	2	1.5	2/6	0/16	> 0.1

Para todos los antígenos, por lo tanto, hubo una reducción sustancial en bacteremia y/o un incremento en supervivencia.

En resumen, cuatro antígenos preferidos son efectivos contra las cepas de serotipo 2, 3, 4 y 35B como sigue:

25

5

	OPKA	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 35
spr0057	+/-	++	-	+	-
spr0096	+	+	++	+	++
spr0565	+	++	++	++	-
spr2021	++	+/-	-	+/-	?

Aunque el serotipo 4 está cubierto por vacunas de conjugado actual, los serotipos 2, 3 y 35B no lo están.

10 ***Estudios de protección e inmunogenicidad con antígenos combinados***

Se probaron las siguientes combinaciones de antígenos en el mismo modelo de ratón como antígenos individuales: (1) spr0057+spr0096+spr2021; (2) spr0057+spr0096+spr2021; (3) spr0057+spr0096+spr2021; (4) spr0057+spr2021; (5) spr0057+spr0565+spr2021. Además, un grupo de control (0) se inmunizó con una combinación de PspC y una neumolisina destoxificada ('Ply-destox') [325], y un grupo (6) recibió una combinación de spr0565+spr2021+Ply-destox. Los resultados fueron como sigue:

25

5

	CFU/ml (media geométrica)			Número Infectado			Supervivencia		Vivo/Muerto		
	Prueba	Control	Relación	Prueba	Ctrl	P	Prueba	Ctrl	Prueba	Ctrl	P
0	1.70E+05	9.60E+06	56.5	4/26	0/30	0.009	4.5	1	12/18	2/28	<0.001
1	4.21E+03	1.19E+06	283.4	0/8	1/15	0.001	>10.5	4	6/2	0/16	<0.001
2	3.87E+04	1.40E+06	36.2	2/6	1/7	0.065	5	1.5	3/5	2/6	> 0.1
3	1.18E+03	4.21E+04	35.5	7/3	3/7	0.062	>10.5	7	7/3	3/7	> 0.1
4	1.07E+04	3.44E+05	32.0	1/7	1/15	0.014	5.5	1.5	2/6	3/13	0.019
5	3.48E+02	4.21E+04	120.8	7/3	3/7	0.026	>10.5	7	8/2	3/7	0.018
6	1.62E+03	3.16E+05	194.6	7/3	1/9	0.014	>10.5	3.5	7/3	1/9	0.014

Los datos de bacteremia para los grupos 0, 1, 4 y 6, se muestran en las Figuras 3A-3D. Los datos de supervivencia para los mismos grupos se muestran en las Figuras 4A-4D. Los datos de supervivencia para los grupos 1 y 5 se muestran en la Figura 2.

En experimentos adicionales, los ratones recibieron (7) spr0565+spr2021 u (8) spr2021+Ply-destox. Los datos de supervivencia para los grupos 6, 7 y 8 están en la Figura 5.

En experimentos adicionales, los ratones recibieron una combinación de spr0565, PmP y spr2021. Los sueros se probaron en el ensayo de eliminación opsonofagocítica (OPKA). Los resultados están en la Figura 27. Se requiere una dilución de 10,000 veces, antes de que la actividad del suero inmunológico decline a niveles de control.

Conjunto-1 a Conjunto-4

Se prepararon cuatro diferentes combinaciones de

antígeno:

Conjunto-1: spr0057 + spr0096 + spr2021.

Conjunto-2: spr0057 + spr0565 + spr2021.

Conjunto-3: spr0057 + spr0096 + spr0565.

5 Conjunto-4: spr0057 + spr0096 + spr0565 + spr2021.

Los conejos se inmunizaron y sus sueros inmunológicos se transfirieron en ratones BALB/c para prueba para protección pasiva contra la cepa TIGR4.

Los ratones también fueron inmunizados y después
10 probados en modelos de estimulación usando cepas que incluyen TIGR4 (estimulación i.p.) y D39, PT131 y TREP6A (estimulación i.v.). La cepa TIGR4 es serotipo 4, la cual es cubierta por PrevnarTM (cepas 'VT'), pero las otras 3 cepas son serotipos 2, 3 y 6A, los cuales no son cubiertos por PrevnarTM (cepas
15 'NVT'). Los serotipos 3, 4 y 6A están cubiertos por vacunas de sacáridos 13-valentes propuestas [328], pero las cepas de serotipo 2 no lo están.

Las Figuras 6 y 7 muestran los resultados obtenidos en la prueba de transferencia pasiva. El conjunto-1 y
20 conjunto-2 proporcionan al menos, una reducción log en bacteremia (Fig. 6) y resultan en un tiempo de supervivencia de al menos, 10 días (Fig. 7). La eficacia no se mejoró incrementando la dosificación a 50µg de cada antígeno.

Las Figuras 8 y 9 muestran resultados obtenidos en
25 el modelo de estimulación usando la cepa PT131. El conjunto-1

y conjunto-2 fueron nuevamente efectivos, con el conjunto-2 como superior.

Las Figuras 10 y 11 muestran resultados obtenidos en el modelo de estimulación usando 1.1×10^4 CFU de cepa STREP-5 después de la inmunización con el conjunto-1.

La Figura 12 muestra la reducción en CFU/ml 24 horas después de la estimulación con OREP-3. El conjunto-1 y conjunto-2 son ambos efectivos. Las Figuras 13 y 14 muestran resultados obtenidos después de la estimulación de ratones estimulados con el conjunto-2 con TREP-6A.

Como se muestra en la Figura 17, el conjunto-1 reduce la bacteremia después de una alta dosis (1.1×10^7 cfu) de estimulación intranasal con TIGR4, aunque la colonización nasal e infección pulmonar no fueron afectadas. Usando una estimulación intranasal subletal en la etapa tardía de infección, las figuras 18-22 muestran que el conjunto-1 es efectivo.

La eficacia contra la estimulación intranasal con la cepa 14-Cepa-15, se muestra en las Figuras 23 (lavado nasal, 48 horas) y 24 (lavado pulmonar, 48 horas).

Las Figuras 25A-25D resumen la mortalidad después de la estimulación con TIGR-4 (estimulación i.p.; Fig. 25A) o con D39, PT131 o TREP6A (estimulación i.v.; Fig. 25B), después de la inmunización con el conjunto-2.

De este modo, la inmunización con el conjunto-1 o

conjunto-2, es efectiva contra infección por una amplia variedad de cepas neumocócicas.

La Figura 26 muestra los resultados de OPKA obtenidos en el uso de suero a partir de animales de control, o de animales inmunizados con el conjunto-1 o conjunto-2. Incrementos grandes en la actividad de OPKA son vistos usando el conjunto-2 en tanto una dilución 1/12 como 1/36.

El conjunto-1 se modificó por adición de spr1416, spr1418 o spr1431. Como se muestra en la Figuras 15 y 16, el conjunto-1 mantiene su eficacia contra la estimulación de TIGR4 aún cuando estos tres antígenos se agregaron.

El conjunto-1, el cual incluye tres antígenos, también se comparó con una combinación de dos de estos tres antígenos (spr0057+spr2021), usando inmunización intranasal y estimulación intranasal. Aunque las dos combinaciones mostraron poca diferencia en términos de mortalidad o bacteremia (después de tanto 24 horas como 10 días), usando TIGR4 como una cepa de estimulación, los lavados nasales y pulmonares después de 10 días, mostraron reducciones importantes (Figuras 33 y 34). Los buenos resultados también se observan cuando se usa 12-Spain15 como la cepa de estimulación (Figuras 35 y 36).

El conjunto-1 también se comparó con spr0565 solo. Aunque spr0565 reduce la bacteremia después de 24 horas, después de 48 horas, el efecto no se observó. Por el

contrario, la eficacia del conjunto-1 llegó a ser aparente solamente después de 24 horas. No se observó eficacia contra la colonización nasal o infección pulmonar.

En resumen, los mejores resultados representativos en con conjunto 1 fueron como sigue:

10

Estimulación			Bacteremia			Supervivencia		
			Media CFU Geom.		Prueba U	Días de media		Prueba U
Cepa serotipo	ruta	Dosis	Conjunto	Control	P	Conjunto	Control	P
02-D39	ip	1.1E+03	1.9E+04	1.1E+05	0.253	6.25	1.5	0.097
02-D39	iv	2.1E+05	3.4E+04	4.5E+06	0.038	9	2.5	0.022
03-OREP3	ip	4.5E+03	1.7E+03	2.5E+04	<0.001	2.5	2.5	0.117
04-TIGR4	in	4.5E+06	1.2E+02	8.5E+02	0.164	-	-	-
04-TIGR4	in	1.1E+07	7.9E+03	2.1E+05	0.047	-	-	-
04-TIGR4	ip	1.1E+02	4.2E+03	1.2E+06	0.001	10.5	1.5	<0.001
04-TIGR4	ip	1.5E+02	1.6E+04	3.4E+05	0.053	5.5	1.5	0.096
04-TIGR5	ip	7.0E+01	1.5E+02	2.6E+05	<0.001	10.5	1.5	0.025
04-TIGR4	iv	3.2E+06	1.1E+04	4.1E+06	0.007	11.5	5	0.018
05-STREP5	iv	1.1E+04	4.4E+03	7.7E+04	0.045	6.5	4.5	0.036
06B-Finland12	ip	5.0E+04	6.6E+03	5.2E+06	0.001	5.5	1.5	0.164
19F-5167	iv	7.0E+07	7.8E+03	1.5E+05	0.032	7.5	3.5	0.062
35B-SME15	iv	4.5E+07	1.3E+04	1.8E+05	0.083	9	5.5	0.095

15

En resumen, los mejores resultados con el conjunto 2 son como siguen:

5

10

Estimulación			Bacteremia			Supervivencia		
			Media CFU Geom.		Prueba U	Días de media		Prueba U
Cepa serotipo	ruta	Dosis	Conjunto	Control	P	Conjunto	Control	P
02-D39	iv	1.6E+05	3.5E+02	4.2E+04	0.026	10.5	7	0.018
03-OREP3	ip	4.5E+03	2.0E+03	2.5E+04	0.019	3.5	2.5	0.005
03-PT131	iv	9.0E+06	2.5E+02	8.3E+03	0.003	10.5	7	0.012
04-TIGR4	ip	1.5E+02	6.3E+02	6.5E+04	0.007	10.5	2.5	0.005
04-TIGR5	ip	7.0E+01	1.1E+03	3.9E+04	0.032	10.5	9	0.139
04-TIGR4	iv	2.8E+06	2.3E+03	1.8E+04	0.176	9.5	5.5	0.158
05-STREP5	iv	9.0E+03	1.7E+04	1.1E+05	0.083	6.5	5.5	0.072
06A-TREP-6A	iv	3.5E+07	1.8E+05	7.7E+07	0.007	10.5	2.5	0.004
06B-Finland12	ip	5.0E+04	5.7E+05	5.2E+06	0.014	1.5	1.5	0.191
35B-SME15	iv	6.8E+07	2.7E+04	1.1E+06	0.045	6.5	5	0.095

En resumen, los mejores resultados con el conjunto 4 son como siguen:

15

20

Estimulación			Bacteremia			Survival		
			Mdia CFU Geom.		Prueba U	Días de media		Prueba U
Cepa serotipo	ruta	dosis	Conjunto	Control	P	Conjunto	Control	P
02-D39	iv	2.3E+05	1.9E+04	3.3E+06	0.032	8.5	3.5	0.053
03-OREP3	ip	4.5E+03	9.3E+02	2.5E+04	0.032	3.5	2.5	0.005
03-PT131	iv	9.0E+06	5.8E+02	5.1E+03	0.045	10.5	6.5	0.176
04-TIGR4	ip	1.4E+02	2.6E+02	7.9E+03	0.041	10.5	7	0.052
04-TIGR4	iv	3.5E+06	4.8E+03	1.7E+05	0.072	10	6.5	0.095
05-STREP5	iv	8.5E+03	2.2E+03	3.7E+04	0.083	9	6.5	0.109

De esta forma la combinación proporciona buena protección contra bacteremia y supervivencia incrementada.

25

Inmunización Intranasal de ratones con antígenos pilus

Se usó un modelo de ratón para caracterizar el potencial protector de proteínas RrgA, RrgB y RrgC pilus neumocócicos. La inmunización de proteínas de pilus recombinate con el mutante de enterotoxina lábil al calor de *E. coli* no tóxico LTK63 como adyuvante evoca respuesta IgA e IgG en suero. Además, la inmunización con el componente pilus principal (RrgB) conduce a disminución de carga bacteriana de la cepa TIGR4 invasiva en la nasofaringe, pulmones y sangre y proporciona supervivencia incrementada 5 veces. No existen efectos asintómicos en nasofarínge que porta una cepa no invasiva, señalando la restricción del efecto protector observado a una infección fulminante.

Se inmunizaron intranasalmente ratones hembra C57BL/6 hembras de seis semanas de edad, 3 veces (3 semanas de intervalo) con 10 μ l de PBS que contiene ya sea 20 μ g de RrgA, RrgB o RrgC recombinate o una mezcla de 10 μ g de cada uno. Las proteínas tienen una etiqueta de afinidad y se usa la secuencia de la cepa TIGR4. Todas las soluciones de proteína se administran juntas con 2 μ g de LTK63. Los controles recibieron 2 μ g de LTK63 en PBS, o únicamente PBS. Una semana después de la inmunización final, se toman muestra de suero para determinar tituladores de anticuerpo por ELISA. Los ratones se estimularon intranasalmente con $0.5-1 \times 10^7$ cfu/ratón de neumococo TIGR4 invasivo o la colonización de la

cepa 19F de serotipo. Los ratones se sacrificaron después de exceder un registro clínico definido como se aprobó por el comité local para experimentos animales. Los ratones sobrevivientes se sacrificaron de siete a nueve días después de la infección. Se recuperaron las muestras sanguíneas, los pulmones y una muestra enjuague nasofaríngea-tráquea. La bacteria viable se cuantifica por plantación serial de muestras sanguíneas. Los pulmones se pesaron, homogenizaron en PBS que contiene coctel de inhibidor de proteasa y se usan para la cuantificación de bacteria viable. Para determinar el número de bacteria en el tracto respiratorio superior, el nasofaríngea-tráquea se lavó post mortem con 30 μ l de PBS insertando un catéter de calibre 20 en la tráquea proximal y se recolectó lo lavado de la fosas nasales y se realizó plantación serial. Se usó una cámara para determinar la colonización en una manera no invasiva determinando la luminiscencia en la nasofaringe, pulmones, oídos corriente sanguínea de ratones anestesiados. Un umbral de 300 p/seg/cm²/sr en el área nasal se considera por ser suficiente para indicar la colonización exitosa.

La inmunización intranasal con proteínas pilus evoca una respuesta IgA e IgG sistémica. Los tituladores de suero de IgA mostraron que los ratones inmunizados con proteínas pilus individual montados en una respuesta IgA a los antígenos respectivos. No se observó respuesta a las

otras dos proteínas, que mostró que las proteínas pilus individuales no provocan anticuerpos reactivos cruzados. Los ratones inmunizados con todas las 3 proteínas tienen niveles IgA de suero comparable a las inmunizaciones únicas a través de los niveles del anticuerpo a RrgA son menores. Resultados similares se obtienen para niveles de suero IgG. En breve, una respuesta inmunológica, que comprende tanto IgA como IgG, se monta después de una inmunización intranasal con cualquiera de las tres proteínas pilus pero no con los controles.

Después de la inmunización, los ratones se infectaron intranasalmente con una alta dosis de una cepa TIGR4 invasiva. Analizando las proporciones de supervivencia, se mostró una diferencia importante entre los diferentes grupos. Únicamente 10% del PBS-inmunizado y 20% de los ratones inmunizados con LTK63 sobrevivieron a la estimulación. Los ratones tienen conteo bacteriano de 1×10^5 - 10^9 de bacteria por ml de sangre y la mayoría de los ratones sucumbieron a enfermedad neumocócica dentro de las 96 horas después de la infección. La inmunización con LTK63 más RrgB incrementa la supervivencia de 10% (en el grupo de control de ratones inmunizados con PBS) a 55% ($p = 0.0001$). También la supervivencia se comparó al grupo que recibe únicamente el adyuvante, fue importantemente incrementada ($p = 0.016$). Una mezcla de vacuna de RrgA, RrgB y RrgC mostró la misma

protección como vacunación con RrgB solo ($p = 0.002$, supervivencia incrementada de 10% hasta 45% comparado a ratones inmunizados con PBS). Además, los conteos bacterianos en corriente sanguínea, pulmones y nasofaringe se reducen importantemente en ratones inmunizados con RrgB comparados a los grupos control. Comparando a ratones inmunizados con PBS, se redujeron el número medio de bacteria de 1.5×10^6 cfu/ml a 1.0×10^0 cfu/ml ($p=0.067$) en la corriente sanguínea, de 2×10^4 cfu/mg en tejido a 1.5×10^1 cfu/mg de tejido ($p=0.001$) en los pulmones y de 7×10^3 a 4.5×10^2 ($p=0.002$) en la nasofaringe. De esta forma los ratones inmunizados con proteínas RrgB a base de TIGR4 junto con el adyuvante mucosa LTK63 mostraron un incremento importante en supervivencia después de la estimulación intranasal con TIGR4 comparado con ratones de control no vacunados.

La inmunización no condujo a intensificar la separación de neumocócico de la nasofaringe. A diferencia de TIGR4, una cepa 19F serotipo de secuencia tipo 162 se mostró previamente por ser no invasiva aún después de una estimulación intranasal de alta dosis. Esta cepa de hipercolonización expresa pili pertenecientes a la misma clase como TIGR4. Únicamente 1 aminoácido (A645V) difiere en la proteína RrgB entre las dos cepas. Los ratones inmunizados con RrgB se estimularon con esta cepa 19F, también diseñada

por ingeniería para expresar luciferasa. Los grupos de control recibieron LTK63 o PBS, únicamente. Se determinó RrgB contra suero IgG e IgA por ELISA y los valores son similares a aquellos observados en los experimentos
5 previos. Los ratones llegaron colonizados con ocurrencia intermitente de otitis medio principalmente subclínico o neumonía. La colonización se determinó 24-216 horas después de la infección. Para el grupo control tratado con PBS, el porcentaje de ratones colonizados varía entre 25% (48horas
10 p.i.) y 70% (96 horas p.i.). La velocidad de colonización baja inicial se incrementó con el tiempo con un efecto ingreso cada separación final después de 96 horas. Se hizo la misma observación para ratones inmunizados con RrgB y LTK63, pero con un cambio hacia una separación más temprana
15 ~24 horas. No hay diferencia importante en eventos de colonización y/o separación lo cual se puede observar entre los ratones control e inmunizados con RrgB. La incidencia de otitis medio y neumonía es generalmente baja, con un máximo de 10% de incidencia en cada grupo. No existe
20 diferencia importante entre los grupos que puede ser establecida. Se determinaron los conteos de bacteria finales en l nasofaringe hasta el sacrificio de los animales, 9 días después de la infección. Los ratones de los tres grupos mostraron cantidades similares de bacteria
25 en la nasofaringe ($2.8-4.4 \times 10^3$ por lavado). Se observó un

pico de colonización alrededor de 96 horas después de la infección.

Polipéptidos híbridos

5 Los híbridos se hicieron con pares de spr0057, spr0096, spr0565 (opcionalmente en la forma spr0565A o spr0565B), spr2021 y RrgA. Se construyeron, expresaron y purificaron varios apareamientos. Por ejemplo, las figuras 32A-32D incluyen dos geles que muestran (>1mg/ml, >80%
10 puro) spr2021-spr0096 y spr0096-spr2021 purificados, ambos con un peso molecular de ~61kDa. Aunque ambos híbridos podrían ser expresados y purificados en forma soluble, el híbrido spr2021-spr0096 fue mucho más soluble que el híbrido spr0096-spr2021.

15 Las siguientes secuencias híbridas (que tienen la fórmula $\text{NH}_2\text{-A-}\{-\text{X-L-}\}_2\text{-B-COOH}$), han sido preparadas:

20

25

5

10

15

20

25

A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	B	SEC ID
M	spr2021	SEC ID 233	spr0057	LE	His ₆	193
M	spr2021	SEC ID 233	spr0096	LE	His ₆	194
M	spr2021	SEC ID 233	spr0565	SEC ID 235	His ₆	195
M	spr2021	SEC ID 233	spr0565A	SEC ID 235	His ₆	196
M	spr2021	SEC ID 233	spr0565B	SEC ID 235	His ₆	197
MAS	spr2021	SEC ID 233	RrgA	LE	His ₆	198
M	spr0057	SEC ID 233	spr2021	SEC ID 235	His ₆	199
M	spr0057	SEC ID 233	spr0096	LE	His ₆	200
M	spr0057	SEC ID 233	RrgA	LE	His ₆	201
M	spr0057	SEC ID 233	spr0565	SEC ID 235	His ₆	202
M	spr0057	SEC ID 233	spr0565A	SEC ID 235	His ₆	203
M	spr0057	SEC ID 233	spr0565B	SEC ID 235	His ₆	204
M	spr0096	SEC ID 233	spr2021	SEC ID 235	His ₆	205
M	spr0096	SEC ID 233	spr0057	LE	His ₆	206
M	spr0096	SEC ID 233	RrgA	LE	His ₆	207
M	spr0096	SEC ID 233	spr0565	SEC ID 235	His ₆	208
M	spr0096	SEC ID 233	spr0565A	SEC ID 235	His ₆	209
M	spr0096	SEC ID 233	spr0565B	SEC ID 235	His ₆	210
MAS	RrgA	SEC ID 233	spr2021	SEC ID 235	His ₆	211
MAS	RrgA	SEC ID 233	spr0565	SEC ID 235	His ₆	212
MAS	RrgA	SEC ID 233	spr0565A	SEC ID 235	His ₆	213
MAS	RrgA	SEC ID 233	spr0565B	SEC ID 235	His ₆	214
MAS	RrgA	SEC ID 233	spr0057	LE	His ₆	215
MAS	RrgA	SEC ID 233	spr0096	LE	His ₆	216
MAS	spr0565	SEC ID 233	spr0057	SEC ID 235	His ₆	217
MAS	spr0565A	SEC ID 233	spr0057	SEC ID 235	His ₆	218

5

MAS	spr0565B	SEC ID 233	spr0057	LE	His ₆	219
MAS	spr0565	SEC ID 233	spr0096	LE	His ₆	220
MAS	spr0565A	SEC ID 233	spr0096	LE	His ₆	221
MAS	spr0565B	SEC ID 233	spr0096	LE	His ₆	222
MAS	spr0565	SEC ID 233	spr2021	SEC ID 235	His ₆	223
MAS	spr0565A	SEC ID 233	spr2021	SEC ID 235	His ₆	224
MAS	spr0565B	SEC ID 233	spr2021	SEC ID 235	His ₆	225
MAS	spr0565	SEC ID 233	RrgA	LE	His ₆	226
MAS	spr0565A	SEC ID 233	RrgA	LE	His ₆	227
MAS	spr0565B	SEC ID 233	RrgA	LE	His ₆	228

10 Las porciones X₁ y X₂ de estos híbridos pueden ser usadas en híbridos adicionales.

Como se mencionó anteriormente, el polipéptido spr0057 muestra actividad enzimática usando un sustrato 4-nitrofenil-N-acetil-β-D-glucosaminida. Esta actividad
15 enzimática se retuvo en varios polipéptidos híbridos (spr0096-spr0057; spr2021-spr0057; spr0057-spr2021; y spr0057-spr0096).

Una combinación de spr0057 y spr0096 se comparó con un polipéptido híbrido spr0057-spr0096 en pruebas
20 inmunológicas. Como se muestra en la Figuras 28-31, el híbrido mostró igual o mejor eficacia que la combinación. La diferencia más grande se observó en mortalidad después de la inmunización i.p., y subsecuente estimulación i.v., con TIGR4 usando 5.8x10⁶ cm (Figura 31).

25 Se entenderá que la invención ha sido descrita por

REFERENCIAS

- [1] WO02/22168.
- [2] Ogunniyi et al. (2007) Infect Immun. 75(1):350-7.
- [3] WO02/079241
- [4] WO02/34773.
- [5] WO00/06737.
- [6] WO00/06738.
- [7] WO00/58475.
- [8] WO2003/082183.
- [9] Bagnoli et al. (2008) J Bacteriol 190(15):5480-92.
- [10] WO2004/092209.
- [11] Research Disclosure, 453077 (Jan 2002).
- [12] EP-A-0372501.
- [13] EP-A-0378881.
- [14] EP-A-0427347.
- [15] WO93/17712.
- [16] WO94/03208.
- [17] WO98/58668.
- [18] EP-A-0471177.
- [19] WO91/01146.
- [20] Falugi et al. (2001) Eur J Immunol 31 :3816-3824.
- [21] Baraldo et al (2004) Infect Immun 72(8):4884-

7.

- [22] EP-A-0594610.
- [23] Ruan et al. (1990) J Immunol 145:3379-3384.
- [24] WO00/56360.
- 5 [25] Kuo et al. (1995) Infect Immun 63:2706-13.
- [26] Michon et al. (1998) Vaccine. 16:1732-41.
- [27] WO02/091998.
- [28] WO01/72337.
- [29] WO00/61761.
- 10 [30] WO00/33882
- [31] WO2007/071707
- [32] WO99/42130.
- [33] Patente Estadounidense 4,761,283.
- [34] Patente Estadounidense 4,356,170.
- 15 [35] Patente Estadounidense 4,882,317.
- [36] Patente Estadounidense 4,695,624.
- [37] Mol. Immunol, 1985, 22, 907-919
- [38] EP-A-0208375.
- [39] Bethell G.S. et al, J. Biol. Chem., 1979, 254,
- 20 2572-4
- [40] Hears M.T.W., J. Chromatogr., 1981, 218, 509-
- 18
- [41] WO00/10599.
- [42] Gever et al., Med. Microbiol. Immunol, 165 :
- 25 171-288 (1979).

- [43] Patente Estadounidense 4,057,685.
- [44] Patentes Estadounidenses 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.
- [45] Patente Estadounidense 4,459,286.
- 5 [46] Patente Estadounidense 4,965,338.
- [47] Patente Estadounidense 4,663,160.
- [48] WO2007/000343.
- [49] Vaccines, (eds. Plotkin & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0.
- 10 [50] Rappuoli et al. (1991) TIBTECH 9:232-238.
- [51] Kirkham et al. (2006) Infect Immun. 74(1):586-93.
- [52] WO2005/108580.
- [53] Berry et al (1999) Infect Immun 67(2):981-5.
- 15 [54] US-6716432.
- [55] WO90/06951.
- [56] WO99/03884.
- [57] Baba et al. (2002) Infect Immun 70: 107-113.
- [58] US-7217791
- 20 [59] WO2008/061953.
- [60] Cao et al. (2007) Vaccine 25(27):4996-5005.
- [61] WO2005/063283.
- [62] WO2003/104272.
- [63] WO00/37105.
- 25 [64] Adamou et al. (2001) Infect Immun. 69(2):949-

58.

[65] WO98/18930.

[66] WO99/53940.

[67] WO02/22167.

5 [68] WO02/08426.

[69] WO01/12219.

[70] Briles et al. (2000) J Infect Dis 182: 1694-1701.

[71] Talkington et al. (1996) Microb Pathog. 21(1):17-22.

[72] WO00/76540.

[73] Bethe et al. (2001) FEMS Microbiol Lett. 205(1):99-104.

[74] WO01/81380.

15 [75] Brown et al. (2001) Infect Immun 69:6702-6.

[76] Whalan et al. (2005) FEMS Immunol Med Microbiol 43:73-80.

[77] Jomaa et al. (2006) Vaccine. 24(24):5133-9.

[78] Giefing et al. (2008) J Exp Med 205 -117-131.

[79] WO2007/116322.

[80] LeMieux et al. (2006) Infect Immun 74:2453-6.

[81] Nelson et al. (2007) Mol Microbiol 66:329-40.

[82] Patente Estadounidense 5,707,829

25 [83] Current Protocols in Molecular Biology (F. M.

- Ausubel et al. eds., 1987) Supplement 30.
- [84] Hoskins e/ α /. {200\} J.Bacteriol. 183:5709-5717.
- [85] GenBank NC_004512.
- 5 [86] GenBank NC_003440.
- [87] GenBank NC_003028.
- [88] Tettelin et al. (2001) Science 293:498-506.
- [89] WO02/077021.
- [90] Needleman & Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48,
- 10 443-453.
- [91] Rice et al. (2000) Trends Genet 16:276-277.
- [92] Patente Estadounidense 6355271.
- [93] WO00/23105.
- [94] Vaccine Design... (1995) eds. Powell & Newman.
- 15 ISBN: 030644867X. Plenum.
- [95] WO90/14837.
- [96] WO90/14837.
- [97] Podda & Del Giudice (2003) Expert Rev Vaccines
- 2:197-203.
- 20 [98] Podda (2001) Vaccine 19: 2673-2680.
- [99] Vaccine Design: Die Siibiinit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [100] Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and
- 25 Research Protocols (Volume 42 of Methods in Molecular

Medicine series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.

[101] WO2008/043774.

[102] Allison & Byars (1992) Res Immunol 143:519-25.

5 [103] Hariharan et al. (1995) Cancer Res 55:3486-9.

[104] US-2007/014805.

[105] US-2007/0191314.

[106] Suli et al. (2004) Vaccine 22(25-26):3464-9.

[107] WO95/11700.

10 [108] Patente Estadounidense 6,080,725.

[109] WO2005/097181.

[110] WO2006/113373.

[111] Han et al. (2005) Impact of Vitamin E on Immune Function and Infectious Diseases in the Aged at Nutrition, Immune functions and Health EuroConference, Paris, 9-10 June 2005.

[112] US- 6630161.

[113] US 5,057,540.

[114] WO96/33739.

20 [115] EP-A-0109942.

[116] WO96/11711.

[117] WO00/07621.

[118] Ban et al. (1998) Advanced Drug Deliveiy Reviews 32:247-271.

25 [119] Sjolanderet et al. (1998) Advanced Drug

Deliveiy Reviews 32:321-338.

- [120] Niikura et al. (2002) Virology 293:273-280.
- [121] Lenz et al. (2001) J Immunol 166:5346-5355.
- [122] Pinto et al. (2003) J Infect Dis 188:327-338.
- 5 [123] Gerber et al. (2001) J Virol 75:4752-4760.
- [124] WO03/024480.
- [125] WO03/024481.
- [126] Gluck et al. (2002) Vaccine 20:B10-B16.
- [127] EP-A-0689454.
- 10 [128] Johnson et al. (1999) Bioorg Med Chem Lett
9:2273-2278.
- [129] Evans et al. (2003) Expert Rev Vaccines
2:219-229.
- [130] Meraldi et al. (2003) Vaccine 21 :2485-2491.
- 15 [131] Pajak et al (2003) Vaccine 21 :836-842.
- [132] Kandimalla et al. (2003) Ácido nucleicos
Research 31:2393-2400.
- [133] WO02/26757.
- [134] WO99/62923.
- 20 [135] Krieg (2003) Nature Medicine 9:831-835.
- [136] McCluskie et al. (2002) FEMS Immunology and
Medical Microbiology 32:179-185.
- [137] WO98/40100.
- [138] US 6,207,646.
- 25 [139] US 6,239,116.

- [140] US 6,429,199.
- [141] Kandimalla et al. (2003) Biochemical Society Transactions 31 (part 3):654-658.
- [142] Blackwell et al. (2003) J Immunol 170:4061-
5 4068.
- [143] Krieg (2002) Trends Immunol 23:64-65.
- [144] WO01/95935.
- [145] Kandimalla et al. (2003) BBRC 306:948-953.
- [146] Bhagat et al (2003) BBRC 300:853-861.
- 10 [147] WO03/035836.
- [148] WO01/22972.
- [149] Schellack et al (2006) Vaccine 24:5461-72.
- [150] Kamath et al. (2008) Eur J Immunol 38:1247-
56.
- 15 [151] Riedl et al (2008) Vaccine 26:3461-8.
- [152] WO95/17211.
- [153] WO98/42375.
- [154] Beignon et al. (2002) Infect Immun 70:3012-
3019.
- 20 [155] Pizza et al. (2001) Vaccine 19:2534-2541.
- [156] Pizza et al (2000) IntJMed Microbiol 290:455-
461.
- [157] Schariton-Kersten et al. (2000) Infect Immun
68:5306-5313.
- 25 [158] Ryan et al (1999) Infect Immun 67:6270-6280.

- [159] Partidos et al. (1999) Immunol Lett 67:209-216.
- [160] Peppoloni et al. (2003) Expert Rev Vaccines 2:285-293.
- 5 [161] Pine et al. (2002) J Control Release 85:263-270.
- [162] Tebbey et al. (2000) Vaccine 18:2723-34.
- [163] Domenighini et al (1995) MoI Microbiol 15:1165-1 167.
- 10 [164] WO99/40936.
- [165] WO99/44636.
- [166] Singh et al] (2001) J Cont Release 70:267-276.
- [167] WO99/27960.
- 15 [168] US 6,090,406.
- [169] US 5,916,588.
- [170] EP-A-0626169.
- [171] WO99/52549.
- [172] WO01/21207.
- 20 [173] WO01/21152.
- [174] Andrianov et al. (1998) Biomaterials 19: 109-115.
- [175] Payne et al (1998) Adv Drug Delivery Review 31:185-196.
- 25 [176] US 4,680,338.

- [177] US 4,988,815.
- [178] WO92/15582.
- [179] Stanley (2002) Clin Exp Dermatol 27:571-577.
- [180] Wu et al (2004) Antiviral Res. 64(2):79-83.
- 5 [181] Vasilakos et al. (2000) Cell Immunol.
204(1):64-74.
- [182] Patentes Estadounidenses 4689338, 4929624,
5238944, 5266575, 5268376, 5346905, 5352784, 5389640,
5395937, 5482936, 5494916, 5525612, 6083505, 6440992,
10 6627640, 6656938, 6660735, 6660747, 6664260, 6664264,
6664265, 6667312, 6670372, 6677347, 6677348, 6677349,
6683088, 6703402, 6743920, 6800624, 6809203, 6888000 y
6924293.
- [183] Jones (2003) Curr Opin Investig Drugs 4:214-
15 218.
- [184] WO03/011223.
- [185] Johnson et al (1999) Bioorg Med Chem Lett
9:2273-2278.
- [186] Evans et al. (2003) Expert Rev Vaccines
20 2:219-229.
- [187] WO2004/060308.
- [188] WO2004/064759.
- [189] US 6,924,271.
- [190] US2005/0070556.
- 25 [191] US 5,658,731.

- [192] Patente Estadounidense 5,011,828.
- [193] WO2004/87153.
- [194] US 6,605,617.
- [195] WO02/18383.
- 5 [196] WO2004/018455.
- [197] WO03/082272.
- [198] Wong et al. (2003) J Clin Pharmacol
43(7):735-42.
- [199] US2005/0215517.
- 10 [200] Dyakonova et al. (2004) Int Immunopharmacol
4(13): 1615-23.
- [201] FR-2859633.
- [202] Signorelli & Hadden (2003) Int
Immunopharmacol 3(8): 1177-86.
- 15 [203] WO2004/064715.
- [204] De Libero et al, Nature Reviews Immunology,
2005, 5: 485-496
- [205] Patente Estadounidense 5,936,076.
- [206] Old et al, J. Clin. Investig., 113: 1631-1640
- 20 [207] US2005/0192248
- [208] Yang et al, Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43:
3818-3822
- [209] WO2005/102049
- [210] Goff et al, J. Am. Chem., Soc, 2004, 126:
25 13602-13603

- [211] WO03/105769
- [212] Cooper (1995) Pharm Biotechnol 6:559-80.
- [213] WO99/11241.
- [214] WO94/00153.
- 5 [215] WO98/57659.
- [216] Solicitudes de Patente Europea 0835318,
0735898 y 0761231.
- [217] WO2006/110603.
- [218] Zwijnenburg et al (2001) J Infect Dis
10 183:1143-6.
- [219] Donnelly et al. (1997) Annu Rev Immunol
15:617-648.
- [220] Strugnell et al. (1997) Immunol Cell Biol
75(4):364-369.
- 15 [221] Cui (2005) AcIv Genet 54:257-89.
- [222] Robinson & Torres (1997) Seminars in Immunol
9:271-283.
- [223] Brunham et al (2000) J Infect Dis 181 Suppl
3:8538-43.
- 20 [224] Svanholm et al. (2000) Scand J Immunol
51(4):345-53.
- [225] DNA Vaccination - Genetic Vaccination (1998)
eds. Koprowski et al. (ISBN 3540633928).
- [226] Gene Vaccination: Theory and Practice (1998)
25 ed. Raz (ISBN 3540644288).

- [227] Ferreira et al. (2006) J Med Microbiol. 55(Pt 4):375-8.
- [228] Findeis et al, Trends Biotechnol. (1993) 11:202
- 5 [229] Chiou et al. (1994) Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer. ed. Wolff
- [230] Wu et al, J. Biol. Chem. (1988) 263:62\
- [231] Wu et al, J. Biol Chem. (1994) 269: 542
- [232] Zenke et al., Proc. Natl. Acad. Sci (USA)
- 10 (1990) 57:3655
- [233] Wu et al, J. Biol. Chem. (1991) 266:33%
- [234] Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 7:51
- [235] Kimura, Human Gene Therapy (1994) 5:845
- [236] Connelly, Human Gene Therapy (1995) 7:185
- 15 [237] Kaplitt, Nature Genetics (1994) (5:148
- [238] WO 90/07936.
- [239] WO 94/03622.
- [240] WO 93/25698.
- [241] WO 93/25234.
- 20 [242] Patente Estadounidense 5,219,740.
- [243] WO 93/11230.
- [244] WO 93/10218.
- [245] Patente Estadounidense 4,777,127.
- [246] Patente GB No. 2,200,651.
- 25 [247] EP-A-0345242.

- [248] WO 91/02805.
- [249] WO 94/12649.
- [250] WO 93/03769.
- [251] WO 93/19191.
- 5 [252] WO 94/28938.
- [253] WO 95/11984.
- [254] WO 95/00655.
- [255] Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3: 147
- [256] Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264:69S5
- 10 [257] Patente Estadounidense 5,814,482.
- [258] WO 95/07994.
- [259] WO 96/17072.
- [260] WO 95/30763.
- [261] WO 97/42338.
- 15 [262] WO 90/11092.
- [263] Patente Estadounidense 5,580,859
- [264] Patente Estadounidense 5,422,120
- [265] WO 95/13796.
- [266] WO 94/23697.
- 20 [267] WO 91/14445.
- [268] EP-0524968.
- [269] Philip, Mol. Cell Biol. (1994) 74:2411
- [270] Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci (1994)
- 97:11581
- 25 [271] Patente Estadounidense 5,206,152.

- [273] Patente Estadounidense 5,149,655.
- [274] Brandt et al (2006) J Antimicrob Chemother.
58(6): 1291-4. Epub 2006 Oct 26
- [275] Winter et al, (1991) Nature 349:293-99
- 5 [276] US 4,816,567.
- [277] Inbar et al, (1972) Proc. Natl. Acad. Sci
U.S.A. 69:2659-62.
- [278] Ehrlich et al., (1980) Biochem 19:4091-96.
- [279] Huston et al, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci.
10 U.S.A. 85:5897-83.
- [280] Pack et al, (1992) Biochem 31, 1579-84.
- [281] Cumber et al. (1992) J. Immunology 149B, 120-
26.
- [282] Riechmann et al, (1988) Nature 332, 323-27.
- 15 [283] Verhoeyan et al, (1988) Science 239, 1534-36.
- [284] GB 2,276,169.
- [285] Gennaro (2000) Remington: The Science and
Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [286] Methods In Enzymology (S. Colowick and N.
20 Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
- [287] Handbook of Experimental Immunology, Vols. HV
(D.M. Weir and CC. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific
Publications)
- [288] Sambrook et al. (2001) Molecular Cloning: A
25 Laboratory Manual, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory

Press).

[289] Handbook of Superficie and Colloidal Chemistry (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)

[290] Ausubel et al. (eds) (2002) Short protocols
5 in molecular biology, 5th edition (Current Protocols).

[291] Molecular Biology Techniques: An Intensive
Laboratory Course, (Ream et al, eds., 1998, Academic Press)

[292] PCR (Introduction to Biotechniques Series),
2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)

10 [293] Geysen et al (1984) PNAS USA 81:3998-4002.

[294] Carter (1994) Methods Mol Biol 36:207-23.

[295] Jameson, BA et al 1988, CABIOS 4(1): 181 -
186.

[296] Raddrizzani & Hammer (2000) Brief Bioinform
15 1(2): 179-89.

[297] Bublil et al. (2007) Proteínas 68(1):294-304.

[298] De Lalla et al (1999) J. Immunol. 163:1725-
29.

[299] Kwok et al. (2001) Trends Immunol 22:583-88.

20 [300] Brusic et al (1998) Bioinformatics 14(2):121-
30

[301] Meister et al (1995) Vaccine 13(6):581-91.

[302] Roberts et al. (1996) AIDS Res Hum
Retroviruses 12(7):593-610.

25 [303] Maksyutov & Zagrebelnaya (1993) Comput Appl

Biosci 9(3):291-7.

[304] Feller & de la Cruz (1991) Nature
349(6311):720-1.

[305] Hopp (1993) Peptide Research 6:183-190.

5 [306] Welling et al. (1985) FEBS Lett. 188:215-218.

[307] Davenport et al. (1995) Immunogenetics
42:392-297.

[308] Tsumi & Takahashi (2007) J Pharmacol Sci.
105(4):299-316.

10 [309] Tong et al. (2007) Brief Bioinform. 8(2):96-
108.

[310] Schirle et al (2001) J Immunol Methods.
257(1-2): 1-16.

[311] Chen et al. (2007) Amino Acids 33(3):423-8.

15 [312] Current Protocols in Molecular Biology (F.M.
Ausubel et al, eds., 1987) Supplement 30

[313] Smith & Waterman (1981) Adv. Appl Math. 2:
482-489.

20 [314] King et al. (2006) Mol Microbiol 59(3):961-
74.

[315] Zysk et al. (2000) Infect Immun 68:3740-3.

[316] Wellmer et al. (2002) Infect Immun 70:6504-8.

[317] Gosink et al. (2000) Infect Immun
68(10):5690-5.

25 [318] Wizemann et al. (2001) Infect Immun 69:1593-

8.

[319] Moscoso et al. (2005) Appl Environ Microbiol
71:8706-13.

[320] Kharat & Tomasz (2003) Infect Immun 71:2758-
5 65.

[321] Chen et al. (2005) FEMS Microbiol Lett.
253(1):151-4.

[322] Bumbaca et al. (2007) Proteínas. 66(3):547-
58.

[323] Monteixoso et al. (2005) Biochem J. 391 :41-
10 9.

[324] Moscoso et al (2005) J Bacteriology 187:6238-
41.

[325] Ogunniyi et al. (2001) Infect Immun 69:5997-
15 6003.

[326] Ng et al. (2005) J Bacteriol. 187(21):7444-
59.

[327] Mills et al. (2001) J Bacteriol. 189:4544-6.

[328] WO2008/079732.

20

Se hace constar que con relación a esta fecha, el
mejor método conocido por la solicitante para llevar a la
práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
25 presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno spr1739; (11) antígeno spr1098; (12) antígeno spr0286; (13) antígeno spr1433; y/o (14) antígeno spr1707.

15

2. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos, tres o cuatro antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021, en donde: el antígeno spr0057 es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 80% o más identidad a la SEC ID NO: 1; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 10 aminoácidos consecutivos, que comprenden un epítipo, de la SEC ID NO: 1; el antígeno spr0096 en un polipéptido que comprende una

20

25

secuencia de aminoácido: (a) que tiene 80% o más identidad a la SEC ID NO: 12; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 10 aminoácidos consecutivos, que comprende un epítipo, de la SEC ID NO: 12; el antígeno spr0565 en un polipéptido
5 que comprende una secuencia de aminoácido: (a) que tiene 80% o más identidad a la SEC ID NO: 3; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 10 aminoácidos consecutivos, que comprenden un epítipo, de la SEC ID NO: 3; y el antígeno spr2021 es un polipéptido que comprende una secuencia de
10 aminoácido: (a) que tiene 80% o más identidad a la SEC ID NO: 11; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 10 aminoácidos consecutivos, que comprende un epítipo, de la SEC ID NO: 11.

3. Composición de conformidad con la reivindicación
15 2, caracterizada porque además comprende un antígeno RrgA y/o RrgB pilus de *S. pneumoniae*.

4. Composición de conformidad con la reivindicación 2 o reivindicación 3, caracterizada porque además comprende a antígeno Pmp *S. pneumoniae*.

20 5. Composición de conformidad con la reivindicación 2 o reivindicación 3 o reivindicación 4, caracterizada porque además comprende uno o más conjugados de un sacárido capsular neumocócico y una proteína portadora, en donde (i) el sacárido capsular es de uno o más de los siguientes serotipos
25 neumocócicos: 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F; y

(ii) la proteína portadora es una toxina o toxoide bacteriana, o es proteína D a partir de *H. influenzae*.

6. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de: (a) uno o más antígeno(s) seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno spr1739; (11) antígeno spr1098; (12) antígeno spr0286; (13) antígeno spr1433; y/o (14) antígeno spr1707; y (b) uno o más conjugados de un sacárido capsular neumocócico y una proteína portadora.

7. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de: (a) uno o más antígeno(s) seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno spr1739; (11) antígeno spr1098; (12) antígeno spr0286; (13) antígeno spr1433; y/o (14) antígeno spr1707; y (b) uno o más antígeno(s) seleccionados del grupo que consiste de: toxoide de la difteria; toxoide del tétanos; antígeno superficie del virus de la hepatitis B; antígeno virus de la polio inactivado; uno o más antígenos pertussis acelulares; un conjugado del antígeno de sacárido capsular a

partir de *H. influenzae* tipo B; un conjugado del antígeno de sacárido capsular a partir de serogrupo C de *N. meningitidis*; un conjugado del antígeno de sacárido capsular a partir de serogrupo Y de *N. meningitidis*; un conjugado del antígeno de sacárido capsular a partir de serogrupo W135 de *N. meningitidis*; y un conjugado del antígeno de sacárido capsular a partir de serogrupo A de *N. meningitidis*.

8. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0565; (3) antígeno spr0286; (4) antígeno spr1098; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; y/o (7) antígeno spr1418.

9. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr2021; (2) antígeno spr1431; (3) antígeno spr1739; y/o (4) antígeno spr0867.

10. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0565; (3) antígeno spr2021; (4) antígeno spr1098; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418;

(8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno spr1739; y/o (11) antígeno spr0286.

11. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la
5 combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0096; (2) antígeno spr1433; y/o (3) antígeno spr1707.

12. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la
10 combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr1098; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0286; (9) antígeno spr1433; y/o (10) antígeno
15 spr1707.

13. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de antígenos *S. pneumoniae*, la combinación comprende dos o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno spr2021; (2) antígeno
20 spr0096; (3) antígeno spr1739; (4) antígeno spr0867; (5) antígeno spr1431; (6) antígeno spr1433; y/o (7) antígeno spr1707.

14. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende una combinación de: (a) uno o más antígeno(s)
25 seleccionados del grupo que consiste de: (1) antígeno

spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno spr1739; (11) antígeno spr1098; (12) 5 antígeno spr0286; (13) antígeno spr1433; y/o (14) antígeno spr1707; y (b) un agente protector de temperatura.

15. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende dos o más diferentes exoglicosidasas neumocócicas.

16. Composición inmunogénica caracterizada porque 10 comprende al menos una exoglicosidasa neumocócica y al menos una peptidoglican hidrolasa neumocócica.

17. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende dos o más diferentes peptidoglican hidrolasas neumocócicas.

15 18. Composición inmunogénica caracterizada porque comprende el polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 hasta 25.

19. Polipéptido de fórmula $\text{NH}_2\text{-A-}\{-\text{X-L-}\}_n\text{B-COOH}$, caracterizado porque:

20 X es una secuencia de aminoácido de un antígeno neumocócico, seleccionado del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno RrgA; y (6) antígeno RrgB;

L es un secuencia de aminoácido enlazadora 25 opcional;

A es una secuencia de aminoácido N-terminal opcional;

B es una secuencia de aminoácido C-terminal opcional; y n es un número entero de 2 o más.

5 20. Polipéptido de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque X es una secuencia de aminoácido de un antígeno neumocócico, seleccionado del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; y (5) antígeno
10 RrgA.

 21. Polipéptido de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque X es una secuencia de aminoácido de un antígeno neumocócico, seleccionado del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096;
15 (3) antígeno spr0565; y (4) antígeno spr2021.

 22. Polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 hasta 20, caracterizado porque n es 2.

 23. Polipéptido de conformidad con cualquiera de
20 las reivindicaciones 18 hasta 21, caracterizado porque al menos una secuencia L comprende Gly_x, en donde x = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

 24. Polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 hasta 22, caracterizado porque
25 comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo

que consiste de SEC ID NOs: 193 hasta 228.

25. Polipéptido caracterizado porque tiene 75% o más identidad de secuencia a una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 193 hasta 5 228.

26. Ácido nucleico caracterizado porque codifica el polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 hasta 24.

27. Neumococo caracterizado porque tiene uno o más 10 de los siguientes polipéptidos que han sido desactivados: (1) spr0057; (2) spr0286; (3) spr0565; (4) spr1098; (5) spr1345; (6) spr1416; (7) spr1418; (8) spr0867; (9) spr1431; (10) spr1739; (11) spr2021; (12) spr0096; (13) spr1433; y/o (14) spr1707.

15 28. Método para originar una respuesta inmunológica en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 18.

20 29. Al menos dos antígenos caracterizados porque se seleccionan del grupo que consiste de (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0096; (3) un antígeno spr0565; (4) un antígeno spr2021; (5) un antígeno spr1345; (6) un antígeno spr1416; (7) un antígeno spr1418; (8) un antígeno 25 spr0867; (9) un antígeno spr1431; (10) un antígeno spr1739;

(11) antígeno spr1098; (12) un antígeno spr0286; (13) un antígeno spr1433; y (14) un antígeno spr1707, para uso combinado en el orden de una respuesta inmunológica en un mamífero.

5 30. Uso de al menos dos antígenos seleccionados del grupo que consiste de (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno
10 spr1739; (11) antígeno spr1098; (12) antígeno spr0286; (13) antígeno spr1433; y (14) antígeno spr1707, en la elaboración de un medicamento para originar una respuesta inmunológica en un mamífero.

 31. Antígeno caracterizado porque es seleccionado
15 del grupo que consiste de: (1) antígeno spr0057; (2) antígeno spr0096; (3) antígeno spr0565; (4) antígeno spr2021; (5) antígeno spr1345; (6) antígeno spr1416; (7) antígeno spr1418; (8) antígeno spr0867; (9) antígeno spr1431; (10) antígeno spr1739; (11) antígeno spr1098; (12) antígeno spr286; (13)
20 antígeno spr1433; y (14) antígeno spr1707, para uso en originar una respuesta inmunológica en un mamífero para protegerlo de una infección neumocócica.

LISTADO DE SECUENCIA

SEC ID NO: 1

MKHEKQQRFSIRKYAVGAASVLIGFAFQAQTVAAAGVTPPTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTETPKAELQPEAPKT
 VETETPATDKVASLPKTEEPQEEVSSTPSKAEVVTPTSAKETANKKEEEASPKKEEKEVDSKESNTDKTDKDK
 PAKKDEAKAEADKPETETGKERAATVNEKLAKKKIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNDGLRFM
 LDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYNDPNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKEL
 GIQNPNSYFYGKKSARTVDLDNEQAVAFKALIDKYAAYFAKKTIFNIGLDEYANDATDAKQWSVLQADKYYPNEG
 YPVKGYEKFIAYANDLARIVKSHGLKPMFNDGIYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQIL
 NTNDAWCYVLGRNADGGWYNLDQGLNGIKNTPITSVPKTEGADIPiIGGMVAAWADTPSARYSPSHLFKLMRHFAN
 ANAEYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESVAAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQQDITIDQAIKLAQETVNNLTLTPEA
 QKEEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLDQALKRIVDKASELGYSVDVHLLGNDGLRFLNDMTITANGKTYASDD
 VKKAIIEGKAYDDPNGTALTQAEVTELEIYAKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMM
 DLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFGTDEYANDATSAQGWYLLKQYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPM
 AFNDGFYYEDKDDVQFDKDVLSYWSKGGWGYNLASPLASKGYKFLNTNGDWYVIGNHKQDEAYPLSKAVENS
 KVPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIWADRPSAEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYS
 KESLEALDAKALNLYNLRNKQAEELDTLVANLKAALQGLKPAATHSGSLDENEVAANVETREPELITRTEEPFEVI
 KKENPNLPAGQENIITAGVKERTHYISVLTENGKTTETVLDQSVTKEVINQVVEVGSPTVHKGDESGLAPTTEVKP
 RLDIQQEEIPFTTVTRENPLLLKGGTKQVITKGVNGHRSNFYSVSTADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMVTH
 VGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPSTAPAEESKALPQDPAPVVTEKKLPETGTHDSAEVLVAGLMSTLAAYGLTKR
 KED

SEC ID NO: 2

MILQYVYWSVYMQTKTKKLIVSLSSVLVSGFLLNHYMTVGAEEETTNTIQSSQKEVQYQQRDTKNLVENGDFGQTED
 GSSPWTGSKAQGWSAWVDQKNSSADASTRVEAKDGAITISSPEKLRAAVHRMVPiEAKKKYKLRFKIKTDNKVGIA
 KVRiIEESGKDKRLWNSATTSGTKDQWQTIADYSPTLDVQKIKLELFYETGTGTVSFKDIELVEVADQSEDSQTDK
 QLEEKIDLPiGKKHVSADYTYKVENPDVASVKNIGILEPLKEGTTNVIUSKDGKEVKKIPLKILASVKDTYTDRLD
 DUNGIIAGNQYYSKNEQMAKLNQELEGGKVDLSISSISSQADRIYLWEKFSNYKTSANLTATYRKLEEMAKQVTNPS
 SRYQQDETIVRTVRDSMEWMHKHVNSEKSIIVGNWWDYEIGTPRAINNTLSLMKEYFSDEEIKKYTDVIEKFVPDPE
 HFRKTTDNPFKALGGNLVDMGRVKVIAGLLRKDDQEISSSTIRSIEQVFKLVDQEGGFYQDGSYIDHTNVAYTGAYGN
 VLIDGLSOLLPIQKTKNPIDKDKMQTMYHWIDKSFAPLLVNGELMDMSRGRSISRANSEGHVAAVEVLRGHRIAD
 MSEGETKQRLQSLVKTIVQSDSYDVFKNLKYKDISLMQSLSDAGVASVPRTSYLSAFNKMDKTAMNAEKGFGF
 GLSLFSSRTLNEYHMKNENKRGWYTSDDGMFYLYNGDLSHYSDGYWPTVNPYKMPGTTETDAKRAQSDTGKVLPSAFV
 GTSKLDDANATAMDFTNWNQTLTAHKSWMFLKDKIAFLGSIQNTSTDTAATTIDQRLLESSNPYKVYVNDKEASL
 TEQEKDYPETQSVFLESSDSKKNIGYFFFKSSISMSKALQKGAWKDINEGQSDKEVENEFLTISQAHKQNGDSYGY
 MLIPNVDRATFNQMIKELESSLIENNETLQSVYDAKQGVGIVKYDDSVSTISNQFQVLKRGVYTIRKEGDEYKIAIY
 YNPETQESAPDQEVFKLEQAAQPVQNSKEKEKSEEEKNHSQKNLPAQTGEGQSLASLGFLLLGAFYLFRRGKNN

SEC ID NO: 3

MKGKHWNRRKRVYSIRKFAVGACSVMIQTCAVLLGGNIAGESVYVYADETLITHTAEPKKEEKMIVEEKADKALETKNV
 VERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPRIESQASSQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIENRKVDF
 NQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRL
 TFDGVYMDSSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLYKDGRENVIAVHAVNKPSSRWYSGSGIYRDTLVQVTDKVB
 VEKNGTTILTPKLEEQQHGKVETHVTSKIINTDDKDHVLAIEYQIVERGGHVAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILE
 VERKLTWTLVNDKALYELITRVYRDGQLVDAKDLFGYRYHWTNPEGFSLNGERIKFHGVSLHDHAGALGAEENY
 KAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHPARKGEKWS
 DFDLRTMVERGKNNPAIFMWISIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVIKDVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADE
 LDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKULIYGSETSSATRTRGSYYRPERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVWGKTATASW
 TFDNRNAGYAGQFIWGTGTDYIGEPTPWHNQNTPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFLYQSSQWVSVKKPMVHLLPHWNU
 ENKELASKVADSEKIPVRAYSNAASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSQDGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAI
 ARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIAADGKDLTYIYYEIVDSQGNVVPTANNLVRFQLHGQGLVGVNDG
 EQASRERYKAQADGSGWIRKAFNGKGVAVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGEVTPKVQTI
 IGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAPRPTWLSLVDSKPGIVTVKGMADGREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTNLNSV
 DKSVSYYLTDGVSQYEVQKWEIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPVVPTVTVGGEAVTG
 LTSRQPMQYRTL SYGAQLPEVTASAENADVTLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIGFLEEAPKIAHLSLQVE
 KADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSSTGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKQVELTIQAN
 TEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVVEYDKGFPKTHKVWQAIPEKELDSYQIFEVLGKVEGIDLEARAKVSV
 EGIVSVVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTLKHVRVSAQ
 TEQGANISDQWTSSELPLAFASDSNPSPVSNVNDKLISYNNQANRWTNWNRNPEASVGVLFQDGSGLSKRSVDN
 LSVGFHEDHGVGAPKSYVIEYVVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDANWKPVTNLKAPAQLKAGEMNHFSFDKQVET
 YAIRIMVKADPNKRGTSITEVQIFAKQVAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESDVQKVPVATVANKVSNGLA
 TVVPSVREGEPRVIAKAENGDLGEYRLHFTKDKNLLSHKPVAAVKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKDGKETK
 DLTVEWEEVPAENLTAKAGQFTVRGRVLGSNLVAEVTVRVTDKLGTELSDPNPYDENSQAFASATNDIDKNSHDRVD
 YLNDGDHSENRRUTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVAQAKLHFFADSGTDAPSGLVLERYVGPGEVPTY
 YSNYQAYESGHFPNNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFAVKAKVMWRMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELQPE

STQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSGEDSLPVLVRLVSESQKQVKEYRIQLTK
EKPVSQVQEDLPKLEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTVINPDGSKEEKLREVVEVPTDRIV
LVGTPVAQEAQKPVSEKADTKPIDSSADQTNKAQLPNTGSAASQAAVAAGLALLGLSAGLVVTKGKKED

SEC ID NO: 4

MSQKNNKKKNKRKNLLTNILAGFLILLSLALIFNTQIRNIFIVWNTNKYQVSQVSKEKLEENQDTEGNFDFDSVKAI
SSEAVLTSQWDAQKLPVIGGIAIPELEMNLPIFKGLDNVNLFYGAGTMKREQVMGEGNYSLASHHIFGVDNANKMLF
SPLDNKNGMKIYLTDKNKVYTYEIREVKRVTPDRVDEVDDRDGVNEITLVTCEDLAATERIIVKGDLKETKDYSQT
SDEILTAQNPYKQFY

SEC ID NO: 5

MVPKTATSTETKTITRIHYVDKVTNQNVEDVVPVTLSTRKTENKVTGVVTYGEWTTGNWDEVISGKIDKYKDPD
IPTVESQEVTSDDSDKEITVRYDRLSTPEKPIPQNPHEPSPVTPNPPELPNQETPTPKPTPEPGTPKTETPVNPD
EVPTYETGKREELPNTGTEANATLASAGIMTLAAGLGLGFFKKKEDEK

SEC ID NO: 6

MEKDMNLKREQEFVSQYHFDARNFEWENENGAPETKVDVNFQALLQHDQENQVTSILIVILSFMIVFDKVFISGTISQV
NHIDGRIVNEPNELNQEVEVETLARPCLNMLNRLTYEVTEIALDLPGINLEF

SEC ID NO: 7

MKKNSLYIISLFFACVLFVYATATNFQNSTSARQVKETETNTVTNPIDIRYNSDKYFISGFASEVSVVLTGANR
LSLASEMQUESTRKFKVTADLTAGVGTIEVPLSIEDLPNGLTAVATPQKITVKIGKKAQKDKVKIVPEIDPSQIDSR
VQIENVMVSDKEVSITSDQETLDRIDKIIAVLPTSERITGNSGVSPLQAIIDRNGVVLPVAVITPFDTIMKVTTKPA
PSSSTSNSSTSSSSETSSSTKATSSKTN

SEC ID NO: 8

MNLGEFWYNKINKNRGRRLMKKVRIFLALLFFLASPEGAMASDGTWQGGKQYLKEDGSQAANEWVFDTHYQSWFYIK
ADANYAENEWLKQGDYFYLYKSGGYMAKSEWVEDKGAFFYLDQDGKMKRNAWVGTSYVGATGAKVIEDWVYDSQYDA
WFIKADGGHAEKEWLQIKGKYFYKSGGYLLTSQWINQAYVNASGAKVQGGULFDKQYQSWFYIKENGNYADKEWI
FENGHYLYLKSGGYMAANEWIWDKESWYLYKFDGKIAEKEWVYDSSQAWYFYKSGGYMAANEWIWDKESWYLYKFD
GKMAEKEWVYDSSQAWYFYKSGGYMTANEWIWDKESWYLYKSDGKIAEKEWVYDSSQAWYFYKSGGYMTANEWI
DKESWYLYKSDGKMAEKEWVYDSSQAWYFYKSGGYMAKNETVDGYQLGSDGKWLGGKATNKNAAYYQVVPVTANVY
DSDGEKLSYISQGSVVWLDKDRKSDDKRLAITISGLSGYMKTEDLQALDASKDFIPYYESDGHFRFYHYVAQNASIPV
ASHLSDMEVGKYYASDGLHFDGFKLENPFLFKDLTEATNYSAEELDKVFSLLNINNSLLENKGAFTKEAEEHYHIN
ALYLLAHSALSNWGRSKIAKDKNNFFGITAYDTPYLSAKTFDDVDKGILGATKWIKENYIDRGRTFLGNKASGMN
VEYASDPYWGEEKIASVMMKINEKLGGKD

SEC ID NO: 9

MSVTFFIGEERLKIKIGLASICLLGLATSHVAANETEVAKTSQDTTASSSSSEQNQSSNKTQTSAEVQTNAAAYWDG
DYVVKDDGSKAQSEWIFDNYKAWFYINSDDGRYSQNEWHGNYLYKSGGYMAQNEWIYDSNYKSWFYLYKSDGAYAHQ
WQLIGNKWWYFKKGYMAKSQWQGSYFLNGQGAMIQNEWLYDPAYSAYFYLYKSDGTYANQEWQKVGKGYFYFKWGY
MARNEWQGNYYLTGSGAMATDEVIMDGARYIFAASGELKEKKDLNVGWVHRDQKRYFFNNREEQVGEHAKKIIDIS
EHNGRINDWKKVIDENKVDGVIIVRLGYSGKEDKELAHNIKELNRLGIPYGVYLYTYAENETDAENDAKQTIELIKKY
NMNLSYPIYYDVENWEYVUNKSKRAPSDTDTWVKIINKYMDTMKQAGYQNVVYYSYRSLQTRLKHDPILKHVNWVAA
YTNALEWENPYYSGEKGWQYTSSEYMKGIQGRVDVSVWY

SEC ID NO: 10

MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLV
VDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGGVNNVPARMQYEKIT
AHSMEQLKVFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQTIVNFQIYYTVSVDAVKNPGDVFDVTYVTEDLKQRGISAE
RPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDEVEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGGDPSSGARVVTGKVD
MVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSLRDNVVFATFNSTDYVETKVTAIRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYD
HQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWRTVYEKTDLPVVRKRTISIWGTTLYP
QVEDKVEN

SEC ID NO: 11

MKKKILASLLSTVMVSQVAVLTTAHAETDDKIAAQDNKISNLTAAQQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAE
RLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQLEKQARSQNTGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQQ
KADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLEQKAAAEAEARAA
AVAEAAAYKEKRASQQSVALASANTNLTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWG
NGAQWATSAAAAGFRGTSTPQVGAIACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPNTTSEGF
VTYIYAD

SEC ID NO: 12

MKSITKKIKATLAGVAALFAVFAPSFVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVI
DGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETVSAPVAETPVVSETVVSTVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYTATNGRYIGRYGSW
TAAKNFWLNNGWY

SEC ID NO: 13

MTYLDAFKSGTLVLPSSALLLHFKELFPSSDDFLVWQFFYLQNTTGLEEMSPSQIAERIGKEISDVNQSSISNLTERGL
LQYRTIELNGEIELLFDASLALERLDDLFGAVHSSSDQLTSQNLKDLVETFAQELGRLLTPFEIEDLTKTLKEDGT
SADLIKEALREAVLNGKPNWKYIQAILRNWRHEGKISVAQIEAKRAEREASNPQLTQVSADFRNAMDLWKD

SEC ID NO: 14

MKKNRVFATAGLVLLAAGVLAACSSSKSSDSSAPKAYGYVYTADPETLDYLISRKNSTTVVTSNGIDGLFTNDNYGN
LAPAVAEDEVSXDGLTYTYKIRKGVKWTSDGEEYAEVTAKDFVNGLKHAADKKSEAMYLAEANSVKGLADYLSGTS
TDFSTVGKAVDDYTLQYTLNQPEPFWNSKLTYSIFWPLNEEFETSKGSDFAKPTDPTSLLYNGPFLKGLTAKSSV
EFVKNEQYWDKENVHLDITINLAYYDGSDDQESLERNFTSGAYSARLYPTSSNYSKVAEEYKDNIIYTTQSGSGIAGLG
VNIDRQSYNYTSKTTDSEKVATKKALLNKDFRQALNFALDRSAYSQAQINGKDGAALAVRNLFVKPDPVSAAGEKTFGD
LVAAQLPAYGDEWKGVNLAGDQDGLFNADKAKAEFAKAKKALEADGVQFPIHLDPVPDQASKNYISRIQSFQSVET
VLGVENVVVDIQMTSDEFLNITYYANASSEDWVDSGGVSWGPDYQDPSTYLDILKTTSETTKTYLGFDNPNPS
VVQVGLKEYDKLVDEAAKETSDLNVRYEKYAAAQAWLTDSLLFIPAMASSGAAPVLSRIVPFTGASAQGTGSKGSDVY
FKYLKLQDKAVTKEEYKAREKWLKEAESNEKAQKELASHVK

SEC ID NO: 15

MFASKSERKVHYSIRKFSIGVASVAVASLVMGSVVHATENEGSTQAATSSNMAKTEHRKAAKQVVDEYIEKMLREIQ
LDRRKHTQNALNIKLSAIKTKYLRELVLEEKSKDELPEIKAKLDAAFEKFKKDTLKPGEKVAEAKKKVEEAKKK
AEDQKEEDRRNYPTNTYKTLLEIAEFQVKKVKEAELELVKEEAKESRNEGTEKQAKEKVESKKAETRLNIKTDRK
KAEAAKRAKADAKLKEANVATSDQGGPKGRAGRVPGLATPDKKENDAKSSDSSVGEETLPSSSLKSGKKVAEAEK
KVEEAEKKAQDQKEEDRRNYPTNTYKTLDEIAESDVKKVKEAELELVKEEAKESRNEGTEKQAKEKVESKKAETRL
ENIKTDRKKAEEAAKRAAEEDKVEKPAEQPAPATQPEKPAKPEKPAEQPKAEKTDQQAEEEDYARRSEEEYN
RLTQQPPKTEKPAQPPSTPKTGWKQENGWYFYNTDGSMTGWLQNNGSWYYLNANGAMATGWLQNNGSWYYLNANG
SMATGWLQNNGSWYYLNANGAMATGWLQYNGSWYYLNSNGAMATGWLQYNGSWYYLNANGDMATGWLQNNGSWYYLN
ANGDMATGWLQYNGSWYYLNANGDMATGWLQYNGSWYYLNSNGAMATGWLQYNGSWYYLNANGDMATGWLQNNGSWYYLN
NANGEWVN

SEC ID NO: 16

MIPVVIEQTSRGERSYDIYSRLLKDRIMLTGPVEDNMANSVIAQLFLDAQDSTKDIYLVNTPGGSVSAGLAIVD
TMNFIKADVQTIVMGMAASMGTVIASSGAKGRFMLPNAEYMIHQPMGGTGGGTQQTDMAIAAEHLLKTRNTLEKIL
AENSQSMKQVHADAERDNWMSAQETLEYGFIDEIMANNSLN

SEC ID NO: 17

MEINVSRLRTDLPQVGVPYRQVHAHSTGNPHSTVQNEADYHWRKDPELGFFSHIVGNGCIMQVGPVNDGAWDVGGG
WNAETYAARELIESHSTKEEFMTDYRLYIELLRNLADEAGLPKTLDTGSLAGIKTHEYCTNNQPNHSDHVDYPYPL
AKWGISREQFKHDIENGLTIETGWQKNDTGYWYVHSDGSPKDKFEKINGTWYFFDSSGYMLADRWKHTDGNWYWF
DNSGEMATGWKKIADKWYFNEEGAMKTGWVKYKDTWYLLDAKEGAMVSNAFIQSADGTGWYLLKPDGTLADRPEFT
VEPDGLITVK

SEC ID NO: 18

MQLEISNRKRVMKINKKYLVSAAALILSVCSYELGLYQARTVKENNRVSYIDGKQATQKTENLTPDEVSKREGIN
AEQIVIKITDQGYVTSHGDHYHYNGKVPYDAIFSEELMKDPNYKLKDEDIVNEVKGGYVYKVDGKYVYVYKDAAH
ADNVRTKEEINRQKQEHSHREGGTPRNDGAVALARSDGRYTTDDGYIFNASDIEDTGDAYIVPHGDHYHYIPKNE
LSASELAAAEAFLSGRGNLSNSRTYRRQNSDNTSRTNWVPSVSNP GTTNTNTSNNSTNSQASQSNIDSLLKQLYK
LPLSQRHVESDGLVFDPAQITSRTARGVAVPHGDHYHFIPYSQMSLEERIARIIPLYRSNHVVPDSRPEQSPQP
TPEPSPGPQAPNLKIDSNSLSVQLVRKVGEYVFEKGISRYVFAKDLPSETVKNLESKLSKQESVSHLTAKKE
NVAPRDQEFYDKAYNLLTEAHKALFENKGRNSDFQALDKLLERLNDESTNKEKLVDDLLAFLAPITHPERLGKPNQ
IEYTEDEVRIAQLADKYTTSDGYIFDEHDIISDEGDAYVTPHMGHSHWIGKDSLSDEKVAQAAYTKEKGILPPSPD
ADVKANPTGDSAAAIYNRVKGEKRIPLVRLPYMVEHTVEVKNGNLIIPHDKHYHNIKFAWFDHTYKAPNGYTLEDL
FATIKYVVEHPDERPHSNDGWGNASEHVLGKKDHSEDPKNFKADEEPEETPAEPEVPQVETEKVEAQLKEAEVLL
AKYTDSSSKANATETLAGLRNNTLQIMDNNSIMAEAEKLLALLKGSNPSSVSKEKIN

SEC ID NO: 19

MKINKKYLVSVAVLALSVCYELGRYQAGQDKKESNRVAYIDGQAGQKAENLTPDEVSKREGINAEQIVIKITDQ
GYVTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSIVNEIKGGYVYKVDGKYVYVYKDAAHADNIRTKEEIK
RQKQERSHNHNSRADNAVAAAARQGRYTTDDGYIFNASDIEDTGDAYIVPHGDHYHYIPKNELASASELAAAEAYWN

GKQGSRPSSSSSYNANPAQPRLESENHNLTVPTTYHQNGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITSRTAR
 GVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIPLRYSNHVVPDSRPEEPSQPTPEPSPSPQAPAPSNPIDGKLVEAVR
 KVGDDGYVFEENGVSRYIPAKDLAETAAGIDSKLAKQESLSHLGTTKTDLPSSDREFYNKAYDLLARIHQDILLDNK
 GRQVDFEALDNLLERLKDVSSDKVCLVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIQAVALAGKYTAEDGYIFDPR
 DITSDEGDAYVTPHMTSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAXEKGLTPPSTDHQSNGTEAKGAEAIYNRVKAAKKVPLD
 RMPYNLQYTVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPKGYTLEDLLATVKYVVEHPNERPHSDNGFGNASDHV
 QRNKNQADTNQTEKPSEKPKQTEKPEETPREKPKQSEKPEKPTPEEPESEEPQVETEKVEEKLREAE DL
 LGKIQDPIIKSNAKETLTGLKNNLLFGTQDNTIMAEAEKLLALLKESK

SEC ID NO: 20

MKINKKYLGSVAVLALSVCYELGRHQAGQVKESNRVSYIDGQAGQKAENLTPDEVSKREGINAEQIVIKITDQ
 GYVTSBGDHYHYNGKVPYDAIISEELLMKDPNYQLKDDIVNEIKGGYVIVKVDGKYYVYLKDAHADNVRTKEEIK
 RQKQERSHNHNSRADNAVAAAQAGRYTTDDGYIFNASDIETDGDAYIVPHGDHYHYIPKSDLSASELAAQAYWN
 GKQGSRPSSSSSHNANPAQPRLESENHNLTVPTTYHQNGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITSRTAN
 GVAVPHGDHYHFIPYSQLSPLEEKLARIIPLRYSNHVVPDSRPEEPSQPTPEPSPSPQAPAPNPQAPAPSNPIDEKL
 VKEAVRKVGDDGYVFEENGVPRIYIPAKDLAETAAGIDSKLAKQESLSHLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDLLARIHQ
 DILLDNKGRQVDFEALDNLLERLKDVSSDKVCLVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIQAVALAGKYTTEDG
 YIFDPRDITSDEGDAYVTPHMTSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAXEKGLTPPSTDHQSNGTEAKGAEAIYNRVKAA
 KKVPLDRMPYNLQYTVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPKGYTLEDLLATVKYVVEHPNERPHSDNGFG
 NASDHVQRNKNQADTNQTEKPNEEKPKQTEKPEEDKEHDEVSEPTHPESDEKENHVGLNPSADNLYKPSTDTEETEE
 EAEDTTDEAEIPQVEHSVINAKIAEAEALLEKVTDSSIRQNAVETLTGLKSSLLLGTKDNTTISAEVDSLLALLKES
 QPTPIQ

SEC ID NO: 21

MKFSKKYIAAGSAVIVSLSLCAYALNQHRSQENKDNRRVSYVDGSSQKSENLPDQVSQKEGIAEQIVIKITDQ
 GYVTSBGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDDIVNEIKGGYVIVKVDGKYYVYLKDAHADNVRTKEEIK
 RQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIDIETDGNAYIVPHGGHYHYIPKSDLSASELAAKAHLA
 KNMQPSQLSYSSASTADNNTQSVAKGSTSKPANKSENLSLLKELYDPSAQRYSSESGLVFDPAKIIISRTPNGVAIP
 HGDHYHFIPYSKLSALEEKIARRVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFNPKDIV
 EETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGISHEKHEEDGYGFDANRIIAEDES GFIMSHG
 NHHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLSSHEQDYPGNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVV
 NKEKNAIIPHGDHHHADPIDEHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGNKVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNF TL
 ANGQKRVSFSFPPELEKKLGINMLVKLITPDGKVLKVSQKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGTFKYTIASKDYPEV
 SYDGTFTVPTSLAYKMASQTFYPPFHAGDTYLRVNPQFADVPKGTDALVRVDFEFHGNAYLENNYKVEIKLPIPKLN
 QGTTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVEVPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKLDEKVEEPTSEKVEKEK
 LSETGNSTSNSTLEEVPVTPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMGTIELYLPSEGEVIKKNMADFTGEAPQNGENK
 PSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPKPENSTDNGLNPEGNVGS DPM LPALEEAPAVDPVQEKLEKF
 TASYGLGLDSVIFNMGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA

SEC ID NO: 22

MFKKDRFSIRKIKGVVGSVFLGSLMAPSVVDAATYHYVNKEIISQEAQDLIQTKGPDRENVVYGLVYQKDQLPQTG
 TEASVLTAFGLLTVGSLLLIYKRKKIASVFLVGTMGLVVLPSAGAVDPVATLALASREGVMEGYRYVGYLSGDIL
 KTLGLDVTLEETSAPKGEVTVVEVETPQSTTNGEQARTENQVVEETEEAPKEEAPKTEESPKKEPKSEVKPTDDTLPK
 VEEGKEDSAEPAPVEEVGGEVESKPEEKVAVKPESQPSDKPAEESKVEQAGEPVAPRKDEQAPVEPENQPEAPEEEK
 AVEETPKQEESTPDTKAETVEPKEETKTAKGTQEEGKEGQAPQEVNPEYKVTGTVEKSTESELDFTTEVVPDDT
 KYVDEEVVERQSGKGVQVTKTYYETVEVVETDKVLSTTTEVKTVPVVKVVKGTGKPVETREEVIPFATKEQEDDTLK
 RGTRQVAQEGVNGKKQITETTYKTIRGEKTNEAPTVEETVLQAPQDEIICKGTGLEKPTLQWANTEKDVLKKSATAS
 YTLTKPAGVEIKSILALKDQDGLVKEVTVAENNLNATLDKLKYYQGYTLSTTMVYDRGEGEETEKLQDQDL
 KKEVEIKNIKETSLMNVDAEGNETDKSLLSEKPTDVSQLYLRVTHDNKVTRLAVSSVEEVVVDGKTYKVVAKAPDL
 VQRRADDTLSEYVHYFEKQLPKVNNVYNNFELVKDMQANPMGEFKLGADLNAVNVKPAKAYVMAKFRGTLSSVE
 NHQYTIHNLERPLFNEAEGATLKNFNLGNVNINMPWADKVAPIGNMFKKSTLENIKVVGSVTGNNDVTGAVNKLDEA
 NMRNVAFIGKINSLGDKGWSGGLVSESWSRSTDSVYFDGDIVGNNSKFGGLVAKVNHGSNQWDVKQKGRLTNSVVK
 GTMTLKNHGQSGGLVHENYDWGUVENNISMKNVNGEIMYGSISIDGDPYFGDYFKNNYVVDVATGESTYKRSKQ
 IQSISQAEADAKIANMGITANTFAIQDPVVNKLNRIDRSEYKAIQDYQETRNLAYRNLEKLQPFYNKEWIVNQGN
 KLTDENLVKKTVLSVTGMKSGQFVTDLSSVDKIMIHADGTKEEFQVSAISDSRVKQVKEYNVDDLGVVYTPNMVD
 KNRDSLITKVKEKLSSVALDSEVKSITNNPASLYLEESFAEVRETLDKLVKSLENEHDQLNSDEVAEKALLKKVE
 DNKAKIILALTYLNRYYGIDYDGLNFKHLMFMKPDFFYGTTPSILDFLIRIGSAEKNLKGDRSLEAYREVIGGTIGK
 LDYLEASAVIRQLNSDQWFKKMDKEWRTNADRNRLIGEPQWDLRDLTEEEKLPIDSDKLVEENFVGENFVVIS
 TYNTIAFSSFEKYGNTEERNAYKAEIDRVAKAQRYLDFWSRLALPKVRNQLLKSQNSVPTPVWDNQVYVGLGGA
 NRMGYGDGGRVTPVRELFGPTDRUHQINWMMGAMAKIYERPKDDQVYFMTNMMEPFGISAFHETTHVNDRMAY
 YGGDWHREGTDLEAFAQGMQLQTPDKSTTNGEYALGINMAYERKNDGEQLYNYDPEKLDREKIDSYMKNYNESMMM
 LDYLEASAVIRQLNSDQWFKKMDKEWRTNADRNRLIGEPQWDLRDLTEEEKLPIDSDKLVEENFVGENFVGENFV
 KNGRYRTEGFDSSYQPVNMMAGVFGGNTSKSTVGSISFKHNAFRMUGYGYENGFIYPVSNKLKGAANKENKGLLGD
 DFIICKVSKNQFQNLLEEWKHWYHEVYDKAQKGFVEIEVDGVKISTYAQLQSLFEEAVSKDLAGMDDKNIKNHQYV
 ENLKWKIYKQLKNTDGFSSDLFTAPQA

SEC ID NO: 23

MKILPFIARGTSYYLKMSVKKLVFPLVVGMLAAGDSVYAYSRRNGSIARGDDYPAYYKNGSQEIDQWRMYSRQCTS
FVAFRLSNVNGFEIPAAYGNANEWGHRRAREGYRVDNTPITGSIWSTAGTYGHVAVWSNVMGDQIEIEEYNYGYTE
SYNKRVIKANTMTGFIHFKDLDSGSVGNSSQSSASTGGTHYFKTKSAIKTEPLVSATVIDYYPGEKVHYDQILEKDG
YKWLSTAYNGSYRYVQLEAVNKNPLGNSVLSSTGGTHYFKTKSAIKTEPLVSATVIDYYPGEKVHYDQILEKDG
KWLSTAYNGSRRYIQLEGVTSSQNYQNSGNISSYGSNNSSTVGWKKINGSWYHFKSNGSKSTGWLKDGSSWYYLK
LSGEMQGTGWLKENGSWYYLGSSGAMKTGWYQVSGEWYSSYSSGALAINTTVDGYRVNSDGERV

SEC ID NO: 24

MLTDWQKVNGNWYYLNSNGAMVTGSQITIDGKVYNFASSGEWI

SEC ID NO: 25

MFKRIRRVLVLAFLFAGYKAYRVHQDVQVMTYQPMVREILSEQDTPANEELVAMIYTTETKGEQDVMQSSSESAS
GSTNTINDNASSIRQGIQTLTGNYLAQKKGVDIWTAVQAYNFGPAYIDFIAQNGKENTLALAKQYSRETVAPLLGN
RTGKTYSYIHPISIFHGAELYVNGGNYYSRQVRLNLYIICKFTLFSTSG

SEC ID NO: 26

MVKKNDLFVDVSSHNGYDITGILEQMGTTNTIIKISESTTYLNPCLSAQVEQSNPIGFYHFARFGGDVAEAEREAF
FLDNVPMQVKYLVLDYEDDPSGDAQANTNACLRFMQMIADAGYKPIYYSYKPFTHDNVDYQQILAQFPNSLWIAGYG
LNDGTANFEYFSPMDGIRWQYSSNPFQKNIVLLDDEDDKPKTAGTWKQDSKGWFFRRNNGSFYNNKWEKIGGVWY
YFDSKGYCLTSEWLKDNEKWYYLKDNAMATGWVLVSEWYYMDDSGAMVTGWVKYKNNWYYMTNERGNMVSNEFIK
SGKGWYFMNTNGELADNPSFTKEPDGLITVA

SEC ID NO: 27

MFAFKRRRVHYSIRKFSIGVASVAVASLFMGSVVHATEKEVTTQVATSSNKANKSQTEHMKAAKQVDEYIEKMLSE
IQDLRRKHTQNVGLLTKLGAIKTEYLRGLSVSKEKSTAELPSEIKEKLTAAFEQFKKDTLKSQKKVAEAQKKAKDQK
EAKQEIETALIVKHKGREIDLDRKKAKAAVTEHLKLLNDIEKNLKEQHTHTVELIKNLKDIEKTYLHKLDESTQKA
QLQKLIASQSKLDEAFSKFKNGLSSSSNSGSSSTKPETPQPEPKPEVKPELETPKPEVKPEPETPKPEVKPEPETP
KPEVKPELETPKPEVKPEPETPKPEVKPEPETPKPEVKPEPETPKPEVKPELETPKPEVKPELETPKPEVKPEPETP
KPEVKPELETPKPEVKPEPETPKPEVKPELETPKPEVKPEPETPKPEVKPELETPKPEVKPEPETPKPEVKPEPETP
KPEVKPEPETPKPEVKPELETPKQVKPEPETPKPEVKPEPETPKPEVKPELETPKPEVKPELETPKPEVKPDNSKP
QADDKPSTPNLSKDKQSSNQASTNENKKQGPATNKPKKSLPSTGSISNLALAIAGLLTAGATILAKKRMK

SEC ID NO: 28

MKKKLLAGAITLLSVATLAACSKGSEGADLISMKGDVITEHQFYEQVKNPNSAQQVLLNMTIQKVFEKQYGSSELDK
EVDQTTIAEEKKQYGENYQRVLSQAGMTLETRKAQIRTSKLVELAVKKVAEAELTDEAYKKAFFEYTPDVTAQIIRLN
NEDKAKEVLEKAKAEGADFALAKDNSTDEKTKENGGEITFDSASTEVEQVKAFAFALDVGVSVDVITATGTQAYS
SQYYIVKLTKKTEKSSNIDYKEKLTIVILTQKQNDSTFVQSIIGKELQAAANIKVKDQAFQNIPTQYIGGGDSSSSS
STSNE

SEC ID NO: 29

MNKKKMILTSLASVAILGAGFVASQPTVVRAEESPVASQSKAEKDYDAKKDAKNKKAVERDAQKALDDAKAAQKKY
DEDQKKTEEKAALKAASEEMDKAVAAVQAYLAYQDQATDKAAKDAADKMIDEAKKREEEAKTKFNTVRAMVVPEPE
QLAETKKKSEEAKQKAPELTKKLEEAQKLEEAQKATEAKQKVDAAEEVAPQAKIAELENQVHRLEQELKEIDSES
EDYAKEGFRAPLQSKLDKAKAKLSKLEELSDKIDELDAEIAKLEDQKAAEENNNVEDYFKEGLEKTIAAKKALEK
TEADLKKAUNEPEKPAPAPETPAPEAPAEQPKPAPAPQAPAPAPKPEKPAEQPKPEKTDQQAEEYARRSEEEYNRL
TQQQPPKAEKPAPAPKTGWKQENGMYFYNTDGSMTGWLQNNGSWYYLNSNGAMATGWLQYNGSWYYLNANGAMAT
GWAKVNGSWYYLNANGAMATGWLQYNGSWYYLNANGAMATGWAKVNGSWYYLNANGAMATGWLQYNGSWYYLNANGA
MATGWAKVNGSWYYLNANGAMATGWVKDGDWTWYLEASGAMKASQWFKVSDKWYYVNLGALAVNTTVDGYKVNANG
EWV

SEC ID NO: 30

MKKLGTLLVFLSAILVACASGKKDTSQKLVVATNSIIADITKNIAGDKIDLHSIVPIGQDPHEYEPLPEDVK
KTSEADLIFYNGINLETGGNAWFTKLVENAKKTENKDYFVSDGVVDVIYLEGQNEKGKEDPHAWLNLENGIIFAKNI
AKQLSAKDPNNKEFYENLKEYTDKLDKDKESDKFNKIPAEKKLIVTSEGAFKYFSKAYGVPSAYIWEINTEEEG
TPEQIKTLVEKLRQTKVPSLFVSSVDDRPMTVSQDTNIPYIAQIFTDZIAEQGKEGDSYSSMMKYNLDKIAEGLA
K

SEC ID NO: 31

MKKSTVLSLTAAVILAAYAPNEVVLAADTSSSEDALSSISDKEKVVDKETENKEKHKDIHNAIETSKDTEEEKTTII
EEKEVVSKNPVIDTKTSNEEAKIKEENSNSQSGDHTDSFVNKNTENPKKEDKVYVIAEFKDKESGEKAIGLSNLKN

TKVLYTYDRIFNGSAIETTPDNLDKIKQIEGISSIERAQKVQPMNHNARKEIGVEEAIDYLSINAPFGKNFDGRGM
 VISNIDTGTDRHKAMRIDDDAKASMRFKKEDLKGTDKNYWLSDKIPHAFNYNGGKITVEKYDDGRDYFDPHGMHI
 AGILAGNDTEQDIKNFNGIDGIAPNAQIFSYKMYSDAGSGFAGDETMFHAIEDSIKHNVDDVSVSSGFTGTGLVGEK
 YWQAIRALRKAGIPMVVATGNYATSASSSSWDLVANNHLKMTDTGNVTRTAAHEDAIIVASAKNQTVEFDKVNIGGE
 SFKYRNIGAFFDKNKITTNEDEGTPKPSKLFVYIGKGQDDQLIGLDRGKIAVMDRIYTKDLKNAFKKAMDKGARAI
 MVVNTVNYNRDNWTELPAWGAEDEGTSQVFSISGDDGVKLWNMINPDKKTEVKRNNKEDFKDKLEQYYPIDMES
 FNSNKPNUVGEKEIDFKFAPDTDKELYKEDIIVPAGSTSGUPRIDLLLPDVSAPGKNIKSTLNVINGKSTYGYMSG
 TSMATPIVAASTVLIRPKLKEMLERPVLKNLKGDDKIDL TSLTKIALQNTARPMMDATSWKEKSQYFASPRQAGAGL
 INVANALRNEVVATFKNTDSKGLVNSYGSISLKEIKGDKKYFTIKLHNTSNRPLTFKVSASAITTDSLTDRLKLD
 YKDEKSPDGKQIVPEIHPEKVKGANITFEHGTFTIGANSSFDLNAVINVGEAKNKNKFVESFIHFESVEEMEALNSN
 GKKNFQPSLSMPLMGFAGNWNHEPILDKWAEEGSRKTLGGYDDDGKPKIPGTNLKGIGGEHGDKNFNPAGVION
 RKDKNTTSLDQNEPFAFNNQGINAPSSSGSKIANIYPLDSNGNPQDAQLERGLTPSPLVLSAEGLSIVNTNKE
 GENQDRLKVISREHFIRGILNSKSNDAKGKSSKLKVWGLKWDGLIYNPRGREENAPESKDNQDPATKIRGQFEPI
 AEGQYFYKFKYRLTKDYPWQVSYIPVKIDNTAPKIVSVDFSNPEKIKLITKDTYHKVKDQYKNETLFARDQKEHPEK
 FDEIANEVWYAGAALVNEDGEVEKNLEVYAGEGQGRNRKLDKDGNTIYEIKGAGDLRGKIEVIALDGSSNFTKIH
 RIKFADQADEKGMISYYLVDPKDASKYEKLGEISEDKLKNAKSPEENTNNQAKDEDSKPEKSSVEGEASLEINK
 TISTIREFENKDLKKLKKKFKREVNDFTSETGKRIEYDYKYDDKGNIIAYDDGSALQYETEFDEIKSKIYGVLS
 SKDGHFEILGKISNVSKNAKVYGYNSYKSEIKATKYDSSHKTMIFFDLANINDIVDGLAFAGDMRLFKVDDNQIKA
 ETKIRMPKKNKETKAEYPYVSSYGNVIELGEGDLSKNKPNLTKMESGKIYSDSEKQYLLKDNILRKGYALKVTT
 YNPGKTDMLENGVYSKEDIKIQKANPNLRLVSETTIYADSRNVEDGRSTQAVLMSALDGFNIIRYQVFTFKMNDK
 GEADKDNLVTSSKLVLFGKDDKEYTGEDKSNVEAIKEDGSMFLIDTKPVNLSMDKNYFNPSKSNKIYVRNPEFY
 LRKISDKGGFNWELRVNESVVDNYLYGDLHIDNTRDFNIKLVKDGDMIMDWMKDYKANGFPDKVTMDGNVYLQ
 TGYSDLNAKAVGVHYQFLYDNVVKPEVNIDPKGNTSIEYADGKSVVFNINDKRNNGFDGEIQEQHIYVNGKEYTSFDD
 IKQITDKTLNIKIVVKDFARNTTVKEFILNKDTGEVSELKPHRVTVTIQNGKEMSSSTIVSEEDFILPVYKGELEKGY
 QFDGWEISGFEKKDAGYVINLSKDTFIKPVFKKIEEKKKEENKPTFDVSKKKNPQVNHNSQLNESHRKEDLQREDH
 SQKSDSTKDVATVLDKNNISSKSTTNPNPKLPKTGTASGAQTLAAGIMFIVGIFLGLKKKNQD

SEC ID NO: 32

MRKKLFLTSAAILWAVTAMNSVHAATDVQKVIDETYVQPEYVLGSSLSQKQNLTKKLGYNASTDTKELKTMTPDV
 YSKIMNVANDSSLQYSSAKIQKLGDKSPLVKIETPENITKVTQDMYRNAAVTLGVEHAKITVAAPIPVTGESALA
 GIYYSLAANGAKVPQANKDLAQEELKALSDINAENKDKSGYDANKLNVALADIKSGLAKAKESKGNLTEEDIRKIVE
 DTLKNYKLDQVITGNQINIIINFALNLSKSDILSNADFTKTLNLDKQSIQVAGDSFKNINLNFSDSKALEDDGGNLF
 SSLQALVNFFKSFGS

SEC ID NO: 33

MHAKMRNKKQINLGIIFVICLGLLITIFLSLKLGTKEINIRDFLAAGFMGNTNDDFIKSIIYKRIPRTIFAILAGSS
 LAISGVLMSVTRNPIADPGILGINTGASLSVVIGLSFLGISSSISHISFAIIGGLVSAIFVYAIIVSGKAGLTPIK
 LALSGTCVSMALSSFSFVFLILPNNVLDKFRFWQIGSLGAATLSSISTLLPFILGHLIAIFISSDLNALAMGDEMA
 VGLGVNVNRIRSLAIIASVLLCSSITAIGGPVGLIVPHFCGLFISKDIRTMTISSAFIGAELLICDIIGRMLG
 KPGEIEVGIIITAIGGPVLIYVTMKNRGVNT

SEC ID NO: 34

MKTSKLKYFTALVASFLLLLGACSTNSSTSQTETSSSAPTEITIKSSSLDEVKLSKVPEKIVTFDLGAADTIRALGFE
 KNIVGMPKTVPYTLKDLVGTVKNVGSMEKPDLEAIAALEPDLIIASPRTQKFVDKFKETAPTULFQASKDDYWTST
 KANIESLASAFGETSTQAKEELAKLDKSIQEVATKNESDDKKALAILNEGKMAAFGAKSRFSFLYQTLKFKPTDT
 KFEDSRHGQEVSFESVKEINPDILFVINRTLAIGGDNSSNDGVLENALIAETPAKNGKIIQLTPDLWYLSGGGLES
 TKLMIEDIQKALK

SEC ID NO: 35

MSKNIVQLNNSFIQNEYQRRRYLMKERQKRNRFMGGVLILIMLLFILPTFNLAQSYQALLQRRQQLADLQATQYQTL
 DEKDKETAFATKLKDEDYAAKYTRAKYYSKSREKVYTIPTDLLQR

SEC ID NO: 36

MDKKKLLLLIDGSSVAFRAFFALYQQLDRFKNVAGLHTNAIYGFQMLSHLLERVEPSHILVAFDAGKTTFRTEMYAD
 YKGGRAKTPDEFREQFPFIRELLDHMGIRHYDLAQYEADDIIGTLDKLAEQDGFDTITIVSGDKDLIQLTDEHTVVEI
 SKKGVAEFAFTPDYLMEEMLTPAQFIDLKALMGDKSDNIPGVTKVGEKTGIKLLLEHGSLEGIYENIDGMKTSKM
 KENLINDKEQAFLSKTLATIDTKAPIAIGLEDLVYSGPDVENLKGFDYDEMFGKQKQALNVSSADVSESLDFTIVDQ
 ISQDMLSEESIFHFELFGENYHTDNLVGFVWSCGDKLYATDKLELLQDPFKDFLEKTSLRVYDFKKVKVLLQRFQV
 DLQAPAFDIRLAKYLLSTVEDNEIATIASLYGQTYLVDDDEFYGGKGVKKAIPEREKFLHLACKLAVLVETEPILLE
 KLSENGQLELLYDMEQPLAFVLAKMEIAGIMVKETLLEMQAENELVIEKLTQEIYELAGEEFNVNSPKQLGVLLFE
 KLGLPLEYTKTKTGYSTAVDVLERLAPIAPIVKILDYRQIAKISTYVIGLQDWILADGKIHTRYVQDLTQGTGR
 SSVDPNLQNIAPARLEQGRILIRKAFVPEWEDSVLLSSDYSQIELRVLAHISKDEHLIKAFQEGADHTSTAMRVFGIE
 RPDDVTANDRRNAKAVNFGVVYGISDFGLSNNLGISRKEAKAYIDTYFERFPGIKNYMDEVVREARDKGYVETLFKR

RRELPDINSRNFNIRGFAERTAINSPIQGSAAIDILKIAMIQLDKALVAGGYQTKMLLQVHDEIVLEVPKSELVEMKK
LVKQTMEEAIQLSVPLIADENEGATWYEAK

SEC ID NO: 37

MGMAAFKNPNQYKAITIAQTLGDDASSEELAGRYGSAVQCTEVTASNLSVTKATVVEKPLKDFRSTSDQSGWV
ESNGKWFYFYESGDVKTGWVKTGKWWYLLNDLGVMTGFVKFSGSWYYLSNSGAMFTGWGTDGSRWFYFDGSGAMKTG
WYKENGWYYLDEAGIMKTGWFKVGPWWYYAYGSGALAVSTTTPDGYRVNGNGEWVN

SEC ID NO: 38

MSRKSIGEKHRSFSMRKLSVGLSVTVSSFFLMSQGIQSVSADNMESPIHYKYMTEGKLTDEEKSLLVEALPQLAEE
SDDTYLVLVYRSQQLPNTGFNPVTGTFLLTAGLSLLVLLVSKRENGKKRLVHFLLLTSMGVQLLPASAFGLTSQILS
AYNSQLSIGVGEHLPEPLKIEGYQYIGYIKTKKQDNTELSRTVDGKYSAQRDSQPNSTKTSDDVHSADLEWNQGGQK
VSLQGEASGDDGLSEKSSIAADNLSSNDSFASQVEQNPDKGESVVRPTVPEQGNPVSAATTVQSAEEVLATTNDRP
EYKLPLETGKTQEPGHEGEAAVREDLPVYTKPLETKGTQGPGEHEGEAAVREEEPAYTEPLATKGTQEPGHEGKATVR
EETLEYTEPVATKGTQEPHEGEAAVEEELPALEVTTRNRTEIQNIPYTTEEIQDPTLLKNRRKIERQGGAGTRTIQ
YEDYIVNGNVVETKEVSRTEVAPVNEVVKVGTLVKVKPTVEITNLTKVENKKSITVSYNLIDTTSAYVSAKTQVFIG
DKLVKEVDIENPAKEQVISGLDYYTPYTVKTHLYNLGENNEENTETSTQDFQLEYKKIEIKDIDSVELYKENDRY
RRYLSLSEAPTDTAKYFVKVKSDFKEMYLVPKKSITENTDGTYKVTVAVDQLVEEGTDGYKDDYTFVAKSKAEQPG
VYTSFKQLVTAMQSNLSGVYTLASDMTAEVSLGDKQTSYLTGAFTGSLIGSDGTSYAIYDLKKPLFDTLNGATVR
DLDIKTVSADSKENVAALAKAANSANINNVAVEGKISGAKSVAGLVAATNTVIENSSFTGKLIANHQDSNKNDTGG
IVGNITGNSSRVNKRVDALISTNARNNNQTAGGIVGRLENGALISNSVATGEIRNGQGYSRVGGIVGSTWQNGRVN
NVVSNVDVGDDYVITGDQYAAADVKNASTSVNDRKADRATKLSKDQIDAKVADYGITVTLDDTGQDLKRNLEVDY
TRLNKAEEAEKVAYSNIEKLMFPYKNDLVVHYGNKVATTDKLYTTELLDVVPMKDEDEVTDINNKKNSINKVMLHFK
DNTVEYLDVTFKENFINSQVIEYNVTGKEYIFTPEAFVSDYTAITNNVLSDLQNVTLNSEATKVLGAANDAALDNL
YLDROFEEVKANIAEHLRKVLAMDKSINTTGDGVVEYVSEKIKNKEAFMLGLTYMNRWYDINYGKMNTKDLSTYKF
DFNGNNETSLDTTIVALGNSGLDNLASNTVGLYANKLASVKGEDSVDFVEAYRKLFLPNKTNNEWFKENTKAYIV
EMKSDIAEVREKQESPTADRKYSLGVDYDRISAPSWGHKSMMLPLLTPEESVYISSNMSTLAFGSYERYRDSVDGVI
LSGDALRTYVRNRVDIAAKRHRDHYDIWYNLLDSASKEKLFVSVIVYDGFNVKDETGRTYWARLTQKNIGSKEFFG
PVGKWYEYNSSAGAYANGSLTHFVLDRLDAYGTSVYTHEMVHNSDSAIYFEGNGRREGLGAELYALGLLQSVDSVN
SHILALNTLYKAEKDDLNRHLTYNPVERFDSDEALQSYMHSYDVMYTLDAEAKAILAQNNDVKKWFRKIENYYV
RDRHNKDDTHAGNKVRPLTDEEVANLTSLSLIDNDIINRRSYDDREYKRNQYITISMFSVYAAALSNSKGAPGDI
MFRKIAYELLAKEGYHKGFLPYVSNQYGAFAFGSKTFSSWHRDVALVTDLVFKKVFNGEYSSWADFKKAMFKQ
RIDKQDNLKPITIQYELGNPNSTKEVTITTAQMQQLINEAAKIDITNIDRATSHTPASWVHLLKQKIYNAYLRTTD
DFRNSIYK

SEC ID NO: 39

MKFNPNQRYTRWSIRRLSVGVASVVVASGFFVLVGQPSVVRADGLNPTPGQVLPEETSQTEGDLSEKPGDVTLTQA
KPEGVTGNTNSLPPTERTEVSEETSPSSLDTLFEKDEEAQKNPELTDVLKETVDTADVDGTQASPAETTPEQVKGK
VKENTKDSIDVPAAYLEKAEGKGPFTAGVNQVPIYELFAGDGMLTRLLLKASDNAPWSDNGTAKNPALPPLEGLTKG
KYFYEVLDLNGNTVGKQGGALIDQLRANGTQTYKATVKVYGNKDGKADLTNLVATKNVDININGLVAKETVQKAVADN
VKDSIDVPAAYLEKAKGEGPFTAGVNHVPIYELFAGDGMLTRLLLKASDKAPWSDNGDAKNPALSPLGENVKTGQYFY
FYQVALDGNVAGKEKQALIDQFRANGTQTYSATVNVYGNKDGKPDLDNIVATKKVTININGLISKETVQKAVADNVK
DSIDVPAAYLEKAKGEGPFTAGVNHVPIYELFAGDGMLTRLLLKASDKAPWSDNGDAKNPALSPLGENVKTGQYFY
QALALDGNVAGKEKQALIDQFRANGTQTYSATVNVYGNKDGKPDLDNIVATKKVTININGLISKETVQKAVADNVKDS
IDVPAAYLEKAKGEGPFTAGVNHVPIYELFAGDGMLTRLLLKASDKAPWSDNGDAKNPALSPLGENVKTGQYFYQV
ALDGNVAGKEKQALIDQFRANGTQTYSATVNVYGNKDGKPDLDNIVATKKVTIKINVKETSDTANGSLSPNSGSGV
TPMHNHATGTTDSMPADTMTSSTNTMAGENMAASANKMSDTHMSEDKAMLPNTGETQTSMAISGFLGLALAGLLGG
LGLKNKKEEN

SEC ID NO: 40

MKSITKKIKATLAGVAALFAVAFPSFVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVI
DGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETVSAPVAETPVVSETVSVTSVGSEAEAKEWIAQKESGGSYTATNGRYIGRYQLT
DSYLNQDYSAENQERVADAYVAGRYGSWTAANKFWLNNGWY

SEC ID NO: 41

MKKIVLVSLAFLFVLVVGCGQKKETGPATKTEKDTLQSAIPVIEAENKNTVVTKTLVLPKSDDGSGQQTQITITYKDKTF
LSLAIQQRKPVSDDELKTYIDQHGVEETQKALLEAEQKDSIIEARKLAGFKLETKLLSATELQTTTSFDFQVLVDVKK
ASQLEHLKNIGLENLLKNEPSKYISDRLANGATEQ

SEC ID NO: 42

MFEVEEWLHSRIGLNFRLSGLGRMQQAVDLLGNPEQSYPIIHVTGTNGKGSTIAFMRELFMGHGKKVATFTSPHIVSI
NDRICINGQPIADADFIRLTDQVKEMEKTLQTPAQLSFFELLTLVAFLYFREQEVLDLVLEVIGGLLDTTNNVVTG
EFAVITSIGLDHGETLGDSEIAEQAQKAGIFKAGKKAIAKLPPPEARLACQKKAESLAVNLYQAGQDFMLNGDFSS

SLNLNSQLNIGLEGVYQQENAAALALQTFLLFMRRERKEAVDEQAVRKALEQTHWAGRLEIRPQIYLDGAHNLPALTR
LAEFIKEKEQEGYRPQILFGSLKRKDYQGMGLYLTEKLPQVELKVTGFDYQGALDERDVTGYDIVSSYREFISDFEE
RADAQDLLFVTGSLYFISEVRGYLLDREQIN

SEC ID NO: 43

VGIRVYKPTTNGRRNMTSLDFAEITTSTPEKSLLVALKSKAGRNNNGRITVRHQGGGHKRFYRLVDFKRNKDNVEAV
VKTIEYDPNRSANIALVHYTDGVKAYIAPKGLEVGQRIVSGPEADIKVGNALPLANIPVGTLIHNIELKPGRGGEL
VRAAGASAQVLGSEGKYVLVRLQSGEVRMILGTCTATVGVVNEQHGLVNLGKAGRSRWKGRPTVRGSMVMPNDHP
HGGGEGKAPVGRKAPSTPWGKPALGLKTRNKKAKSDKLIVRRRNEK

SEC ID NO: 44

MAKXSMVAREAKRQKIVDRYA EKRAALKAAGDYEGLSKLPNASPTRLHNR CRVTGRPHSVYRKFGLSRIA FRELAH
KGQIPGVTKASW

SEC ID NO: 45

MDIRQVTETIAMIEEQNFDIRTITMGISLLDCIDPDINRAAEKIYQKITTKAANLVAVGDEIAAELGPIVNRKRVSV
TPISLIGAAATDATDYVVLAKALDKAAKEIGVDFIGGFSALVQKGYQKGDEILINSIPRALAETDKVCSSVNIGSTKS
GINMTAVADMGRRIKETANLSDMGVAKLVVFANAVEDNPFMAGAFHGVGEADVIIINVGVSGPGVVKRALEKVRGQSF
DVVAETVKKTAFAKITRIGQLVGQMASERLGVF GIVDLSLAPTAVGDSVARVLEEMGLETVGTHGTTAALALLNDQ
VKKGGVMACNQVGLSGAFIPVSEDEGMIAAVQNGSLNLEKLEAMTAICSVGLDMIAIPEDTPAETIAAMIADAAT
GVINMKTAVRIIPKGEKGMIEFGGLLGTAPVMKVNGASSVDFISRGGQIPAPIHSFKN

SEC ID NO: 46

MVNTEVARTTIKTEYF GSLTERMNKYREDVLNKKPYIDAERAVLATRAYERYKEQPNVLKRAYMLKEILENMTIYIE
EESMIAGNQASSNKDAPIFPEYTLFVLNEDLFEKRDGDVFFYTEETKEQLRSIAPFWENNLRARAGALLPEEVS
VYMETGFFGMEGKMNSGDAHLAVNYQKLLQFGLRGFEERAKAKVALDLTDPASIDKYHFYDSIFIVIDAIVYAKR
FVALAKSLAENANPKRKKELLEIADICSRVPYEPATTF AEAIQSVWFQICILQIESNGHLSYGRFDQYMYPYMKAD
LESGKETEDSIVERLTNLWIKTITINKVRSQSHTFSSAGSPLYQNVITIGGQTRDKKDAVNPLSYLVLSVAQTHLPQ
PNLTVRVYHAGLDARFMNECIEVMKLGFGMPAFNNDIIPSFIAKGVLEDDAYDYSAIGCVETAVPGKWGYRGTGMS
YMNFPKVLITMNDGIDPASGKRFAPSFGRFKDMKNFSELENAWDKTLRYLTRMSVIVENSIDL SLEREVPDILCSA
LTDDCIGRGKHLKEGGAVDYISGLQVGIANLSDSLAAIKKLVEEERISPSQLWHALETDYAGEEGKVIQEMLIHD
APKYGNDDDYADKLVTAAAYDIYVDEIAKYPNTRYGRGPIGGIRYSGTSSISANVGQGRGTLPDGRNAGTPLAEGC
SPSHNMDQHGPTSVLKS SVKLPTDEIVGGVLLNQKVPQTLAKEEDKCLKLIALLRFTFNRLHGYHIQYNNVVSRETLI
DAQKHPEKHRDLIVRVAGYSAFFNVLSKATQDDIIGRTEHTL

SEC ID NO: 47

MSQAAQYAGTGRRKNAVARVRLVPGTGKITVNKKDVEEYIPHADLRLVINQPPAVTSTVGSYDVFNVIGGGYAGQSG
AIRHGIA RALLQVDPDFRDSLKRAGLLTRDSRKVERKKPGLKKARKASQFSKR

SEC ID NO: 48

LEKKLTIKDIAEMAQTSKTTVSFYLNKGYEKMSQETREKIEKVIHETNYKPSIVARSLNSKRTKLIGVLIGDITNSF
SNQIVKGIEDIASQNGYQVMIGNSNYSQESEDRYIESMLLLGVDFIIOPTSNFRKYSRIIDEKKKKMVFFDSQLYE
HRTSWVKTNNDYDAVYDMTQSCIEKGYEHFLLITADTSTRILERASGFVDALTDANMRHASLTIEDKHTNLEQIKE
FLQKEIDPDEKTLVFIPNCWALPLVFTVIKELNYNLPQVGLIGFDNTEWTCFSSPSVSTLVQPSFEEGQATKILID
QIEGRNQEERQVLDQSVNWKESTF

SEC ID NO: 49

MNKGLFEKRCKYSIRKFSLGVASVMIGAFAFFGTSPVLADSVQSGSTANLPADLATALATAKENDGRDFEAPKVGEDQ
GSPEVTDGPKTEEELLALAEKEKPAEEKPKEDKPAAPKPTPKTPTPEUQTVANKEQAGTVTIREKGVRYNQLSSTA
QNDNAGKPALEKGLTVDANGNATVDLTFKDDSEKGRSRFGVFLKFKDTKNNVFVGYDKDQGWFEYKSPITSTWYR
GSRVAAPETGDSNRLSITLKSQGLNASNNDVNLFDVTLPAAVNDHLKNEKKILLKAGSYDDERTVVSVKTDNQEG
VKTEDTPAEKETGPEVDDSKVTYDTIQSKVLKAVIDQAFPRVKEYSLNGHTLPGQVQGFNFQVFINNHRTPEVYKK
INETTAEYLMKLRDDAHLINAEMTVRLQVVDNQLHFDVTKIVNHNQVTPGQKIDDESKLLSSISFLGNALVSSSNQ
TGAKFDGATMSNNTHVSGDDHIDVTNPMKDLAKGYMYGFVSTDKLAAGVWSNSQNSYGGGSNDUTRLTAYKETVGNA
NYVGIHSSEWQWEKAYKGIVFPEYTKELPSAKVVITEDANADKNVDWQDGAIAYSIMNNPQGEKVKDITAYRIAM
NFGSQAQNPFLMTLDGIKKINLHTDGLGQVLLKGYGSEGHDSGHLNYADIGKRIGGVDFKTLIEKAKKYGAHLGI
HVNASETYPEKSYFNEKILRKNPDGSSYSGUNWLDQGINIDAAYDLAHGRLARWEDLKKKLGDGLDFIYVDVWGNQ
SGDNGAWATHVLAKEINKQGWRF AIEWGHGGEYDSTFHHWAADLTGGGYTNKGINSAITRIFRNHQKDAWVG DYRSY
GGAANYPLLGGYSMKDFEGWQGRSDYNGYVTNLFAHDVMTKYFHFTVSKWENGTPVTMTDNGSTYKWTPEMRVELV
DADNNKVVVTRKSNVDVNSPQYRERTVTLNGRVIQDGSAYLTPUNWDANGKKLSTDEKEMYYFNTQAGATTUTLPSDW
AKSKVYLYKLTQGGKTEEQLTVKDGKITLDLLANQPYVLYRSKQTNPEMSWSEGMIHYDQGFNSGTLKHWTISGDA
SKAEIVKSQGANMLRIQGNKEKVS LTQKL TGLKPNTKYAVYVGVNDNRSNAKASITVNTGEKEVTTYTNKSLALNYV
KAYAHNTRRD NATVDDTSYFQNMAYAFFTTGADVSNVTLLTSREAGDQATYFDEIRTFENNSSMYGDKHDTGKGTFKQ

MNKPTILRLIKYLSISFLSLVIAAIVLGGGVFFYYVSKAPLSSESKLVATTSSKIYDNKNQLIADLGSERRVNAQAN
DIPDTLVKAIVSIEDHRFFDHRGIDTIRILGAFLRNLQSNLSQGGSTLTQQLIKLTYFSTSTSDQATISRKAEAWLA
IQLEAKATKQEIILTYINKVYMSNGNYGMQTAAGNYYGKDLNLSLPQLALLAGMPQAPNQYDPYSHPEAAQDRRNL
VLSEMKNQGYISAEQYKAVNTPITDGLQSLKSASNYPAYMDNYLKEVINQVEETGYNLLTTGMDVYTNVUQEAQK
HLWDIYNTDEYVAPDDELQVASTIVDSVNGKVAIAQLGARHQSSNVSVFGINQAVETNRLDWSGMTKPIDYAPALYEG
VYDSTATIVHDEPNYPGTNTPVYNWDRGYFGNITLQYALQSSRNVPVAFETLNKVLGNLRKATFLNGLGIDYAPSIHYS
NAISSNTTESDKKYGASSEKMAAAYAAFANGGTYYPKPMYIHKVVFSGDSEKEFSNVGTRAMKETTAYMMTDMMKTVL
TYGSTMNAYLAWLPQAGKTGTSNYTDEEIEHNHKTSAQVAPDELFAGYTRKYSMAVMTGYSNRLTPLVGNGLTVAAK
VYRSMYTLSEGSNPFEDWNIPEGLYRNGEYVFKNGARSTWNSPAPQAPPSTESSSSSSSSSSSSSSSSSSSTPSTNNST
TNPNNNTQSSNTTDPQDNQNPQAPQ

MSKKRRNRHKKEGQEPQDFDEAKELTVGQAIRKNEEVESGVLPEDSILDKYVVKQRDEIEADKFATRQYKKEEFVE
TQSLDGLTQEMREAVEECASSEVEPSSDILLPLPLDDEEQGLDPLLLDDENPTMTEEEVEEQNL SRLDQEDSEK
KSKKGFLITVLA LVSIVCSAYVYRQVARSTKEIETSDASTANQSDVDFTNLYDAFYDTSNKTLKNSQFQKLS
QKLTLLDKLEGSREHTLAKSKYDLSLATQIKATQDVNAQFEKPAIVDGVLDLNAKAKSDAKFTDIKTGNTELDKVLK
AISLGKSQATSTSSSSSSQSTSSSSSSQASSNNTSEPKPSSSNETRSSRSEVNMGLSSAGVAVGRSASRVAYNQSAID
DSNNSAWDFADGVLEQILATSRSGYITGDQYILERVNI VNGNGYYNLYKPDGTYLFTLNCKTG YFVGNGAGHADDL
DY

MKLLKKMMQVALAVFFFGLLATNTVFANTTGGRFVDKDNRYKYYVKDDHKAIIYWHKIDGKTYFFGDIGEMVVGWQYLE
 IPGTGYRDNLFQNPVNEIGLQEKWYFFGQDGALEQTDKQVLEAKTSENTGKVYGEQYPLSAEKRTYYFDNNYAVK
 TSWYIEEGHWYYLNLKGNFGDDSYNPLPIGEVAKGWTQDFHVTIDIRSKPAPWYYLDASGKMLTDWQKVNGKWYYF
 GSGSMATGWKYVRGKWYYLDKNKGDMKTGWQYLGKWWYLRSSGAMVTGWYQDGSTWYYLDPNSGDMKIGWTKVNG
 KWYYLNSNGAMVTGSQYTDGKVVNFASSGWT

MKILKKTQVGLTVFFFFGLGTSTVFADDSGQWQFVQENGRYYKKGDLKETYWRVIDGKYYFQDLSGEMVVGWQY
 IPFPSKGSTIGPYPNGIRLEGFPKSEWYFQDKNGVLQEFVWGKLEIKTKDSVGRKYGEKRESDKEEKRYTNY
 FNQNHSLQGLYDQSNWYLLAKTEINGENYLGGERAGUINDDSTWYLLDPTTGMTQWQYLGKQWYLRSSGAM
 ATGWYQEGTTWYLLDHPNGDKMTKGWQNLGNKQWYLRSSGAMATGWYQDGSTWYLLNAGNDKMTGWQFQVNGWYQY
 SSGALAVNTTVDGYSYNYNGEWR

MVL SKYYGVADGMNVEGRGSANFIKDNVLITAAHNYYRHDYDGKEADDIYVLPVSPSPQEPFGKIKVKEVRYLKEFRN
 LNSKDAREYDLALLILEEPIGAKLGLTGLPTSAQNLTGITVTITGYPSPNFKIHQMYTDKKQVLSDDGMFLDYQVDT
 LEGSSGSTVYDASHRVGVHTLGDGANQINSVAKLNERNLPFIYSVLKGSLEGWKKINGSWYHYRQHDKQGTGWQEI
 NDTWYYLDSSGKMLTDWQKVNGKWWYLLNSNGAMVTGSQTIDGKVYNFASSGEWI

LMKKTFFLLVLGLFCLLPISVFAIDFKINSYQGDLYIHADNTAEFRQKIVYQFEEDFKGQIVLGLGRAGKMPSGFDID
PHPKIQAANKGAELADVTSEVTEEADGYTVRVYNPGQEGDIVEVDLVWNLKNLLFLYDDIAELNWQPLTDSSSIEK
FEFHVRGDKGAEKLFHTGKLFREGFTIEKSNLDYTIRLDNLPAKRGVELHAYWPRTFASARDQGLKGNRLEEFNKI
EDSIVREKDSQKQLVTWVLPISLISLNLVSCFYFIYRRKLTTPSVKYAKNHRLYEPMPMELEPMVLSEAVYSTSLEEV
SPLVKGAGKFTFDQILQATLLDVIDRGNVSISEGDAVGLRLVKEDGLSSFEKDLGNLAFSGKKEETLSNLFADYKV
SDSLYRRAKVSDDEKRIQARGLQLKSSFEVLNQMQEGVRKRVSWFGLDPPYRPLTCLGKALQVMGALTILPLFIGF
GLFLYSLDVHGVLPLPLPILGFLGLVLSVFYYUKRLDNRDGVLNEAGAEVYYLWTSFENMLREIARLDQAELESIV
VWNRLLYATLFGYADKVSHLMKVHQIQVENPDINLYVAYGWHSTFYHSTAQMSHYASVANTASTYSVSSGSGSSGG
GFSGGGGGSGIGAF

MKSINKFLTMLAALLLTASSLFSAA TVFAAGTTTTSVTVHKLLATDGDMDKIANELETGNYAGNKVGVLPANAKEIA
 GVMFVWNTNTNNEIIDENGQTLGVNIDPQTFKLSGAMPATAMKKLTEAGAKFNTANLPAAKYKYEIHSLSTVVGED

GATLTGSKAVPIEIELPLNDVVDHVPYKNTAKPKIDKDFKGGKANPDTPRVDKDTPVNHQVGDVVEYEIVTKIPAL
 ANYATANWSDRMTEGLAFNKGTVKVTVDDVALEAGDYALTEVATGFDLKLTDAGLAKVNDQNAEKTVKITYSATLND
 KAIVEVPESNDVTFNYGNPDHGNTPKPNKNENGDLTLTKTWVDATGAPIPAGAEATFDLVNAQTGKVVQTVTLTT
 DKNTVTVNGLDKNTYKFVERSIKGYSDYQEIITAGEIAVKNWKDENPKPLDPTPEKVVITYGKKFVKVNDKDNRLA
 GAEFVIANADNAGQYLARKADKVSQEEKQLVVTTKDALDRAVAAYNALTAQQQTQKEKEKVDKAQAAAYNAAVIAANN
 AFEWVADKDNENVVKLVSDAQGRFEITGLLAGTYYLEETKQAPAGYALLTSRQKFEVTATSYSATGQIEYTAGSGKD
 DATKVVNKKITIPQTGGIGTIIFAVAGAAIMGIAVYAVYKNNKDEDQLA

SEC ID NO: 57

MAVMAYPLVSRLYYRVESNQIADFDEKATLDEADIDERMKLAQAFNDSLNNVSGDPWSEEMKKKGRAEYARMLE
 IHERMGHVEIPVIDVDLPVYAGTAEVLQGGAGHLEGTSLPIGGNSTHAVITAHTGLPTAKMFTDLTKLVGDKFYV
 HNIKEVMAQVQVQVIEPTNFDDLLIVPGHDYVTLTCTPYMINTHRLLVRGHRIPYVAEVEEEFIAANKLSHLR
 YLFYVAVGLIVILLWIIRRLRKKKKQPEKALKALKAARKEVKVEDGQQ

SEC ID NO: 58

MSRTKL RALLGYLLMLVACLIPYICFGQMVLQSLGQVKGHATFVKSMTTTEMYQEQNHSLAYNQRLASQNRIVDPFL
 AEGYEVNYQVSDDDAVYGYLSIPSLEIMEPVYLGADYHHLGMGLAHVDGTPLPLDGTGIRSVIAGHRAEPSHVFFR
 HLDQLKVGDALYYDNGQEIIVEYQMMDEIILPSEWEKLESVSSKNIMTLITCDPIPTFNKRLLVNFERVAVYQKSDP
 QTAARVARVATKEGQSVSRVATSQWLYRGLVVLAFGLILFVLWKLARLLRGK

SEC ID NO: 59

MKNPFFERRCRYKLSVGCASLMIGAVLFAGPALAEETAVPENSGANTELVSGESEHSTNEADKQNEGEHARENK
 LEKAEGVAIASETASPASNEAATTETAESAASAAPKEEKAASEVVAETPSAEAKPKSDKETAKPEATNQDESKEPAE
 ANKTEKEVQDPVPKNTKTLKPKKEIKFNSWEELLKWEPEGAREDDAINRGSVVLASRRTGHLVNEKASKEAKVQALS
 TNSKAKDHASVGGEEFKAYAFDYWQYLD SMVFWEGLVPTPDVIDAGHRNGVPVYGTFFNWSNSIADQERFAEALQ
 DADGSFPFIARKLVDMAKYGYDGYFINQETTGDLVKPLGKMRQFMLSKEYAAKVNHPKYSWYDAMTYNYGRYHQ
 DGLGEYNYQFMQPEGDKVPADNFFANFNWDKAKNDYTIATANWIGRNPYDVFAGLELQGGGSYKTKVKUNDILDENG
 KLRLSLGLFAPDTITSLGKTGEDYHKNEIDIFFTGQGDPTGQKPGDKDYGIANLVADRTPAVGNTFTTSFNTGHGK
 KWFDVGKVSQDSEWNYRSVSGVLPTWRWQSTSTGEKLRAEYDFTDAYNGGNSLKFSGDVAGKTDQDRLYSTKLEVT
 EKTCLRVAHKGKGSKVYMAFSTTPDYKFDADAWKELTSDNWNTNEEFDLSSLAGKTIYAVKLFFEHEGAVKDYQF
 NLGQLTISDNHQPQSPSTFSVVKQSLKNAQEAQAVVQFKGNKDAIFYEVEYKDGDSWKLTTGSSSTIYLPKVSRS
 ASAQGTTELKVVAVGKNGVRSEAATTTFDWGMTVKDTSPLKPLAENIVPGATVIDSTFPKTEGGEGIEGMLNGTIT
 SLSDKWSSAQLSGSVDIRLTKPRTVVRWVMDHAGAGGESVNDGLMNTKDFDLYYKADAGEWKLAKVEVRGNKAHVTDI
 TLDKPITAQDWRLNVVTSNNGTPWKAIRIYNWKMYEKLDTESVNIPMAKAAARS LGNNKVQVGFADVPAGATITVYD
 NPNSQTPLATLKESEVGGDLASAPLDLTNQSGLLYRTLPKGKEISNVLA VSVPKDDRRIKSVLETGPKKTSYAEKE
 DLDLRGGVLRVQYEGGTEDELIRLTHAGVSVSGFDTHHKGQNLTLQYLGQPVNANLSVTVTGQDEASPKTILGIEV
 SQEPKKDYLVGDSLDELSEGRFAVAYSNDTMEHSFTDEGVEISGYDAQKTGRQTLTLHYQGEVSVFVLVSPKAALN
 DEYLKQKLAEEVAAKNKVYNFASSEVKEAFLKAIEAAEQVLKDHETSTQDQVNDRLNKLTEAHKALNGQEKFTTEK
 TELDQLTGEVQELLAAPNHPHSGSALAPLLEKNKALVEKVDLSPEELTTAKQSLKDLVALLKEDKPAVFSDSKTGVE
 VHFSNKEKTVIKGLKVERVQASAEKKYFAGEDAHVFEIEGLDEKQDQVDSLASYASIVKIPIEKDKKVKVFFLPEGK
 EAVELAFEQTD SHVIFTAPHFTHYAFVYESAEKPQAPAPQNTVLPKPTYQPTSDQKAPKLEVQEEKVAFHRQEH
 ENTEMLVGEQRVIIQGRDGLLRHVFEVDENGQRRRLRSTEVIQEAIPVEIGTKVKTVPVAVATQEKPAQNTAVKSE
 EASKQLPNTGTADANEALIAGLASLGLASLALTLRRKREDDK

SEC ID NO: 60

MSITSFVKRIQDITRNDAGVNGDAQRIEQMSWLLFLKIYDSREMVWELEDEYESIPEELKWRNWAHAQNGERVLT
 GDELLDFVNNKLFKELKELEITSNMPKRTIVKSAFEDANNYMKNQVLLRQVINVIDEVDNFNSPEDRHSFNDIYEKI
 LKDIQNAGNSGEFYTPRAATDFIAEVLDPKLGESMADLACGTGGFLTSTLNRLLSSQRTSEDTKKYNTAVFGIEKKA
 FPHLLAVTNLFLHEIDDPKIVHGNTLEKNVREYTDDEKFDIIMNPPFGGSELETIKNNFPAELRSSETADLFMAVI
 MYRLKENGVRVILPDGFLFGEGVKTRLKQKLVDENLHTIIRLPHSVFAPYTGHTNILLFFDKTKKTEETWYFRLD
 MPDGYKNFSKTKPMKSEHFNPRDWWENREEILEGKFYKSKSFTPSELAEELNVLNLDQCDPKEEEEILNPFELIQNY
 QAERATLNHKIDNVLADILQLEDK

SEC ID NO: 61

MNNTIFYDRLGVSKNASADEIKKAYRKLSSKKYHPDINKEPGAEDKYKEVQEAAYETLSDQKRAAYDQYGAAGANGGF
 GGAGGFGGFGAGGFGGFEIDFSSFFGGGSSRNPNAPRQGGDLQYRVNLTFFEEAIFGTEKEVKYHREAGCRTNGS
 GAKPGTSPVTCGRCHGAGVINVDTQTPGLGMMRRQVTCVCHGRGKEIKYPCCTTCHGTGHEKQAHSVHVKIPAGVETG
 QQIRLAGQGEAGFNGGPGYDLYVVVSVEASDKFEREGTTIFYNLNLNFVQAAALGDTVDTPTVHGDVDELVIPEGTQGTG
 KKFRLRSKGAPSLRGGAVGDQYVTVNVVTPGTGLNDRQKVALKEFAAAGDLKVNPKKKGFFDHIKDAFDGE

SEC ID NO: 62

MNPNLFRSVEFYQRRYHNYATVLIIPLSLLFTFILIFSLVATKEITVTSQGEIAPTSVIAISQSTSDNPILANHLVA
 NQVVEKGDLLIKYSETMEESQKTALATQLRLEKQKEGLGILKQSLKATDLFSGEDEFGYHNTFMNFTKQSHDIEL

GITKTNTEVSNQANLSNSSSSAIEQEITKVQDQIGEYQELRDAIINNRRARLPTGNPHQSIILNRYLVASQGGTQGTAE
EPFLSQINQSIAGLESSIASLKIQQAGIGSVATYDNLATKIEVLRTQFLQASQQLTVENQTELKVQLDQATQR
LENNTLTSPSKGIVHLNSEFEGKNRIPTGTEIAQIFPVITDTREVLITYYVSSDYPLLDKGGTVRLKLEKIGNHGT
TIIGQLQITDQTPTRTEQGNLFKLTALAKLSNEDSKLIQYGLQGRVTSVTTKTYFYDYFKDKILTHSD

SEC ID NO: 63

MSKKLNRKKQLRNLRRAGAFSSSTVTKVVDETKKVVKRAEQSASAAGKAVSKKVEQAVEATKEQAQKVANSVEDFAA
NLGGLPLDRAKTFYDEGIKSASDFKNWTEKELLALKGIGPATIKKLKENGIFK

SEC ID NO: 64

LISLFGLAAPVQADTSIADIQKRGELVVGKQDVPNFQYKDPKTGTYSGIETDLAKMVADELKVKIRYVPVTAQT
RGPLLDNEQVMDIATFTITDERKKLYNFTSPYYTDASGLVNKSAKIKKIEDLNGKTIGVAQGSITQRLITELGKK
KGLKFKFVELGSYPELITSLHAHRIDTFSVDRSILSGYTSKRTALLDSSFKPSDYGIVTKKSNTLNDYLDNLVTKW
SKDGSLLQKLYDRYKLPSSHTAD

SEC ID NO: 65

MSNISLTTLGGVRENGKNMYIAEIGESIFVLNVGLKYPENEQLGVDDVVPNM DYLFENS DRIAGVFLTHGHADAIGA
LPYLLAEAKVPVFGSELTIELAKLFVKGNDAVKKFNDHFVIDENTEIDFGGTUVSFFPTTYSVPESLGIVLKTSEGS
IVYTGDFKFDQATASESYATDFARLAEIGRDGVLALLSDSANADSNIQVASESEVRDEITQTIADWEGRIIVAAVSSN
LSRIQQIFDAADKTGRRIVLTGFDIENIVRTAIRLKKLSLANEILLIKPKDMSRFEDHELIILETGRMGEPINGLRK
MSIGRHRHYVEIKDGLVYIATAPSIKAEAFVARVENMIYQAGGVVKLITQSLHVS GHGNVRDLQLMINLLQPKYLF
VQGEYRELDAHAKAAMAVGMLPERIFIPKGTMMAYENGDFVPAGSVSAGDILIDGNAIGDVGNNVLRDRKVLSEDG
IFIVAITVNRREKKIVARARVHTRGFVYLKKSRLRESSELINQTVEEYLQGGDFDWA DLKGGVRDNLTKYLFDDQT
KRRPAILPVVMEAK

SEC ID NO: 66

MGKGHWNRRKRVYSIRKFAVGACSVMICTCAVLLGGNIAGESVVADETLITHTAEPKKEKMIVEEKADKALETKNI
VERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPRIESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDF
NQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDHESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRL
TFDGVYMSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVI AVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVV
VEKNGTTILTPKLEEQQHGVKETHVTSKIVNTDDKDHVLAEYQIVERGGHVAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILE
VERPKLWTVLNDKPALYELITRYYRDGQLVDAKKDLFGYRYHWTNPEGFSLNGERTKFHGVSLHHDHGALGAEENY
KAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWS
DFDLRTMVERGKNNAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKIKDVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADE
LDAVGFNYSIEDNYKALRAKHPKWL IYGSETSSATRTGRSYYRPERELKHSNGPERNYEQSDYDGNDRVWGKTATASW
TFDRDNAGYAGQFIWGTGYIGEPTPWHNQNQTPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNW
ENKELASKVADSEKIPVRAYSNAASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTS DGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAI
ARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIAADGKDLTYIYYEIVDSQGNVPTANNLVRFAQLHGQGGQLVGVNDG
EQASRERYKAQADGSWIRKAFNGKGVAIVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTGKKEGQKTVLGTVEPKVQTI
IGEAPEMPTTVFPVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIVTVKGMADGREVEARVEVIALKSELPUVKRIAPNTDLNSV
DKSVSYVLIDGSVEEYVDKWEIAEEDKAKLAIPGSRIGATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTG
LTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVE
KADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQAN
TEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVVEYDKGFPKTHKVTWQAIPEKLD SYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSV
EGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAUDDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQTLTKLHVRSQA
TEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQPANRWNTNWRNTPNEASVGVLFQDGSGLSKRSVDN
LSVGFHEDHGVGVPKSYVIEYYVGKTVPAPKNPSFVGNEDHVFND SANWKPVNTNLKAPAQLKAGEMNHFSFDKVE
YAVRIRMVKADNKRGT SITEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLT DYLESVDGKVPVAVTASVSNGLA
TVVPSVREGEPVRVIAKAENGDI LGEYRLHFTKDKSLSHKPVAAVKQARLLQVGGQALELPTKVPVYFTGKDG YETK
DLTVEWEEVPAENLTAKAGQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGTELSDNPNDENSNAFASATNDIDKNSHDRV
YLDNGDHSENRRWTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGVQFFADSGTDAPSKVLERYVGPFEFVPT
YSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDAAGDEINVTFFKAIAKAMRWRMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPAE
STQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVD SGEDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTK
EKPVSSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGGETRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKEEKLREVVEP
TDRIVLVGTKPVAQEAKKPQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQLPSTGSAASQA AVAAGLTLLGLSAGLVVTKGKKED

SEC ID NO: 67

MNKRLFSSKMSLVTLPLALFSQSVLAENIHFSSCKEAWANGYSDIHEGEPGYSAKLDRDHGVA CELKNAPKGAFK
AKQSTAIQINTSSATTSGWVKQDGAUYYFDGNGNLVKNAWQGSYYLKADGKMAQSEWIYDSSYQAWYYLKS DGSYAK
NAWQGAYYLSNGKMAQGEWVYDSSYQAWYYLKS DGSYARNAWQGNYYLKS DKGKMAKGEWVYDATYQAWYYLTS DGS
YAYSTWQGNYYLKS DKGMAVNEWVDGGRYYVGADGVWKEVQASTASSSNDNSSEYSAALGAKSYNSLFHMSKKRMY
RQLTSDFDKFSNDAQAAYIDHLLD

SEC ID NO: 68

MKVIDQFKNKKVLVLGLAKSGESAARLLDKLGAIVTVNDGKPFEDNPAAQSLLEEGIKVITGGHPLELLDEEFALMV
KNPGIPYNNPMIEKALAKGIPVLTVELAYLISEAPIIGITGSNGKTTTTTMMIGEVLTAAGQHGLLSGNIGYPASQV
AQIASDKDTLVMELSSFQLMGVQEFHPEIAVITNLMPTHIDYHGSFSEYVAAKWNIAQNKMTAADFLVLNFNQDLAKD
LTSKTEATVVPFSTLEKVDGAYLEDGQLYFRGEVMAANEIGVPGSHNVENALATIIVAKLRDQDNQTIKETLSAFG
GVKHLQFVDDIKGVKFYNDKSTNILATQKALSGFDNSKVVLIAAGLDRGNEFDELVPDITGLKKMVILGQSAERV
KRAADKAGVAYVEATDIADATRKAYELATQGDVVLSPANASWDMYANFEVRGDLFIDTVAELKE

SEC ID NO: 69

MKKKFALSVALASVALLAACGEVKS GAVNTAGNSVEEKTIKIGFNFEESGSLAAYGTAEQKGAQLAVDEINAAGGI
DGKQIEVVDDKNKSETAEAA SVTTNLVTQSKVS AVGPATSGATAAAVANATKAGVPLISPSATQDGLTKGQDYLF
GTFQDSFQGGKIISNYVSEKLNKVVLYTDNASDYAKGIKSFRESYKGEIVADETFVAGDTDFQAAALTKMKGKDFD
AIVVPGYYNEAGKIVNQARGMGIDKPIVGGDGFNGEEFVQDATAEKASNIYFISGFSTTVEVSAKAKAFDAYRAKY
NEEPSTFAALAYDSVHLVANAAGKAKNSGEIKNNLAKTKDFEGVTGQTSFADHNTVKTAAYMMTMNNGKVEAAEVVK
P

SEC ID NO: 70

MSILEVKNLSHGFGDRAIFEDVSFRLLKGEHIGLVGANGEGKSTFMSIVTGKMLPDEGKVEWSKYVTAGYLDQHSVL
AERQSVRDVLRATFDELFAEARINDLYMKMAEDGADV DALMEEVGELQDRLES RDFYTLDAKIDEVARALGVMDFG
MDTDVTSLSGGQRTKVLLAKLLEKPDILLDEPTNYLDAEHIDWLKRYLQNYENAFVLISHDIPFLNDVINIVYHV
ENQQLTRYSGDYQFQEVYAMKKSQLEAAYERQKEIADLKDFVARNKARVATRNAMMSRQKKLDKMDIELQSEKP
KPSDFPKPARTPGRFIFQAKNLQIGYDRPLTKPLNLTFRNQQVAIIGANGIGKTTLLKSLLGIISPIAGEVERGDY
LELGYFEQEVGGNRQTPLEAVWNAFPALNQA EVRAALARCGLTTKHIESQIQVLSGGGEQAKVRFCLLMNRENNVLV
LDEPTNHLDVDADDELKRALKEYRGSILMVCHEPDFYEGWIDQIWDFFNNLT

SEC ID NO: 71

MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFD
ASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQAARNEAASAPAPQLPAPVGGEDAT
VQSPPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSN
ENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFYSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGD
LKQGSVNI EVKSKT KAILVPVSSLVMDSDSKNYVWIVDEQKAKKVEVSLGNADAENQEIITSGLTNGAKVISNPTSS
LEEGKEVKADEATN

SEC ID NO: 72

SETNHEIDS NFAGRLNLRAGVLDANDGIISIAGVVIGVASATTNIWIIFLSGFTAILAGAFSMAGGEYVS SVSTPKD
TEEA AVSREKLLLDQDRELAKKSLYAAIYQNGEFKTSQALLTNKIFLKNPLKALVEEKYGI EYEFTNPWHAAISSF
VAFFLRSLPMLSVTIFPSDYRIPATV LIVGVALLLTGYTSARLGKAPT KTAMIRNLAIGLLTMGVTFLLGLFSI

SEC ID NO: 73

MKKKLTSLALVGAFGLGSWYGNVQAQESSGNKIHFINVQEGGSDAIILESNGHFAMVDTGEDYDFPDGSDSRYPWRE
GIETSYKHVLTDRVFRRLKELGVQKLDLFI LVTHTSDHIGNVDELLSTYPVDRVYLKKYSDSRITNSERLWDLNLYGY
DKVLQTA AEKGVSVIQNITQGD AHFQFGDMDIQLYNYENETDSSGELKKIWD DNSLSISVVKVNGKKIYLGGLDN
VHGAEDKYGLIGKVDLMKFNNHHD TNKSNTKDFIKNLSPLIVQTSDSL PWKNGVDSEYVNW LKERGIERINAASK
DYDATVFDIRKDG FVNISTSYKPIPSFQAGWHKSAYGNWYQAPDSTGEYAVGWNEIEGEWYFFNQTGILLQNWKK
WNNHWFYLTDSGASAKNWKKIAGI WYFFNKENQMEIGWIQDKEQWYYLDVDGSMKTGWLQYMGQWYFFAPSGEMKMG
WVKDKETWYMYMDSTGVMTGEIEVAGQHYYLED SGAMKQGWKKANDWYFYKTDGSRAVGWIKDKDKWYFLKENGQL
LVNGKTPGYTVDSGAWLVDSIEKSATIKTTSHSEIKESKEVVKKDLENKETSQHE SVTNFSTSQDLTSSTSQSS
ETSVNKSESEQ

SEC ID NO: 74

MDLGPTQRGISVVSQSYINVIGAGLAGSEAAYQIAERGIPVKLYEMRGVKSTPQHKTDNF AELVCSNSLRGDAL TNA
VGLLKEEMRRLGSVILESAEATRV PAGGALAVDRDGFSGMVTEKVANHPLIEVVRDEITELPTDVITVIATGPLTSD
ALAEKITHALNDGAGFFYDAAPIIDVNTIDMSKVYLKSRDYKGEAAYLNAPMTKQEFMD FHEALVNAEEAPLSSFE
KEKYFEGCMPIEVMAKRGIKTMLYGPMPVGL EYPDDYTGPRDGEFKTPYAVVQLRQDNAAGSLYNIVGFQTHLKWG
EQKRVFQMIPLGENAEFVRYGV MHRNSYMDSPNLEQTYRSKKQPNLFFAGQMTGVEGYVESAA SGLVAGINAARLF
KEESEAIFFETTAIGSLAHYITHADSKHFQPMNVNFGIIKELEGERIRDKKARYEKIAERALADLEEF LTV

SEC ID NO: 75

MLIGIPKEIKNNENRVALTPAGVHSLVSRGHRVLIETNAGLGS GFTDADYQKQGA EIVATAGEAWAAELVVKVESL
SSEYGYLRD LLLFTYLMHAAPELADAML TAKTTETVRDNQGGQLPLLVPMSEVAGRMVQIGAHFLT KQAGGSGVL
LGGVPGVPKGKVTIIGGGVVGTHAARIALGLGAQVTILDISSKRLSVLEEVFGSQIQTLMSNSFNIEASVRDADVVI

GAILIPGAKAPELVTDENVKQMRPGSVSLTLLTKVALSKQLTVQRTMNPMSMKNVTFSTMPPLISLVRLALQSPPP
MSLFLISKLWLAKDSHKQSLKMKACVKVLLIKVTLTYQLLKDLIVTTLISMI

SEC ID NO: 76

MKILFVAAEGAPFSKTGGLGDVIGALPKSLVKAGHEVAVILPYYDMVEAKFGNQIEDVLHFEVSVGWRROYCGIKKT
VLNGVTFFYFIDNQYFFRGHVYGDFFDGERFAFFQLAIEAMERIDFIPDLLHVHDYHTAMIPFLLKEKYRWIQAAYE
DIETVLTIHNLFFQGFSEGMLGDLFGVGFERYADGTLRWNNCLNWMKAGILYANRVSTVSPSYAHEIMTSQFGCNL
DQILKMESGKVSIGVINGIDADLYNPQTDALLDYHFNQEDLSGKAKNKAKLQERVGLPVRADVPLVGVISRLTRQKGF
DVVVESLHHILQEDVQIVLLGTGDPAFEGAFSFWFAQIYDPDKLSTNITFDVKLAQEIYAACDLFLMPSRFEPCLGSQM
MAMRYGTLPLVHEVGLRDTVRAFNPIEGSGTGFSFDNLSPYWLNTFTQALDLYRNHPDIWRNLQKQAMESDFSWD
TACKSYLDLYHSLVN

SEC ID NO: 77

MEKYFGEKQERFSFRKLSVGLVSATISSLFFMSVLASSSVDAQETAGVHYKYVADSELSSSEKKQLVYDIPTYVEND
DETYLVYKLSQNLAEPLNTGSKNERQALVAGASLAAMGILIFAVSKKKVKNKTVLHLVLVAGIGNGVLSVHAL
ENHLLLNYNNTDYELTSGEKLPLPKEISGYTYIGYIKEGKTTSESEVSNQKSSVATPTKQKQVDYNVTPNFVDHPSTV
QAIQEQTPVSSSTKPTVEVQVVEKPFSTELINPRKEEKQSSDSQEQLAEHKNLETKKEEKISPKEKTGVNLTNPQDEVL
SGQLNKPELLYREETMETKIDFQEEIQENPDLAEGTVRVKQEGKLKKEIVRIFSVNKEEVREIVSTSTTAPSPR
IVEKGTKKTQVIKEQPETGVEHKDVQSGAIVEPAIQPELPEAVVSDKGEPEVQPTLPEAVVTDKGETEVQPEPDTV
VSDKGEPEQVAPLPEYKGNIEQVKPETPVEKTKQGEPEKTEEVPVKPTEETPVNPNNEGTTGETSIQEAENPVQPAEE
STTNSEKVSPTDSSKNTGEVSSNPSDSTTSVGESNKEPHNDSKNENSEKTVEEVPVNPNEGTVEGTSNQETEKPVQAP
AEETQTNNGKIANENTGEVSNKPSDSKPPVEESNQPEKNGTATKPNESGNTTSENGQTEPEPSNGNSTEDVSTESNT
SNSNGNEEIKQENELDPDKKVEEPEKTELELRNVSDLELYSLNGTYKQHISLEQVPSNPNSYFVKVSSSFKDVLPL
VASISEERKNDKILYKITAKVEKLQEQIESRYKDNFTFYLAKKGTEETTNTSFSNLVKAINQNPSTGYHLAASLNA
NEVELGPDERSYIKDTFTGRLIGEKGKNYAIYNLKKPLFENLSGATVEKLSLKNVAISGKDDIGSLANEQNNNTKI
KQVHVDGVLAGEGIGGLLAKAEQSSITESSFKGRIINTYETTAAYNIGGMVGHLTGDKALLTKSKATVAISSNTNT
SDQTVGGLAGLVDRAQIQDSYAEQDINNPKHFGRVAGVAGNLWDRTSGDVRHAGSLTNVLSNVNTNGNAITGYHY
NEMKVKDTFSSKANRVYNVTLVKDEVSKESFEERGTMLASQIASKKAENPLILPTVEPLSTSGKKDSDFSQVAY
YQAKRNLTYKNIEKLLPFYNKATIVKYGNLVNENSLYQKELLSAVMMKDNQVITDIVSNKQATANKLLHYKDDLSE
KLDLYQNDFAKLAEYSLGNTGLLYTPNQFLYDQTSIHKQVLPDLQKVDYHSEAIRKTLGISPNVKQTELYLEDQFA
KTQQLLEDLSKLLSADAGLASANPVTEGYLVDSKIKRKEALLGLTYLERWYNFSYQGVNVKDLVLYHLDFFGKGN
ASPLDTLIELGKSGFNNLLAKNNVDTYGISLASQHGTTDLFSTLEHYRKVFLPNTSNNDWFKSETKAYIVEEKSTIE
EVKTKQGLAGTKYSIGVYDRITSATWKYRNMVLPPLTLERSVVFVISTMSSLGFGAYDRYRSSDHKAGKALNDFVEE
NARETAKRQRDHYDYWRILDDNAREKLYRNILLYDAYKFGDDNTVGKATEVADFNDPNPAMQHFFGPVGNKVGHNQ
HGAYATGDVAYYMGYRMLDKDGAITYTHEMTHDSQDIYLGGYGRRSGLGPEFFAKGLLQAPDHPDDATITINSILK
HSKSDSTESRRLQVLDPTTRFNNADLKQYVHNMFDVVYMLEYLEGNSILKLDNTQKQQLLRKVNTNEYHPDDGKNV
YATNVVRNLTVEEVERLSFNDLIDNNILSSREYASGKYERNGYFTIKLFAPITYAALSNDIGTPGDLMGRRRIAYELL
AAKGFKDGMPYISNQYEEEAQKQKGTINLYGKTRGLVTDLDLVLEKVFNNQYHTWSEFKKAMYQERQDQFDRLNKVT
FNDTTPQWQTFAKKTTSSVDELQKLMQVAVRKDAEHNYHHNNYNPDIDSEVHKLKRAIFKAYLDQNTDFRSSIFEN
KK

SEC ID NO: 78

MPVEIKTTKEIHPKIYAYTTPVTSNEGWIKIGYTERDVTQRIKEQTHTAHIATDVLWTGDAAYTEEPDKGKTFKDH
DFHHFLSFHDVERRPKTEWFFYFNGTPEKSKNLFDFKVFQHDLSGYQPGKGQDYTLRQEQEEAVAKTLAYFQEHAGGKF
LWNAKPRFGKTLSTYDLARRMEAVNVLIVTNRPAINSWYDDFETFIAGQTTYKFVSESDLSKSRPILSRQEFLLGIL
ADDVYRQAFISLQDLKGSVYLGGEHDKLKWVTDLHWDLLVIDEAHEGVDTFKTDQAFNKIRRNFTLHLSGTSFKALA
KGDFTTEQIYNWSYADEQAQKYSWSLEQEEENPYESLPQLNLFTYQMSQMIQEKLEKGAQIDGENIDYVFDLSEFFA
TDDKKGFIHEHVRNWLDTLSSNEKYPFSTKELRNLKHTFWLLERVASAKALKALLEEHPYENYEIVLAAGDGRM
SEEDDKVKKLSLDLVRKAIAENDKTITLSVGQLTTGVTIPEWTGVLMLSNLKSPALYMAAFAQNPYSWSDNKGNH
FRKERAYVDFAPERTLILFDEFANNLLVTAAGRGTSATREENIRELLNFFPIIAEDRAGKMVEIDAKAVLTTPRQ
IKAREVLKRGFMSNLLFDNISGIFQASQTVLDILNELPVEKEGKVQDSSDLLDFSDVTVDDEGNAVVDHEIVVNQAM
RLFGEKVYGLGESVAELVTKDEERTQKQLVNDLSKTVSSVIVEELKADYSKLTRETEQIKKQITATLENEIRKNDIE
RKISEAHIKQELQQLKEANDKAQDKIQEDLEKRLKENKLIHKEKLEQTLKKEVEKMPKFEQVEIKRVEQLKQS
AQDEIRDHLRGFARTIPSFIMAYGDQTLTDNFDQVPEHVYFVETGITIDQFRYLQDGGQDFAGHLFDKATFDEAI
QEFRLKKKELADYFKDQKEDIFDYIPPQKTQIFTPKRVVKRMVDDLEKENPGIFDDPSKTFIDLYMKSGLYIAELV
KRLYNSNGLKEAFPPEERLKHILEKQVYGFAPSEIYNISTNFIQNLKSKDISRKNFVLADTIPAAKEGSIQKLV
SYFENN

SEC ID NO: 79

MKKILIVDDKEKPISDIIFNMTEGGEVVTAFNGREALEQFEAEQPDIIILDLMLPEIDGLEVAKTIRKTSVPILM
LSAKDSEFDKVLGELGADDYVTKPFSNRELQARVKALLRRSQMPVQDQGEADSKPQPIQIGDLEIVPDAYVAKKYG
EELDLTHREFELLYHLASHTGQVITREHLLTETVWGYDYFGDVRTVDVTVRRLEKIEDTPSRPEYILTRRGVGYMR
NNA

SEC ID NO: 80

MKKKFLAFLLLIFPIFSLGIAKAETIKIVSDTAYAPFEFKDSDQTYKGIDVDIINKVAEIKGWNIAQMSYPGFDAAVN
 AVQAGQADAIMAGMTKTKEREKVFTMSDYYDTKVVIATTKSHKISKYDQLTGKTGVKNGTAAQRLETIKDKYGF
 TIKTFDTGDLMNNSLSAGAI DAMMDKPVIEYAINQGD LHIEMDGEAVGSFAFGVKKGSKEYHLVTEFNQALSEM
 KDGS LDKI I KWTASSSSAVPTTTTLAGLKAIPVKAKYIIASDSSFAFPVFQNSSNQYTGIDMELIKAIKADQGF
 EITNPGF DAAISAVQAGQADGIIAGMSVTDARKATFDSESYTANTILGVKESSNIA SYEDLKGT VGVKNGTASQ
 TFLTENQSKYGYKIKTFADGSSMYDSLNTGAIDAVMDDEPVLKYSISQGGKLTPISGTPIGETAFVKKGANPELI
 EMFNNGLANLKANGEFQKILDKYLASESSTASTSTVDETTLWGLLQNNYKQLLSGLGITLALALISFAIAIVIGIIF
 GMFSVSPYKSLRVISEIFVDVIRGIPLMILAAFIWGI PNFI ESITGQQSPINDFVAGTIALSLNAAAYIAEIVRGG
 IQAVPVGQMEASRSLGISYGKTMRKIILPQATKMLPNFVNQFVIALKDDTTIVSAIGLVELFQTGKIIIRNYQSFK
 MYAILAIFYLVIIITLLTRLAKRLEKRIR

SEC ID NO: 81

MAFESLTERLQNVFKNLRRKKGKISESDVQEATKEIRLALLEADVALPVVKDFIKKVRERAVGHEVIDTLNPAQQIIK
 IVDEELTAVLGSDTAEIKSPKIPTIIMMVGLQAGAGKTTFAGKLANKLKKEENARPLMIAADIYRPAADQLKTLGQ
 QIDVPVFALGTEVPAVEIVRQGLEQAAQTNHNDYVLIDTAGRLQIDELLMNELRDVKALAQNEILLVVDAMIGQEA
 NVAREFNAQLEVTGVILTKIDGDTRGGAALSVRHITGKPIKFTGTGKITDIEFHPDRMSSRILGMGDMTLTIEKA
 SQEYDEQKALEMAEKMRENTFDNFIDQLDQVQNMGMEDLLKMIIPGMANNPALQNMKVDERQIARKRAIVSSMT
 EERENPDLLNPSRRRRRIAAGSGNTFVEVNKFIKDFNQAKQLMQGVMSGDMNKMKGMPINPNLPKNMPPMGGMDMS
 ALEGMMGGGMPDLSALGGAGMPDMSQMFGGGLKGKIGEFAMKQSMKRMANKMKKAKKKR

SEC ID NO: 82

MSQIWTKEKFISQVQGGVIVSCQALPGEALYNEEFSLMPFMAKAALAEAGAVGIRANSVRDIKAIQKVVDLPITIGI
 RDYPPQEPYITATMKEVDELVECGTTVIAFDATLRPRYDGLVSEFIKKIKEKYPNQLLMADVSNLDEGLYAFKSGV
 DFGVTTLSGYTSTSVQSDPEPDFELMKKLADFNIPVIAEGKIHYPEQLKKAYSLGVTSVVIGGATRPKEIAQRFINV
 IK

SEC ID NO: 83

MRYLTAGESHGPRLTAIEGIPAGLPLTAEDINEDLRRRQGGYGRGGRMKIENDQVVFTSGVRHGKTTGAPITMDVI
 NKDHQKWL DIMSAEDIEDRLKSKRKITHPRPGHADLVGGIKYRFDLRLNSLERSSARETTMRVAVGAVAKRLLAELD
 MEIANHVVVFGGKEIDVPENLTVAEIKQRAAQSEVSIVNQEREQEI KDYIDQIKRDGDTIGGVVETVVGVPVGLGS
 YVQWDRKLDARLAQAVVSINAFKGVFGLGFEAGYRKGSQVMDEILWSKEDGYTRRTNNLGGFEGGMTNGQPIVVRG
 VMKPIPTLYKPLMSVDIETHEPKATVERS DPTALPAAGMVMEAVVATVLAQEILEKFSSDNLEELKEAVAKHRDYT
 KNY

SEC ID NO: 84

MVVMNRIRVSKRVEKKLAKGLVLEASDLENVNLKDQEEVEQGGEGNFLTAYLSQQNKGLGWFI SKDKVAFNQAFF
 ETLFRKAKEKRNAYYQDDLTTAFRLFNQEGDGGGLTVDLYGDYAVFSWYNSYVYQIRQTISEAFRQVFPEVLGAYE
 KIRFKGLDYESAHVYGGQEPDFFNVLENGVLQVFMNDGLMTGIFLDQHEVRGSLVDGLAMGKSLNMFSTAAFSV
 AAAMGGASHTTSVDLAKRSRELSQAHFQANGLSTDEHRFIVMDVFEYFKYAKRKDLTYDVIVLDPPSFARNKKQTF
 VAKDYHKLISQSL EILNPGGIIASTNAANVSQKFTEQIDKGFAGRSYQILNKYGLPADFAYNKKDESSNYLKVIS
 MKVSK

SEC ID NO: 85

MTKTLKRPEVLS PAGTLEKLKVAVQYGA DAVFIGGQAYGLRSRAGNFTFEQMEEGVQFAAKYGAKVYVAANMMVMEG
 NEAGAGEWFRKL RDIGIAAVIVSDPALIMIAVTEAPGLEIHLSTQASATNYETLEFWKELGLTRVVLAREVSMEELA
 EIRKRTDVEIEAFVHGAMCISYSGRCTL SNHMSMRDANRGGSQSCRWKYDLYDMPFGKERKSLQGEIPEEFSMSAV
 DMSMIDHIPDMIENGVDSLKIEGRMKSIHYVSTVTNICYAAVDAYLESPEKFEAIKQDLVDEMVKVAQRELATGFYY
 GTPSENEQLFGARRKIPEYKFVAEVVSYDDAAQTATIRQNVINEGDQVEFYGPGFRHFETYIEDLHDAKGNKIDRA
 PNPMELLTIKVPQPVQSGDMVRALKEGLINLYKEDGTSVTVRA

SEC ID NO: 86

MNTYQLNNGVEIPVLGFGTFKAKDGEEAYRAVLEALKAGYRHIDTAAIYQNEESVGQAIKDSGVPREEMFVTTKLWN
 SQQTYEQTRQALEKSIEKGLDYL DLYLIHWP NPKPLRENDW KTRNAEVWRAMEDLYQEGKIRAIGVSNFLPHHL
 ALLETATIVPAVNQVRLAPGVYQDQVVAYCREKGILLEAWGPFQGGELFDSKQVQEI AANHGKSVQIALAWSLAEG
 FLPLPKSVTTSRIQANLDCFGIELSHEERETLKTIAVQSGAPRVDDVDF

SEC ID NO: 87

LSEKSREEEKL SFKEQILRDLEKVKGYDEV LKEDAEVVRTPANEPSTEELMADSLSTVEEIMRKAPTVPTHPSQGV
 ASPADEIQRET PGVPSHPSQDVPSSPAEESGSRPGPGVPRPKKL EREYNETPTRVAVSYTTAEKKAQAGPETPTPA
 TETVDIIRDTSSRRSRREGAKPVKPKKEKSHVKAFVISFLVFLALLSAGGYFGYQYVLD SLLPIDANSKKYVTVGIP
 EGSNVQEI GTTLEKAGLVKHGLIFS FYAKYKNYTD LKAGYYNLQKSMSTEDLLKELQKGGTDEPQEPVLATLTIEG

YTLDQIAQAVGQLQGD FKESLTAE AFLAKVQDET FISOAVAKYPTLLES LPVKDSGARYRLEGYLF PATYSIKESTT
IESLIDEMLAAMDKNLSPYYSTIKSKNLT VNELLT IASLVEKEGAKTEDRKLIAGVFYNRLNRDMPLQSNIAILYAQ
GKLGNISLAEDVAIDTNIDSPYNVYKNVGLMPGPVDSPLDAIESSINQTKSDNLYFVADVTEGKVVYANNQEDHD
RNVAEHVNSKLN

SEC ID NO: 88

MKQERFPLVSDDEVMLTEMPVMNLYDES DLISNIKGEYRDKNYLEWAPIAEEKPVKPIEKQVEKPKKAPLGVKKEGK
SYAEVAREEARADLKKKRSANYLTQDFSLARRHSQPSLVRQGNQPTAPFQKENPGFEVKYSQKLTQSHYILAEVHS
IPTKNEEVSAAPKKNYDFLKKSQIYNKKSQTEQERRVAQELNLTMRTE

SEC ID NO: 89

MKKS KSKYLTLAGLVLTGVLLSACGNSSTASKTYNYVYSSDPSSLNYLAENRAATS DIVANLV DGLLENDQYGNII
PSLAEDWTVSQDGLTYYTKLRKDAKWFTSEGEYAPVTAQDFVTGLQYAADKKSEALYLVQDSVAGLDDYITGKTS
FSTVGKALDDQTVQYTLVKPELYWNSKTLATILFPVNADFLKSKGDDFGKADPSSILYNGPFLMKALVSKSAIEYK
KNPNYWDAKNVFVDDVKLTYYDGSQDES LERNFTAGAYTTARLFPNSSSYEGIKEKYKNNIISYMNSTSYFFNFNL
DRKSYNYTSKTS DIEKKSTQEA VLKNFRQAINFAFDRTSYGAQSEGKEGATKILRNLVPPNFVSIKGD FGEVVA
SKMVNYGKEWQGINFADGQDPYYPNEKAKAKFAEAKKELEAKGVQFPIHLDKTVEVTDKVGIGQGVSSIKQSIESVLG
SDNVVIDIQQLTSDDEFSSGYFAQTAAQKDYDLYHGGWGPDYQDPSTYLDIFNTNSGGFLQNLGLEPGEANDKAKAV
GLDVYTQMLEEANKQDPAKRYEKYADIQAWLIDSSLVLPVSVRGGTPSLRRTVPFAAAYGLTGTKGVESYKYLKVQ
DKIVTTDEYAKAREKWLKEEESNKKAQEELAKHVK

SEC ID NO: 90

MAKEPWQEDIYDQEE SRAERRHRNHGGADRMANRILTILASIFFVIVVMVIVLIYLSSGGSNRTAALKGFHSDAS
VVQISSSSSSQPEQSSEPESTSSSSEEAANPEGTIKVLAGEGEAAIAARAGISIAQLEALNPGHMATGSWFANPGDV
IKIK

SEC ID NO: 91

MPITSLEIKDKTFGTRFRGFDPEEVDFELDIVVRDYEDLVRANHDKNLRIKSLEERLSYFDEIKDSLSQSVLIAQDT
AERVKQAAHERSNIIHQAEQDAQRLLLEEAKYKANEILRQATDNAKKVAVETEELKNKSRVHFQRLKSTIESQLAIV
ESSDWEDILRPTATYLTQTSDEAFKEVVSEVLGEPIPAIEEPIIDMTRQFSQAEMAELQARIEVADKELSEFEAQIK
QEVERPTPVVSPQVEEELLILQLAQCMKNQK

SEC ID NO: 92

MSLKDRFDRFIDYFTEDESSLPYEKRDPEVFTSVNSSQEPALPMNQPSQASAGTKENNITRLHARQQLANQSQBAT
DKVIIDVRYPRKYEDATEIVDLLAGNESILIDFQYMTVEQARRCLDYLDGACHVLAGNLKKVASTMYLLTPVNVIVN
VEDIRLPDEDDQGEFGFDMKRNVR

SEC ID NO: 93

MSDLKKYEGVIPAFYACYDDQGEVSPERTRALVQYFIDKGVQGLYVNGSSGECIYQSVEDRKLILEEVMMAVAKGLT
IIAHVACNNTKDSMELARHAESLGVDIAIATIPPIYFRLPEYSVAKYWNDISSAAPNTDYVIYNIPQLAGVALTPSLY
TEMLKNPRVIGVKNSSMPVQDIQTFVSLGGEDHIVFNGPDEQFLGGRLMGARAGIGGTYGAMPELFLKLNQLIADKD
LETARELQYAINAIIGKLTSAHGNMYGVIKEVLKINEGLNIGSVRSPLTPVTEEDRPVVEAAAALIRETKERFL

SEC ID NO: 94

MIQIGKIFAGRYRIVKQIGRGGMADVYLAKDLILDGEEVAVKVLRTNYQTDPIAVARFQREARAMADLDHPHIVRIT
DIGEEDGQQYLAMEYVAGLDLKRYIKEHYPLSNEEAVRIMGQILLAMRLAHTRGIVHRDLKPQNILLTPDGTAKVTD
FGIAVAFQETSLTQTNMGLSVHYLSPEQARGSKATVQSDIYAMGIIFYEMLTGHIPYDGD SAVTIALQHFQKPLPS
VIAENPSVPQALENVIKATAKLTNRYRSVSEMYVDLSSSLSYNRRNESKLIFDETSKADTKTLPKVSQSTLTSIP
KVQAQTEHKSINKNPSQAVTEETYQPAQPKKHRFKMRYLILLASLVLAASLIWILSRTPATIAIPDVAGQTVAEAKA
TLKKANFEIGEKEKTEASEKVEEGRIIRTDPGAGTGRKEGKINLVVSSGKQSFQISNYVGRKSSDVIAELKEKKVPD
NLKIEEEEESENESEAGTVLKQSLPEGTTYDLSKATQIVLTVAKKATTIQLGNYIGRNSTEVISELKQKKVPENLIKI
EEEESESEPGTIMKQSPGAGTTYDVSKPTQIVLTVAKKVTSVAMPSYIGSSLEFTKNNLQIVGIKEANIEVVEVT
TAPAGSAEGMVVEQSPRAGEKVLDLNKTRVKISIIYKPKTTSATP

SEC ID NO: 95

MTKLIFMGTPDFSATVLKGLLTD DRYEILAVVTQPDRAVGRKKVIEQETPVKQAAKEAGLSIYQPEKLSGSPEMEDLM
KLGADGIVTAAFGQFLPSKLLDSMDFAVNVHASLLPRHRGGAPIHYALIQGDDEAGVTIMEMVKEMDAGDMISRRSI
PITDEDNVGTLEFKLALVGRDLLD TLPAYIAGDIKPEPQDTSQVTFSPNIKPEEEKLDWNKTNRQLFNQIRGMNPW
PVAHTFLKGRDFKIYEALPVEGQGNPGEILSIGKKELVATAEGALSLKQVQPAQKPKMDIASFLNGVGRTLTVGER
FGD

VFRRLGQDFQLRKVKKILKQINALKGKMSSLSQDELVAKTVEFRQRLSEGESLDDILVEAFVVRREADKRILGMFPY
DVQVMGAIVMHYGNVAEMNTGEGKTLTATMPVYLNAFSGEGVMVTPNEYLSKRDAEEMGQVYRFLGLTIGVPFTED
PKKEMKAEKKLIYASDIIYTTNSNLGFDYLNNDNLASNEEGKFLRPFNYVIIDEIDILLDSAQTPLIIAGSPRVQS
NYYAIITDLVTTLVEGEDYIFKEEKEEVWLTTKGKASAEFLGIDNLYKEEHSAFARHLVYAIRAHKFLTQDKDYII
RGNEMVLVDKGTGRLEMETKLQGLLHQAIEAKEHVKLSPEYTRAMASITYQSLFKFMNKISGMTGTGKVAEKEFIETY
NMSVVRIPTRNRRQRIDYPDNLTYITLPEKYVASYLEYIKQYHAKGNPLLVFGVSVMSQLYSSLLFREGIAHNVNAN
NAAREAQIISSESGQMGAVTVATSMAGRGTDIKLGKGVAELGGLIVIGTERMESQRIDLQIRGRSGRGQDPGMSKFFV
SLEDDVIKKFGPSWVHKKYKDYQVQDMTQPEVLKGRKYRKLVEKAQHASDSAGRSARRQTLLEYAESMNIQRDIVYKE
RNLKLDGSRDLEDVVVDIERYTEEVAADHYASRELLFHFIVTNISFHVKEVPDYIDVTDKTAVRSFMKQVIDKELS
EKKELLNQHDLPEQFLRLSLKKAIDDNWVEQVDYLQQLSMAIGGQASAKNPIVEYYQEAAYAGFEAMKEQIHADMVR
NLLMGLVEVTPYKEGIVTHFP

[illegible]

STSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASESASTSASASASTSASASASISASESASTSASASASTSAS
 ASASTSASASASTSASESASTSASASASTSASESASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTS
 SESASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTS
 TSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASESAS
 SASTSASESASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASESASTSASA
 ASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTS
 TSASASASISASESASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTS
 ASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSAS
 SASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASASTSASASAST
 EE

SEC ID NO: 98

MSNEKNTNTNVEKKDATVVAHEIKGELTYEDKVIQKIIGLSLENVSGLLGIDGGFFSNLKEKIVNSDDVTSGVNVEV
 GKTQVAVDLNVIVEYQKNVPALYSEIREIVSSEVAKMTDLEIVEINVNVVDIKTKEQHEADSVSLQDRVSDVAESTG
 EFTSEQFEKAKSGLSGFSSTVQEKVSEGVEAVKGAANGVVSHENTRVN

SEC ID NO: 99

MTKEKNVILTARDIVVEFDVRDKVLTAIRGVSLELVEGEVLALVGESGSGKSVLTKTFTGMLEENGRIAQGSIDYRG
 QDLTALSSHKDWEQIRGAKIATIFQDPMTSLDPIKTIGSQITEVIVKHQGGKTAKEAKELADYMNKVGIPDADRRFN
 EYPFYSGGMRQRIVIAIALACRPDLICDEPTTALDVTIQAQIIDLLKSLQNEYHFTTIFITHDLGVVASIADKVA
 VMYAGEIVEYGTVEEVFYDPRHPYTWSLLSSLPQLADDDKGDLYSIPGTPPSLYTDLKGDALFALRSDYAMQIDFEQKA
 PQFSVSETHWAKTULLHEDAPKVEKPAVIANLHDKIREKMGFAHLAD

SEC ID NO: 100

MKKNRVFATAGLVLLAAGVLAACSSSKSSDSSAPKAYGYVYTADPETLDYLSSKNSTTVVTSNGIDGLFTNDNYGN
 LAPAVAEDWEVSKDGLTYTYKIRKGVKWFSTSDGEEYAEVTAKEFVNGLKHAADKKSEAMYLAEANSVKGLADYLSGTS
 TDFSTVGKAVDDYTLQYTLNQPEPFWNSKLTYSIFWPLNEEFETSKGSDFAKPTDPTSLLYNGPFLKGLTAKSSV
 EFVKNEQYWDKENVHLDTINLAYDGSQESLERNFTSGAYSARLYPTSSNYSKVAEEYKDNIIYTTQSGSGIAGLG
 VNIDRQSYNYTSKTTDSEKVATKKALLNKDFRQALNFAIDRSAYSAQINGKDGAALAVRNLFVKPDPVSAGEKTFGD
 LVAAQLPAYGDEWKGVNLADGQDGLFNADKAKAEFAKAKKALEADGVQFPFIHLDPVPDQASKNYISRIQSFQSVET
 VLGVENVVVDIQMTSDEFLNITYYAAANASSEDWVSGGVSWGPDYQDPSTYLDILKTTSETTKTYLGFDPNPNPS
 VVQVGLKEYDKLVDEAARETSDLNVRYEKYAAAQAWLTSSSLFIPAMASSGAAPVLSRIVPFTGASAQTSKSGSDVY
 FKYLKSQDKVVTKEEYKAREKWLKEKAESNEKAQKELASHVK

SEC ID NO: 101

MKKKYWTLAILFFCLFNNSVTAQEIKNLNDGNITHQTSESFSESEDEKQVDYSNKNQEEVDQNKFRIDKTELFTV
 TDKHLEKNCKCLELEPQINNDIVNSESNNLLGEDNLDNKIKENVSHLDNRGGNIEHDKDNLESSIVRKYEWIDIKVT
 GGGESYKLYSKSNSKVSIAILDSGVLDQNTGLLKNLSNHSKNYVPNKGYLGKEEGEGEISDIQDRLGHGTAVVAQI
 VGDDNINGVNPHVNIINVYRIFGKSSASPDWIVKAIQDAVDGNDIINLSTGQYLMIDGEYEDGTNDFETFLKYKKA
 DYANQKGVIIIVAAALGNDSLNVSQSDLLKLSSRKKVRKPGLVVDVPSYFSSSTISVGGIDRLGNLSDFSNKGDSDAI
 YAPAGSTLSLSELGLNNFINAEKYKEDWIFSATLGGYTYLYGNSFAAPKVSGAIAMIIDKYKCLKDQPYNYMFVKKF
 KKHQ

SEC ID NO: 102

MKKDELFEFGYLIKSAADLRQTRAGKNYLAFTFQDDSGEIDGKLWDAQPHNIEAFTAGKVVMKGRREVYNNTQVNO
 ITLRLPQAGEPNPDPADFKVKSQVVDVKEIRDYMSQMIKFIEPNVWQRIVRNLYTKYDKEFYSPAAKTNHHAFETGLA
 YHTATMVRADAISEVYPQLNKSLLYAGIMLHDLAKVIELTGPQTEYTVRGNLLGHIALIDSEITKTVMELGIDDT
 KEEVVLLRHVILSHHGLLEYGSPVRPRIMEAEIIMIDNLASMMMSTALALVDKGEMTNKIFAMDNRSFYKPDLD

SEC ID NO: 103

VTILGKDTVQASAKGESVTQEAATPEYKLENTPGGDKGNTGSSDANANEGGGGQAGGSAHTGSQNSAQSSQASKQLAT
 EKESAKNAIEKAAKDKQDEIKGAPLSDKEKAELLARVEAEKQAAALKEIENAKTMEDVKEAETIGVQAIAMVTPKRP
 VAPNAAPKTTAPQATAGTMQDVYQSPAGKQLPNTGSASSAALASLGLVAVTSGFALLGRKTRRRK

SEC ID NO: 104

MNADDVTIYDVAREAGVSMATVSRVVNGNKNVKENTRKKVLEVIDRLDYRPNVAVARGLASKKTTTVGVVIPNITNG
 YFSSSLAKGIDDAEMYKYNIVLANSEDNEKEVSVVNTLFSKQVQGGIIMGYHLTDKIRSEFSRSRTPVLAGTVDV
 EHQLPSVNIQYKQATIDAVSYLAKENERIAFVSGLVDDINGKVRVLVGYKETLKKAGITYSEGLVFESKYSYDDGYA
 LAERLISSNATAAVVTGDELAAGVLNGLADKGVSPEDFEIITSDDSQISRFTPNLTTIAQPLYDLGAISMRMLTK
 IMHKEELEEREVLLPHGLTERSSSTRKRK

SEC ID NO: 105

MKKKLVPNLFWUWGAASSGPQTEGQYGVHENVMDYWFKTHPEDFFDNVGPLVASNFFHTYTEDFHLMKEIGVNSFR
TSIQWSRLIKNLETGEPDPKGIAFYNAIIEEAKKNQMDLVMNLHHFDLPVELLQKYGGWESKHVVVELFVKFAKTAFT
CFGDKVHYUTTFNEPMVIPEAGYLAFHYPNLKGKGKEAVQVIYNLNLASAKVIQLYRSLELDGKIGIILNLTPAYP
RSNSPEDLEASRFTDDFFNKVFLNPAVKGTFFPERLVKQLERDGVLSHTEKELQLMKSNTVDLGVNYYHPKRVQAA
ANPEEYQTPWMPDQYFKEYEWLERRMNPYRGWEIFPKAIYDIAMIVKEEYGNIPWFISENGMGVENEARFIDENGVI
DDVYRIEFYEEHLRWLHKAIEEGSHCFGYHAWTAFDWWSWNNAYKNRYGFIISVDLETQKRTIKSSGRWYRKVSNNNG
FEVEIEE

SEC ID NO: 106

VENLTNFYEKYRVYLTRPRLELLAVVTIVFCAVLVFFLNIPGKGVKLNDNGTIVYDGSIVRGKMNQAGTITFQNGDQ
YTGGFNNGAFNGKGTQSKEGWTYEGDFVNGQAEKGKLTTEQEVVYEGTFKQGVFQAK

SEC ID NO: 107

MLNKIRDYLDFAGLQYRNPDKAGAEREKMLAFRHKGQEARVFTELAKAFQASHPEWQLQQTSMNQAQRLRPHFW
VYLQRDQGVTEPMMALRLYGTSTDFGISLEVSIERKKDEQTLGKQAKVLDIPTVKGIYYLTYSNGQSQRWAEANEK
RRTLREKVRSDQEVKVLVVDVPMTENSSEEEIVEGLLSYSKILPYLATRK

SEC ID NO: 108

MVQNSCWQSKSHKVKAFTLLESLLALIVISGGLLLFQAMSQLLISEVRYQQQSEQKEWLLFVDQLEVELDRSQFEKV
EGNRLYMKQDQDKDIAIGKSKSDDFRKTNARGRGYQPMVYGLKSVRITEDNQLVRFHFQFQKGLEREFYRVEKEK

SEC ID NO: 109

MKKMMTFLKKAKVKAFTLVEMLVVLLIISVLFLLFVPNLTKQKEAVNDKGKAADVVKVVSQAELYSLEKNEDASLRK
LQADGRITEEQAKAYKEYNDKNGGANRKVND

SEC ID NO: 110

MTSKVRKAVIPAAGLGTRFLPATKALAKEMPLIVDKPTIQFIVEEALKSGIEDILVVTGKSKRSIEDHFDNSFELEY
NLKEKGKTDLLKLVDKTTDMRLHFIRQTHPRGLGDAVLQAKAFVGNPEFVVMGLGDDLMIDITDEKAVPLTKQLMDDYE
RTHASTIAVMPVPHDEVSAYGVIAPQEGEKDGLYSVETFEKPAPEQAPSDLAIGRYLLTPEIFEILEKQAPGAGN
EIQLTDAIDTLNKTQRVFAREFKGARYDVGDQKFGFMKTSIDYALKHPQVKDDLKNYLIQLGKELTEKE

SEC ID NO: 111

MQNQLNELKRMLEFFQKQKNKKSARPGKKGSSTKSKTLDKSVIFPAILLSIKALFNLLFVLGFLGGM LGAGIAL
GYGVALFDKVRVPQTEELVNQVKDISSISEITYSDGTVIASIESDLLRTSISSEQISENLKKAIIATEDEHFKEHKG
VVPKAVIRATLGKFVGLGSSSSGGSTLTQQLIKQQVVGDAPTLARKAAEIVDALALERAMNKDEILTTYLNVPFGRN
NKGQNIAGARQAAEGIFGVDASQLTVPQAAFLAGLPQSPITYSPYENTGELKSDLEDLEIGLRRKAVLYSMYRTGAL
SKDEYSQYKDYDLKQDFLPSGTVTGISRDYLYFTTLAEQERMYYDLAQRDNVSAKELKNEATQKFYRDLAAKEIEN
GGYKITTITIDQKIHSAMQSAVADYGYLLDDGTGRVEGVNLMQDGTGAILGFVGGGRNYQENQNNHAFDTKRSPASTT
KPLLAYGIAIDQGLMGSETILSNYPTNFANGNPIMYANSKGTGMMTLGEALNYSWNIPAYWTYRMLREKGVQVKGGM
EKMGEIPEYGIESLPMGGGIEVTVAQHTNGYQTLANNGVYHAKHVISKIEAADGRVVYEQDKPVQVYSKATATIM
QGLLREVLSSRVTTTFSNLTSLNPTLANADWIGKTGTTNQDENMULMLSTPRLTLGGWIGHDDNHSLSRRAGYSNN
SNYMAHLVNAIQQASPSIWGNERFALDPSVVKSEVLKSTGQKPEKVSVEGKEVEVTGSTVTSYWANKSGAPATSYRF
AIGGSDADYQNAWSSIVGSLPTPSSSSSSSSSSSDSSNSSTTRPSSSRARR

SEC ID NO: 112

MSSKFMKSAAVLGTATLASLLLVACGSKTADKPADSGSSEVKELTVYVDEGYKSYIEEVAKAYEKEAGVKVTLKTGD
ALGGLDKLSLDNQSGNVDPVMMAPYDRVGLSGSDGQLSEVKLSGDAKTDDTTKSLVTAANGKVYGAPAVIESLVMY
NKDLVKDAPKTFADLENLAKDSKYAFAGEDGKTAFADWTFNYTYGGLLAGNGAYVFQNGKDAKDIGLANDGSIV
GINYAKSWYEKWPKGMDTEGAGNLIQTQFQEGKTAIIDGPWKAQAFKDAKVNYGVATIPTLPNGKEYAAGGGKA
WVIPQAVKNLEASQKFVDFLVATEQKVLVDKTNEIPANTEARSYAEGKNDLTTAVIKQFKNTQPLPNISQMSAVW
DPAKNMLFDAVSGQKDAKTAANDAVTLKETIKQKQFGE

SEC ID NO: 113

MIDKVVRLNLLTFFFCMTKIIIFLTTILVKKKKICYNEFKLRNRKQKGVIMWVLGFILFMIFFYSNNSKKIKKLEN
KIKRLERKEKGNAEMSRLLQEMIGKEPIITGVYIGPDNWEVVDVDEEWVKLRRVDNTGKEKFLQRIEDIQTFEFDG
E

SEC ID NO: 114

MILSKNREDGLRKFNIRLNTLRTLNLHGLFGHYGGSLSIVEVLAVLYGEIMPMTPEIFAARDRDYFILSKGHGGPA
LYSTLYLNGFFDKEFLYSLNTNGTKLPSPDRNLTPGIDMTTGLGQGISVATGLAYGQRIRKSPFYTYAIVGDGEL
NEGQCWEAIQFASHQQLSNLIVFVDDNKKQLDGF TKD ICNPGDFVEKFSAFGFESIRVKGS DIREIYEGIVQLKQSN
NSSPKCIVLDTIKGGVQELEEMKSNHHLRPTVEEKQMLTSVVERLSQELEETE

SEC ID NO: 115

MKKTTLISLTAAVILAAYVPNEPILADTPSSEVIKETKVGSIQNNIKYKVLTVEGNIGTVQVGNVTPVEFEAG
QDGPFTIPTKITVGDKVFTVTEVASQAFSYPDETGRIVYPPSSITIPSSIKKIQKKGFHGSKAKTIIFDKGSQLE
KIEDRAFDFSELEEELPASLEYIGTSAFSFSQKLKLTSSSSKLELISHEAFANLSNLEKLTLPKSVKTLGSLNF
RLTTSLKHVDVEEGNESFASVDGVLFSDKTQLIYPSQKNDESYPKETKELASYSFNKNSYLKLELNEGLEKI
GTFADADAILEEISLPLNSLETIERLAFYGNLELKEILPDNVKNFGKHVMNGLPKLKS LTIGNNINSLPSFFLSGV
LDLSKEIHIKNKSTEF SVKKDTFAIPETVKFYVTSEHIKDVLKSNLSTSNDIIEKVNDNIKQETDVAKPKKNSNQGV
VGWVKDKGLWYYL NESGSMATGWVKDKGLWYYL NESGSMATGWVKDKGLWYYL NESGSMATGWVKDKGLWYYL NESG
SMATGWVKDKGLWYYL NESGSMATGWVKDKGLWYYL NESGSMATGWVTSGKWYYTYNSGDLVNTTTPDGYRVNAN
GEWVG

SEC ID NO: 116

MVRFTGLSLKQTAIEVLKGHISLPDVEVAVTQSDQASISIEGEGHYQLTYRKPQLYRALSLLVTVLAEADKVEI
EEQAAAYEDLAYMVDCSRNAVNLVSAKQMIELALMGYSTFELYMEDTYQIEGQPYFGYFRGAYS AEELQEI EAYAQ
QFDVTFVPCIQTLAHL SAFVKWGVKEVQELRDVEDILLIGEKKVYDLIDGMFATLSKLKTRKVNIGMDEAHLVGLGR
YLILNGVVDRLMCMQHLERVLDIADKYGFHCQMWSDMFFKLMSADGQYDRDVEIPEETRVYLDRLKDRVTLVYWDY
YQDSEKYNRNRNHHKISHDLAFAGGAWKWIGFTPHNHFSRLVAIEANKACRANQIKEVIVTGWGNDNGGETAQFSI
LPSLQIWAELS YRNDLDGLSAHFKTNTGLTVEDFMQIDLANLLPDLPGNLSGINPNRYVVFYQDILCPILDQHMTP EQ
DKPHFAQAAETLANIKEKAGNYAYLFETQAQLNAILSSKVDVGRIRQAYQADDKESLQQIARQELPELRSQIEDFH
ALF SHQWLKENKVFGLDTVDIRMGLLQRIKRAESRIEVLQGLDRIDELEVEILPFTDFYADKDFAAATTANQWHT
IATASTIYTT

SEC ID NO: 117

MSNSFVKLLVSQLFANLADIFFRVTIANIYIISKSVIATSLVPIILIGISSFVASLLVPLVTKRLALNRVLSLSQFG
KITILLAILVGMFTVMQSVAPLVTYLFFVVAISILDGFAAPVSYAIVPRYATDLGKANSALSMTGEAVQLIGWGLGGLL
FATIGLLPTTCINLVLYIISFLMLFLPNAEVEVLESETNLEILLKGWKLVARNPRLRFVSANLLEIFSN TIWVSS
IILVFTTELLNKTESYWGYSNTAYSIGIISGLIAFRLSEKFLAAKWEPLFTPNLKTQNPCLSLDPGWFLFSPNG
CFLLDKKEFPLYGISVEKNTKRKETHMNSLPNHFFQNSFYQLSFDGGHLTQYGGLIFFQELFSQKLKERISKYLV
TNDQRRYCRYSDSDILVQFLFQLLTG YGTDYACKELSDAYFPKLLLEGGQLASQPTLSRFLSRTDEETVHSLRCLNL
ELVEFFLQFHQNLQNLVIDIDSTHFTTYGKQEGVAYNAHYRAHGYHPLYAFEGKTGYCFNAQLRPGNRYCSEEDSFI
TPVLERFNQLLFRMDSGFATPKLYDLIEKTGQYYLIKLLKNTVLSRLGDLSLPCPQDEDLTILPHSAYSETLYQAGS
WSHKRRVCQF SERKEGNLFYDVISLVTNMTSGTSQDQFQLYRGRGQAEENFIKEMKEGFFGDKTDSSTLIKNEVRMMM
SCIAYNLYFLKHLAGGDFQTLTIKRFRLFLHVVGKCVTRGRKQLLKLSSLYAYSELSALYSRIRKVNINLPVPY
EPPRRKASLMMH

SEC ID NO: 118

MNYSKALNECIESAYMVAGHFGARYLESUHLIAMSNSHSYVAGATLNDYPYEMDRLEEVALELTETDYSQDETTFE
LPFSRRLQVLFDEAEYVASVVHAKVLGTEHVLYAILHDSNALATRILERAGFSYEDKKDQVKIAALRRNLEERAGWT
REDLKALRQRHRTVADKQNSMANMMGPQTPSGGLEDYTHDLTEQARSGLPEVIGRDKEISRMILSRKTKNNPV
LVGDAGVGKTAALALGAQRIASGDVPAEMAKMRVLELDLMNVVAGTRFRGDFEERMNNIKDIEEDGQVILFIDELH
TIMGSGSGIDSTLDAANILKPALARGTLRTVGATTQEEYQKHIEKDAALSRRFAKVTEEPSVADSMTILQGLKATY
EKHHRVQITDEAVETA VM AHRYLTSRHLPSAIDLDEAAATVQNKAKHVKADDSLSPADKALMDGKWKQAAQLI
AKEEEVPVYKDLVTESDILTTLSRLSGIPVQKLQTD AKKYLNLEAELHKRVIQDQAVSSISRARRNQSISRSHK
RPIGSFMFLGPTGVKTELAKALAEVLFDDDESALIRFDMSEYMEKFAASRLNGAPPGYVGYEEGGELTEKVRNKPYS
VLLFDEVEKAHPDIFNVLLQVLDGVLTD SKGRKVDFSNTIIMTSNLGATALRDDKTVGFGAKDIRFDQENMEKRM
FEELKKAYRPEFINRIDEKVVFHSLSSDHMEVVKIMVKPLVASL TEKGIDLKLQASALKLLANQGYDPEMGARPLR
RTLQTEVEDKLAELLLKGDVLVAGSTLKIGVKAGQLKFDIA

SEC ID NO: 119

MKILPFIARGTSYYLKMSVKKLVFLVVLMLAAGDSVYAYS RGNCSIARGDDYPAYYKNGSQEIDQWRMYSRQCTS
FVAFRLSNVNGFEIPAAYGNANEWGHRARREGYRVNDPTIGSITWSTAGTYGHVAWVSVMGDQIEIEEYNYGYTE
SYNKRVIKANTMTGFIHFKDLDDGGSVGNSSSTSTGGTHYFKTKSAIKTEPLASGTVIDYYPGEEKVHYDQILEKDG
YKWL SYTAYNGSYRYVQLEAVNKNPLGNSVLSSTGGTHYFKTKSAIKTEPLVSATVIDYYPGEEKVHYDQILEKDG
KWL SYTAYNGSRRYIQLEGVTSSQNYQNSGNISSYGSHTSSSTVGWKKINGSWYHFKSNQSGSTGWLKDGSSWYYLK
LSGEMQTGWLKENGLWYYLGSSGAMKTGWYQVSGKWYYSYSSGALAVNTTVDGYRVNSDGERV

SEC ID NO: 120

MKVIFLADVKGKGGKEIKEVPTGYAQNFLIKKNLAKEATAQAVGELRGKQKSEEKAHAEMIAEGKAQLEAEET
VVEFVEKVGPDGRTFGSITNKKIAEELQKQFGIKIDKRHIQVQAPIRAVGLIDVPVKIYQDITSVINLRVKEG

SEC ID NO: 121

MSEIEIINAKKIYHDVPVIENLNITIPKGSFLTLLGASGCGKTTLLRMIAGFNSIKDGEFYFDDTKINNMEPSKRNI
GLVFQNYAIFPHLTVRDNVAFGLMQQKVPKEELIQQTNKYLELMQIAQYADRKPDKLSGGQQQRTLACALAVNPSV
LLMDEPLSNLEAKRLDMRQTIQHEVGITTVYVTHDQEEAMAISDQIAVMKDGVIQQIGRPKELYHKPANEFVA
TFIGRTNIIPANLEKRSYGAYIVFSDGYALRMPALDQVEEQAIHVSIRPEEFKDESQDIEGTIRDVYVGLNLTDF
IETGFASKIQVSEESTFEEELQKGNRIRLRINTQKLNIFSADGSQNLKGVNHGT

SEC ID NO: 122

MVKRRIRRGTREREKVVVPEQSSIPSYPVSVTSNQGTDAVEPAKAVAPTDDWKQENGWYFYNTDGSMATGWVQVN
SSWYVLNSNGSMKVNQWFQVGGKWYYVNTSGELAVNTSIDGYRVNDNGEWVR

SEC ID NO: 123

ELRRLSRLVDQELYFGCGWRLSLEWLPSMRKDSWPSNTAPRTTMVQ

SEC ID NO: 124

DCIRKQPFTRDEPNKTCRKTKPSKSYCSYRW

SEC ID NO: 125

GQRNPRRIERVIRMAETKPRISKKEG

SEC ID NO: 126

QKRLFKIFHLFQKKSGWNQKSSCLKLNLSLNRKMTQMTKMFRSIFQPKKPLNTNFQAYNSLHQINQKISLKRRLS
EKISKS

SEC ID NO: 127

LVIIVLKIQSKSETDFIFKTWPFILLSKIIPMLVLDQVSIWNTNRETVAYSKLLAIKTLKGDYHDGQSKKIRLSHA
SRVRTPSWYPHDMADSTRIMAFSRKGC

SEC ID NO: 128

ERLPAFPRSLSGRKLDAQGGTKEKGS DGRSP

SEC ID NO: 129

RNCLSTWKSNNYHTEIKRGTVRQCLGKGRFKEVYSADYAQQSYENNRKRSVKKSSLTKELKEKILHYHNQKFSPEM
MVMAGVNVGISTIIYYWIIHGGKLGSLKQDLYPRKGKALKKQASTNFKPAGQSIQRPAINLRLENGHYEIDTVLL
TRSKNYCLIVLTDKRSRHQIIRLIPNKSAEVVNQALKLILKQHKILSITADNGTEFNRLFDIFSEEHIYYAHPYASW
ERGTNENHNRLIRR

SEC ID NO: 130

PVMTISSPTNKNMDLSTKASPSQPLQGGKHGMIWSGK

SEC ID NO: 131

TSSIRIHRKSSPNWTTTPHLALSAETN

SEC ID NO: 132

YFLPHKYARESLSLPSTNKILHRKQGS

SEC ID NO: 133

AAFKKDQINERVEKLGKLPITINYNGKSEVIDSKEKLQELMNKAVKDEVAQI

SEC ID NO: 134

AYAHSKRSAGSGRAGGRQCLCQCNKCRDRDFKY

SEC ID NO: 135

HGRPYHKPHQPHHHGFPQQSYNLLPPKHKPTLCVRR

SEC ID NO: 136

KGKILLLPRLTTQRWQKIRPDSRKSANNKANLDFHNSRCKSSLSDEAPNLHKNPALLVHSLSRVIAVLLELSPLQA
YSIVKFSPKEDDLIHDDAILVRFGILEVHDSPELLLLLYHTHSYRFSCSIYLS

SEC ID NO: 137

FTVSHVFLLYLSFNPRPKSMSLSFTSSKLLRPRFRFTIISASDFSVKSCVLIIPARFKQLYERTDKSSSSSIVRSKIR
SSDSVSASFITSVDLAISVRFVNKSRCSVKIRAESPKASSGIIVPFVKISRVNLSKPSLLPTRAGST

SEC ID NO: 138

LVCMNKGKCYKERNNCCH

SEC ID NO: 139

FHYLSKYFLVSAITTGDKTKRAIKFGRAIKALTISAIITISNSINPPNKTMTSTKTTR

SEC ID NO: 140

GKKVFIKYPLSRVSSKTGPMITGRTKDKIVDKKVGCPFEKSTVKYSS

SEC ID NO: 141

SSPVFPKLVMSGANKPRERRNFPFSSKMSFHLTFVL

SEC ID NO: 142

YLTFSVPIASSKVKLTRYWRSSPWGAFGLREEPPPKKLEKISSKPPKPPAPLKPPKPPAPPKPLAPAPYWS

SEC ID NO: 143

QSWRPIPDSCYTQEKLTIPKRRKDIKDFYHNSIQRHKNSHKSHLLDSYRLIITRLAEIVHENKILIVLILYVTNI
PSRSRRYEVRV

SEC ID NO: 144

LFRFYRVIVLYRGWHIYLLILVNLQYVQNVFRKDRFLVRGAQPPFHGERSAGHLVLPYVL

SEC ID NO: 145

ITHPPLNPEHFVSRVFSSGLKSYQPKDDRFLRKPSDSRHPESGNSGKWQVLNSPLVIVK

SEC ID NO: 146

TLAKAVGLMYSPPIPPKPFLGRITTDSSSI

SEC ID NO: 147

PGSPFSEISGAGFFGVAKRIFPRPPRPWATINSCPCSIKSVKTLPVASRTVVPCGTRTLRSSAPRPCIPLVIPFS
PESALK

SEC ID NO: 148

INSLTLATSLSKRRAPRKASKASPRMVSRLRPPDFSSPLPNLINWSNWQSRAPAKLSSRTIARSFDRSPSGFLGY
FLYRYSEINNCRITASPKNSKRSLEIFKRRCSLA

SEC ID NO: 149

PIGKRNCKAECQSHHLEKQKTFQSRKTKRYGASPEPRYRESRKPRLSQ

SEC ID NO: 150

QPLGHSKAEHETICSHTFDNHTTETIPNQVKGRDMTSSETLPFPSKNQNGKAKQIP

SEC ID NO: 151
PCSLPDYGLVGSYHSCHYQSNDRFLESHGNWRTLLYSWSWILCQEKTLFPHDLASLYPSCVRTSIHRYCLLHVKK
LRNSISTFFFTHIDKVLVQAHISQFUMKRTYQHIFFLGCNNLIVHCC

SEC ID NO: 152
RVKDNHLDKLVKALLKRRSSTQYYIHQLLRKMIRLYGHQQLHNNSEILVYSQYGHVDLLLLLETNKIPVY

SEC ID NO: 153
QVIKIDIATTNKTESVKSQSEREKKRLTSSNILKVRGRPI

SEC ID NO: 154
AFKSSKVPSLDPSSSTKTYSISVSKSGSKASRA

SEC ID NO: 155
DKTDPLARKLPDKSKPSTSFCTKSLSPVNMASLTSAPSKTKASLGICSPADKRMTSPSTNSSGLRATS

SEC ID NO: 156
LCRLQTQARPRGSVTNLTKQNKVYRYLNYLRQTQLSAM

SEC ID NO: 157
CIQSIGNEGQCKGNSCYVGKEIHLAPISDIVGHKGKEEGDDGNDQGRQFYFLAHLVGSAFLRSFPLLYSKGINEEG
DGIGNDGRLISKDIINSTGQNGINNTKVISPFA

SEC ID NO: 158
TSTKLVIDTTTFMTFCTNNTKSSKFTNTFTKLDVGTTRHVGCNGGTTLSIHDDLGFISIVVFGIQDFVRNTSCNQ
FLRNVVTSFNRYCTNQDRLTLLVTSLVFQNRFKLRFDTCIKKV

SEC ID NO: 159
ISTGVPTCSMYPLLKTAILSDKVKASS

SEC ID NO: 160
LSTMSSIKSILCSLPHTHTIFSKSAISPKRGSTAI

SEC ID NO: 161
SCSYSSSTNSKACSIVGLSKPTIFICVTPISAAKAISSASRPANSSTFKVCVSKIISSNLVFYLLLYQKRGGAPNFS
VSPPLFNRELFICYLPILPISYSTVRDRDLH

SEC ID NO: 162
VTSCIVPAVACGALVVLGAALGATGLLGTVTMAMACTPIVSASFSTSSIVFAFSISLRAACFSASTLAKSSAFSLSES
GAPLISSCLSLAAFSMAFLADSFVANCLEACD

SEC ID NO: 163
YSPFNHSILIRKTTKIINPNPKAPRMNWRSKVWSNQPVNISTNHTKSDRPIKK

SEC ID NO: 164
DYFKFRTTFTRFSTVKPYSANTFGAGAEAPKVSIPRTAPSRPTYLYQF

SEC ID NO: 165
RGRRGCLVARIKAPRLVIKPKRTIDPPTKDRYSPPLSATSLVSPKSPIISFPAKMDKNPKRKLNSKVIFNASVT

SEC ID NO: 166
TPPYTKIPAKTAIIPFISAQDFNQAQRLSG

SEC ID NO: 167

MGIALENVNFYQEGTPLASAAALSDVSLTIEDGSYALIGHTSGSKSTILQLLNGLLVPSQGSVRVFDTLITSTSKN
KDIRQIRKQVGLVFQFAENQIFEETVLKDVAFGPQNFVSEEDAVKTAREKLALVGIDESLFDSPFELS GGGMMRRV
AIAGILAMEPSILVLDEPTAGLDPLGRKELMTLFKKLHQSGMTIVLVTHLMDDVAEYANQVYVMEKGRLVKGGKPSD
VFQDVVFMEEVQLGVPKITAFCKRLADRGVSFKRLPIKIEEFKESLNG

SEC ID NO: 168

MVMTDPIADFLTRIRNANQAKHEVLEVPASNIKKGIAEILKREGFVKVNEIIEDDKQGVIRVFLKYGPNGEKVITNL
KRVSKPGLRVYKKREDLPKVLNGLGIAILSTSEGLLTDKEARQKNVGGEVIAYVW

SEC ID NO: 169

MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLV
VDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGGVNNVPARMQYEKIT
AHSMEQLKVFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQVNFQIYYTVSVDAVKNPQGVFQDVTVTVEDLKQRGISAE
RPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDEVEAAFEALIKGVKVPQTEWKQILDNTEVKAVILGGDPSSGARVVTGKVD
MVEDLIQEGSRFTADHLGLPISYTTSLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWNELSYD
HQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWVRTVYEKTDLPVLRKRTISIWGTTLYP
QVEDKVEN

SEC ID NO: 170

MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLV
VDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGGVNNVPARMQYEKIT
AHSMEQLKVFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQVNFQIYYTVSVDAVKNPQGVFQDVTVTVEDLKQRGISAE
RPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDEVEAAFEALIKGVKVPQTEWKQILDNTEVKAVILGGDPSSGARVVTGKVD
MVEDLIQEGSRFTADHLGLPISYTTSLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWNELSYD
HQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWVRTVYEKTDLPVLRKRTISIWGTTLYP
QV

SEC ID NO: 171

MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLV
VDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGGVNNVPARMQYEKIT
AHSMEQLKVFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQVNFQIYYTVSVDAVKNPQGVFQDVTVTVEDLKQRGISAE
RPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDEVEAAFEALIKGVKVPQTEWKQILDNTEVKAVILGGDPSSGARVVTGKVD
MVEDLIQEGSRFTADHLGLPISYTTSLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWNELSYD
HQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWVRTVYEKTDLPVLRKRTISIWGTTLYP
QVEDKVEN

SEC ID NO: 172

MKKVRKIFQKAVAGLCCISQLTAFSSIVALAETPETSIPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAFELKNNTDGTTVSQRTEA
QTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPPVGYKPKSTKQWTVVEKNGRRTTVQGEQVENREEALSDQYPQTGTYPDVQTPYQII
KVDGSEKNGQHKALNPNPYERVPIEGTLSKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVILLDNSNSMS
NIRKNARRAERAGEATRSIDKITSSENVALVYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFUNYDQTSFTTN
TKDYSYLKLTNDKNDIVELKNKVPTEADHDGNRLMYQFATFTQKALMKADEILTQARQNSQKVFHITDGVPTM
SYPINFNHATFAPSQNLNAFFSKSPNKDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFDTKTVEYKGAFAFPVKP
EKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNWRESILAYPFSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPG
TDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTKILEQLNRYFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTL
TANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNKVLVYDTTEKRIRVTGLYLGTDEKVTLTYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTL
HPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEITISKEKLGDIIEFIKVNKNKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGT
YQNVRTGEDGKLTfKNLSDGKYRLFENSEPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTSIVPQDIPAGYEFTNDKHYITN
EPIPPKREYPRTGIGMLPFYLGICMMMGVLLYTRKHP

SEC ID NO: 173

MKSINKFLTMLAALLTASSLFSAAVFAAGTTTTSVTHKLLATDGDMDKIANELETGNYAGNKVGLPANAKEIA
GVMFVUTNTNNEIIDENGQTLGVNIDPQTFKLSGAMPATAMKKLTEAEGAKFNTANLPAKYKIYEIHSLSITYVGED
GATLTGSKAVPIEIELPLNDVDDAHVYPKNTEAKPKIDKDFKGKANPDTPRVDKDTPVNHQVGDVVEYIIVTKIPAL
ANYATANWSDRMTEGLAFNKGTVKVTVDVALEAGDYALTEVATGFDLKLTDAGLAKVNDQNAEKTVKITYSATLND
KAIVEVPESNDVTFNYGNNPDHGNTPKPNKNENGDLTLTKTWVDATGAPIAGAEATFDLVNAQTGKVVQTVTLTT
DKNTVTVNGLDKNTYEYKFVERSIKGSADYQEIITAGEIAVKNWKENPKPLDPTPEKVVITYGKKFVKVNDKDNRLA
GAEFVIANADNAGQYLARKADKVSQEEKQLVVTTKDALDRAVAAYNALTAQQQTQQKEKQVDAQAAAYNAAVIAANN
AFEWVADKDNENVVKLVSDAQGRFEITGLLAGTYYLEETKQAPAGYALLTSRQKFEVTATSYSATGQGIETAGSGKD
DATKVVNKKITIPQTTGGIGTIIFAVAGAAIMGIAVYAVVKNKDEDQLA

SEC ID NO: 174

MKSINKFLTMLAALLLTASSLFSAAVFAADNVSTAPDAVTKTLTIHKLLLSEDDLKTWDNGPKGYDGTQSSSLKDL
 TGVVAEEIPNVYFELQKYNLTGKEKENLKDDSKWTTVHGGLTTKDGLKIETSTLKGVIYRREDRTKTTYVGPNGQV
 LTGSKAVPALVTLPLVNNNGTVIDAHVFPKNSYNKPVDKRIADTLNNDQNGLSIGTKIPYVNTTIPSNAFATS
 FWSDEMTEGLTYNEDVTITLNNVAMDQADYEVTGKNGFNKLKTEAGLAKINGKDDADQKIQITYSATLNSLAVADIP
 ESNDITYHYGNHGDHGNTPKPTKPNNGQITVTKTWDSQPAPEGVKATVQLVNAKTGEKVGAPVELSENNWTTYWSGL
 DNSTEYKVEEYNGYSAEYTVESKGLGVKNWKDNNPAPINPEEPRVKTYGKKFVKVDQKDRLENAQFVVKKADSN
 KYIAFKSTAQQAADKAAATAKQKLDAAVAAYTNAADKQAAQALVDQAAQYENVAYKEAKFGYVEVAGKDEAMVLT
 NTDGQFQISGLAAGTYKLEEKAPGEFAKIDDDVEFVVGAGSWNQGEFNLYKDVQKNDATKVVNKKITIPQTGGIGTI
 IFAVAGAAIMGIAVYAYVKNKDEDQLA

SEC ID NO: 175

MKSINKFLTILAALLTVSSLFSAAVFAAEQKTKTLTVHKLLMTDQELDAWNSDAITTAGYDGSQNFQFKQLQGV
 PQGVTEISGVAFELQSYTGPGKEQENLTNDAVWTAVNKGVTETGVKFDTEVLQGTYRLVEVRKESTYVGPNGKVL
 TGMKAVPALITLPLVNGVVENAHVYPKNSDKPTATKTFDAAAGFVDPGEKGLAIGTKVPYIVTTTIPKNSTLAT
 AFWSDEMTEGLDYNQDVVVNYNGQPLDNSHYTLEAGHNGFILKLNKGLEAINGKDAEATITLKYATLNALAVADV
 PEANDVTTFHYGNNGPHGNTPKPNKPNKNGELTITKTWADAKDAPIAGVEVTFDLVNAQTGEVVKVPGHETGIVLNQTN
 NWTFATGLDNNTEYKFVERTIKGYSADYQITITETGKIAVKNWKDENPEPINPEEPRVKTYGKKFVKVDQKDERLKE
 AQFVVKNEQGGYALAKSAAQAVNEKAAAEAKQALDAAIAAYTNAADKNAQAQAVVDAQKTYNDNYRAARFGYVEVE
 RKEDALVLTSTNTDGGQFQISGLAAGSYTLEETKAPEGFAKLGDVKEFVGAGSWNQGFNYLKDVQKNDATKVVNKKIT
 IPQTGGIGTIIFAVAGAVIMGIAVYAYVKNKDEDQLA

SEC ID NO: 176

MTMqMqMqMISRIFFVMALCFSLVWGAHAVQAQEDHTLVQLQENYQEVVSQLPSSRDGHRLQVWKLDDSYSDDRVQI
 VRDLHSWDEKLSFFKTSFEMTFLQIEVSHIPNGLYYVRSIIQTDVSYPAEFLFEMTDQTEVPLVIVAKKTD
 MTTKVKLIKVDQDHNRLEGVGFKLVSVARVSEKEVPLIGEYRYSSSGQVGRTRYTDKNGEIFVTNLPLGNRYRFEV
 EPLAGYAVTTLDTDVQLVDHQLVTITVNVQKLPRGNVDFMKVDGRTNTSLQAGAMFKVMKEESGHYTPVLQNGKEVVV
 TSGKDGRRFVEGLEGYLWELQAPTGYVQLTSPVSFTIGKDRKELVTVKNKRPRIQVDPDTGEETLYILMLVA
 ILLFGSGYYLTKKPN

SEC ID NO: 177

DETLIHTAEKPKKEEMIVEEKADKALETKNVVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIES
 QASSQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIENRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESP
 AQNEGGQALNGGEAWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLYKDGRENV
 AVHAVNKQPPSSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTITLTPKLEEQQHGKVEHVTSTKIVNTDDKHDLVAEYQI
 VERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHW
 PNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGAALGAENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQEEAF
 DTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKV
 IKDVKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHPKWLTYGSETSSATRTGSGYYRPER
 ELKHSNGPERNEQSDYGNDRVWGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGTYIGEPTPWHNQNQTPVKSSYFIVDT
 AGIPKHDFYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGKIPVRAYSNAASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQ
 TSDGRTYQEGANANELYLEWQVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYIYYE
 IVDSQGNVPTANNLVRFQLHGQGGQLVGVDNGEQASRERYKAQADGGSWIRKAFNGKGVAIVKSTEQAGKFTLTAHSD
 LLKSNQVTFTGKKEGQEKTVLGTVEPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSAERPVTWLSLVDVSKPGIVTVKGMAD
 GREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTNLNSVDKSVSYVLTDGSGVQEYEVDKWEIAEEDKAK

SEC ID NO: 178

IAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPVVPTVTVGGEAVTGLTSRQPMQYRTLSYGAQLPEVT
 ASAENADVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDG
 TQAVLPADKVTFTSTSGEGEVAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKGQVELTIQANTEKKIAQSIQPVNVVTDLHQP
 SLPATVTVVEYDKGFPKTHKVTWQAIPKEKLDYQIFEVLGKVEGIDLEAKVSVSEGVSVVEVSVTTPIAEAPQLP
 ESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTLTKLHVRSQAQTEQGANISDQWGTSELPLAFAS
 DSNPSDPVSNVNDKLISYNNQPANRWNTNWRNSNEASVGVLFQDSGILSKRSVDNLSVGFHEDHGVGAPKSYVIEYY
 VGKTVPAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVNTLKAQAQKAGEMNHFSFDKVETYAIRIRMVKADNKRGTSITEVQ
 IFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESDVGKVPVAVTANVSNNGLATVPSVREGEPPVRVIAKAENG
 ILGEYRLHFTKDKNLLSHKPVAQVQARLLQVQQAELPTKVVPYFTGKDGYTEKDLTVEWEEVPAENLTAKAGQFTV
 RGRVLGSNLVAEVTVRVTDKLGELTSDNPYDENSNQAFASATNDIDKNSHDRVYLDNGDHSNRRWNTNWSPTPSS
 NPEVSGVIFRENGKIVERTVAQAKLHFFADSGTDAPSCLVLERYVGPGEVPTYYSNYQAYESGHPFNNPENWEAV
 PYRADKDAAGDEINVTFAVKAKVMRWRMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPESTQSKILVQKELADFAENRQD
 YQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSDGSLPVLVRLVSESGQVKEYRIQLTKEKPVSAVEDLPKLEFVEKDLA
 YKTVEKDDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTVINPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTKPVAQEAKKPQVSEKADT
 KPIDSSEADQTNKAQ

SEC ID NO: 179

MKKVRKIFQKAVAGLCCISQLTAFSSIVALAETPETSIPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEA
 QTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVPVGYKPKSTKQWTVVEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQTGTYPDVQTPYQII
 KVDGSEKNGQHKALNPMPYERVIPEGTLKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTTVETKEASTPLDVVILLDNSNSMS
 NIRHNHAHRAEKAGEATRALVDKITSNPDNRVALVYTGSTIFDGSEATVEKGVADANGKILNDSALWTFDRTTFTAK
 TYNYSFLNLTSDDPTDIQTIKDRIPSDAEELNKDKLMYQFGATFTQKALMTADDILTQARPNSKKVIFHITDGVPTM
 SYPINFKYTGTTQSYRTQLNNFAKTPNSSGILLEDFTVTSADGEHKIVRGDGESYQMFTKKPVTDQYGVHQILSIT
 SMEQRAKLVSAGYFYGTDLYLWYRDSILAYPFNSSTDWITNHGDPPTTWYNGNMAQDGYDVFTVGVGVNGDPTDE
 ATATRFMQSISSSPDNYTNVADPSQILQELNRYFYTTIVNEKKSIENTITDPMGELIDFQLGADGRFDPADYTLTAN
 DGSSLVNNVPTGGPQNDGGLLKNAKVFDYTTTEKRIRVTGLYLTGTEKVTLTYNVRLNDQFVSNKFYDTNGRTTLHPK
 EVEKNTVRDFPIPKIRDVRKYPEITIPKEKKLGEIEFIKINKNDKKPLRDVAVSLQKQHPDYDYGAIQNGTYQN
 VRTGEDGKLTFKNLSDGKYRLFENSEPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPI
 PPKREYPRTGIGMLPFYLGICMMMGVLLYTRKHP

SEC ID NO: 180

ADGVTPTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTETPKAELQPEAPKTVEETPATDKVASLPKTEEPQEEVSSTPSDKA
 EVVTPTSAEKETANKKEEEEASPKKEEAKVEDSKESNTDKTDKPAKKDEAKAEADKPETETGKERAATVNEKLAKK
 KIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNDGLRFLMDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYNDP
 NGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFTKALI
 DKYAAFYAKKTEIFNIGLDEYANDATDAKGSVVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAYANDLARIVKSHGLKPMFNDG
 IYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLINTNDWCYVLGRNADGGGWYNDLQGLNGIKNTP
 ITSVPKTEGADIPIIIGGMVAADWTPSARYSPSHLFKLMRHFANANAIFYAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESVA
 AVKEAEKAIRSLDSNLSRAQDDTIDQAIKLAETVNNLTLTPEAQKEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLDQL
 KRIDVKASELGYSDVHLLGNDGLRFLNDMTITANGKTYASDDVKKATIEGTKAYYDDPNGTALTQAEVTELIEYA
 KSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKKNPQAHFDKVSCTTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFGT
 DEYANDATSAGGWYLLKWLQYLGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFYEDKDDVQFDKDVLSYWSKGWGYN
 LASPQYLASKGYKFLNTNGDWYVIGNHKQDEAYPLSKAVENSGKVPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIWADRPSA
 EYKEEIEFELMTAFADHNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAKTAALNLYNLRNKAELDTLVANL
 KAALQGLKPAATHSGSLDENEVAANVETRPTELITRTEEIPFEVICKENPNLPAGQENIITAGVKERTHYISVLTEN
 GKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGSPVTHKGDESLAPTTEVKPRLDIQEEEEIPFTTVTRENPLLLKGTQVITKGV
 NGHRSNFYSVSTSDAGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIEVVGTMVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSPAPSTAPAEES
 KALPQDPAPVVTEKK

SEC ID NO: 181

GAEETTTNTIQQSQKEVQYQQRDTKNLVENGDFGQTEDGSSPWTGSKAQGWSAWVDQKNSSADASTRVIEAKDGAIT
 ISSPEKLRAAVHRMVPPIEAKKKYKLRFKIKTDNKVGIKVRRIEESGKDKRLWNSATTSGTKDQWTIEADYSPTLDV
 DKIKLELFYETGTGTVSFKDIELVEVADQPSQSDQDKQLEEKIDLPIGKKHVFLADYTYKVENPDVASVKNIGLE
 PLKEGTTNVIVSKDGKEVKKIPLKILASVKDTYTDRLDDWNGIAGNQYYSKNEQMAKLNQELEGGVADSLSSISS
 QADRIYLWEKFSNYKTSANLTATYRKLEEMAKQVTNPSSRYQDETUVRTVRDSMEWMHKKHYVNSEKSIVGNWWDYE
 IGTTPRAINNTLSLMKEYFSDEEIKKYTDVIEKFVPDPEHFRKTTDNPFKALGGNLVDMGRVKVIAGLLRKDDQEISS
 TIRSIQVFKLVQDQEGGYQDGSYIDHTNVAYTGAYGNVLIDGLSOLLPIQKTKNPIDKDKMOTMYHWIDKSFAPL
 LVNGELMDMSRGRSISIRANSEGHVAAVEVLRGHRIADMSEGETKQRLQSLVKTIVQSDSYDDVFKNLKTYKDISLM
 QSLLSADAGVASVPRTSYLSAFNMKDKTAMYNKAEKGFGLSLFSSRTLNYEHMKNENKRGWYTSDDGMFYLYNGDLSH
 YSDGYWPTVNPYKMPGTTETDAKRAQSDTGKVLPSAFVGTSLKDDANATATMDFTNWNQTLTAHKSWMFLKDKIAFL
 GSNIQNTSTDTAATTIDQKLESSNPYKVYVNDKEASLTEQEKDYPETQSVFLESSDSKKNIGYFFFKSSSISMSKA
 LQKGAWKDINEGQSDKEVNEFLTISQAHKQNGDSYGYMLIPNVDRATFNQMIKELESSLIENNETLQSVYDAKQGV
 WGVYKYYDDSVSTISNQFQVLKRGVYTIKKEGDEYKIAYNPETQESAPDQEVFKKLEQAAQPVQNSKEKEKSEEEK
 NHSDQKN

SEC ID NO: 182

GAEETTTNTIQQSQKEVQYQQRDTKNLVENGDFGQTEDGSSPWTGSKAQGWSAWVDQKNSSADASTRVIEAKDGAIT
 ISSPEKLRAAVHRMVPPIEAKKKYKLRFKIKTDNKVGIKVRRIEESGKDKRLWNSATTSGTKDQWTIEADYSPTLDV
 DKIKLELFYETGTGTVSFKDIELVEVADQPSQSDQDKQLEEKIDLPIGKKHVFLADYTYKVENPDVASVKNIGLE
 PLKEGTTNVIVSKDGKEVKKIPLKILASVKDTYTDRLDDWNGIAGNQYYSKNEQMAKLNQELEGGVADSLSSISS
 QADRIYLWEKFSNYKTSANLTATYRKLEEMAKQVTNPSSRYQDETUVRTVRDSMEWMHKKHYVNSEKSIVGNWWDYE
 IGTTPRAINNTLSLMKEYFSDEEIKKYTDVIEKFVPDPEHFRKTTDNPFKALGGNLVDMGRVKVIAGLLRKDDQEISS
 TIRSIQVFKLVQDQEGGYQDGSYIDHTNVAYTGAYGNVLIDGLSOLLPIQKTKNPIDKDKMOTMYHWIDKSFAPL
 LVNGELMDMSRGRSISIRANSEGHVAAVEVLRGHRIADMSEGETKQRLQSLVKTIVQSDSYDDVFKNLKTYKDISLM
 QSLLSADAGVASV

SEC ID NO: 183

ANSEGHVAAVEVLRGHRIADMSEGETKQRLQSLVKTIVQSDSYDDVFKNLKTYKDISLMQSLLSADAGVASVPRTSY
 LSANMMDKTAMYNKAEKGFGLSLFSSRTLNYEHMKNENKRGWYTSDDGMFYLYNGDLSHYSDGYWPTVNPYKMPGT
 TETDAKRAQSDTGKVLPSAFVGTSLKDDANATATMDFTNWNQTLTAHKSWMFLKDKIAFLGSNIQNTSTDTAATTID

QRKLESSNPYKVYVNDKEASLTEQEKDYPETQSVFLESSDSKKNIGYFFFKSSISMSKALQKGAUKDINEGQSDKE
 VENEFLTISQAHKQNGDSYGYMLIPNVDRATFNQMIKELESSLIENNETLQSVYDAKQGVWGVYKYYDDSVSTISNQF
 QVLKRGVYTIRKEGDEYKIAYYNPETQESAPDQEVFKKLEQAAQPVQNSKEKEKSEEEKNHSDQKN

SEC ID NO: 184

DETLITHTAKEPKKEEKMIVEEKADKALETKNVVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIES
 QASSQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIENRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIPKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESP
 AQNEGGQNLNGGEAWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLYKDGRENVI
 AVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVETHVTSKIVNTDDKDHELVAEYQI
 VERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHHWT
 PNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGAEGEENYKAERYRLKQMKEMGVNSIRTTHNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAF
 DTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKV
 IKDVKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHPKULIYGSETSSATRTRGSYYRPER
 ELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGVGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGDIYIGEPTPHNNQNPVVKSSYFGIVDT
 AGIPKHDFFYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQ
 TSDGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYIYYE
 IVDSQGNVPTANNLVRFLHGGQQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKVAIVKSTEQAGKFTLTAHSD
 LLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWLSLVDVSKPGIVTVKGMAD
 GREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTNLNSVDKSVSYVLTGDSVQYEVVDKWEIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLE
 GQPIHATLVVEEGNPAAPVPTVTVGGEAVTGLTSRQPMQYRTLQSYGAQLPEVTASAENADVTVLQASAANGMRASI
 FIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEVEAIR
 KGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKGQVELTIQANTEKKIAQSIKRVNVVTDLHQPESLPATVTVEYDKGFPKTHKVTWQ
 AIPKEKLDYQIFEVLGKVEGIDLEARKVSVEGIVSVVEVSVTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIR
 PEQYAKEGVFTVNGRLEGTLTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQPA
 NRWTNWNRSNPEASVGVLFQDGSILSKRSVDNLVGFHEDHGVGAPKSYVIEYYVGKTVPAPKNPSFVGNEDHVFN
 DSANWKPVTNLKAPQKAGEMNHFSFDKVETIAIRIRMVKADNKRGT SITEVQIFAKQVAAAKQGGTRIQVDDGKDL
 ANFNPDLDYYLESVGKVPVAVTANVSNNGLATVVPVSVREGEPVRVIAKAENGDIJGEYRLHFTKDKNLLSHKPVAA
 VKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKDGYTEKDLTVEWEEVPAENLTAGQFTVRGRVLGSLNLVAEVTVRVTDKLG
 TSDNPNYDENSNAQFASATNDIDKNSHDRVYDLNDGHSNRRWTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVAQ
 AKLHFFADSGTDAPSKLVLERYVGPGEFVPTYYSNYQAYESGHPFNNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFAVKA
 KVMWRMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVAST
 VVDSGEDSLPVLRLVSESQKQVKEYRIQLTKEKPVSAVQEDLPKLEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGK
 VGKERIFTVINPDGSKKEKLREVVEVPTDRIVLVGTPVAQEAQKPVSEKADTKPIDSSSEADQTNKAQ

SEC ID NO: 185

ASDGTWQKQYLKEDGSAANEWVFDTHYQSWFYKADANYAENEWLKQGGDYFYLKSGGYMAKSEWVEDKGAFFYL
 DQDGKMKRNAWVGTSYVGATGAKVIEDWVYDSQYDAWFYKADGQHAKEWLQIKGKDYFYKSGGYLLTSQWINQAY
 VNASGAKVQGGWLFQKQYQSWFYKENGNYADKEWIFENGHYYYLKSGGYMAANEWIWDKESWFLKFDGKIAEKEW
 VYDSHSQAWYFYKSGGYMAANEWIWDKESWFLKFDGKMAEKEWVYDSHSQAWYFYKSGGYMTANEWIWDKESWFL
 KSDGKIAEKEWVYDSHSQAWYFYKSGGYMTANEWIWDKESWFLKSDGKMAEKEWVYDSHSQAWYFYKSGGYMAKNE
 TVDGYQLGSDGKWLGGKATNKNAAYQVVPVAVTANVYDSDGEKLSYISQGSVVWLDKDRKSDDKRLAITISGLSGYMK
 TEDLQALDASKDFIPYYESDGHFRFYHYVAQNASIPVASHLSDMEVGKKYYSADGLHFDGFKLENPFLFKDLTEATNY
 SAEELDKVFSLLNINNSLLENKGATFKEAEEHYHINALYLLAHSALSNWGRSKIAKDKNFFGITAYDTPYLSAK
 TFDDVDKGILGATKWIKENYIDRGRTFLGNKASGMNVEYASDPYWGKIASVMMKINEKLGKGD

SEC ID NO: 186

ACSKGSEGADLISMKGDVITEHQFYEQVKNNSAQQVLLNMTIQKVFQYGESELDDEKVEDDTIAEKKQYGENYQR
 VLSQAGMTLETRKAQIRTSKLVELAVKKVAEAELEDEAYKKAFFDEYTPDVTAQIIRLNNEKAKEVLEKAKAEGADF
 AQLAKDNSTDEKTKENGGEITFDSASTEVPQVKKAAAFALDVQGVSDVITATGTQAYSSQYIVKLTKKTEKSSNID
 DYKEKLTIVILTQKQNDSTFVQSIIGKELQAANIKVKDQAFQNIQTQYIGGGDSSSSSSSTSNE

SEC ID NO: 187

ALIFNTQIRNIFIVWNTNKYQVSQVSKEKLEENQDTEGNFDFDSVKAISSEAVLTSQWDAQKLPVIGGIAIPELEMN
 LPIFKGLDNVNLFGAGTMKREQVMGEGNYSLASHHIFGVNDANKMLFSPLDNAKNGMKIYLTDKNKVYTYEIREVK
 RVTDPDRVDEVDDRDGVNEITLVTCEDLAATERIIVKGDLETKDYSQTSDEILTAFNQPYKQFY

SEC ID NO: 188

VPKTATSTETKTITRIIHYVDKVTNQNVEDVVPVTLSTRKTENKVTGVVTYGEWTTGNWDEVISGKIDKYKDPDI
 PTVESQEVTSDDSDKEITVRYDRLSTPEKPIPQNPHEPSVPTPNPELPNQETPTPDKPTPEPGTPKTETPVNPDE
 VPTYETGKREE

SEC ID NO: 189

ANETEVAKTSQDTTASSSSSEQNSNKTSAEVQTNAAYWDGDYVYKDDGSKAQSEWIFDNYYKAWFYINSDGR
 YSQNEWHGNYLLKSGGYMAQNEWIYDSNYKSWFYLSKSDGAYAHQEWQLIGNKWWYFKWGYMAKSQWQGSYFLNGQG
 AMIQNEWLYDPAYSAYFYLSKSDGTANQEWQKVGGKWYFKWGYMARNEWQGNYYLTGSGAMATDEVIMDGARYIF
 AASGELKEKKDLNVGWVHRDGRYFFNNREEQVGEHAKKIIDISEHNGRINDWKKVIDENKVDGVIVRLGYSKED
 KELAHNIKELNRLGIPYGVLYTYAENETDAENDAKQTIELIKKYNMNLSPYIYDVENWEYVNSKRAPSDTDTWV
 KIINKYMDTMKQAGYQNVVYSYRSLLQTRLKHPDILKHVNWVAAYTNALEWENPYYSGEKGWQYTSSEYMKGIQGR
 VDVSVWY

SEC ID NO: 190

AETTTDDKIAAQDNKISNLTAAQQAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQS
 LEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAAMSEIVSANNKMLEQKQADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQ
 KLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASANTNL
 TAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTUGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAIA
 CUNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTSTSEGFVYIYAD

SEC ID NO: 191

ETPETSIPAIGKVVIKETGEGGALLGDAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVPVGYKPKSTK
 QWTVVEVEKNRRTTVQGEQVENREEALSDQYPQGTGYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVEIPEGLTSKR
 IYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTTVETKEASTPLDVVILLDNSNSMSNIRHNHAHRAEKAGEATRALVDKITSNPDNR
 VALVTYGSTIFDGSEATVEKGVADANGKILNDSALWTFDRTTFTAKTYNSFLNLTSDPTDIQTIKDRIPSDAEELN
 KDKLMYQFGATFTQKALMTADDILTKQARPNSKKVIFHITDGVPTMSYPINFKYTGTTQSYRTQLNNFKAKTPNSSG
 ILLEDFTVWSADGEHKIVRGDGESYQMFTKKPVTDQYGVHQLSITSMEQRAKLVSAGYRFYGTDLYLWRDSILAY
 PFNSSTDWITNHGDPTTWYYNGNMAQDGYDVFTVGVGVNGDPGTDEATATRFMQSISSSPDNYTNVADPSQILQELN
 RYFYTIVNEKKSIENGTITDPMGELIDFQLGADGRFPADYTLTANDGSSLVNNVPTGGPQNDGGLLKNAKVFYDTT
 EKIRIRVTGLYLGTGEKVTLTYNVRLNDQFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEKNTVRDFPIPKIRDVRKYPEITIPKEKK
 LGEIEFIKINKNDKKPLRDVAVSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTfKNLSDGKYRLFENSEPAGYK
 PVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKRE

SEC ID NO: 192

ETPETSIPAIGKVVIKETGEGGALLGDAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVPVGYKPKSTK
 QWTVVEVEKNRRTTVQGEQVENREEALSDQYPQGTGYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVEIPEGLTSKR
 IYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRKNARRAERAGEATRSIDKITSSEN
 VALVTYASTIFDGTEFTVEKGVADKNGKRLNDSLFUNYDQTSFTTNTKDYSYKLKLTNDKNDIVELKNKVPTAEEDHD
 GNRLMYQFGATFTQKALMKADEILTQARQNSQKVFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQNLNAFFSKSPNKDG
 ILLSDFITQATSTIGHTIVRGDQSYQMFDTKTVEYKGAFAFPVKPEKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNWRESI
 LAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYYNGNIAPDGYDVFTVGGINGDPGTDEATATSMQSISSKSPENYTNVTDTTKILE
 QLNRYFHTIVTEKKSIENGTITDPMGELIDLQLGTDGRFPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAKVLY
 DTEKIRIRVTGLYLGTDEKVTLTYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEITISK
 EKLLDIEFIKYNKNDKKPLRGAVSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTfKNLSDGKYRLFENSEPA
 GYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKRE

SEC ID NO: 193

MAETTTDDKIAAQDNKISNLTAAQQAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQ
 SLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAAMSEIVSANNKMLEQKQADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQ
 QKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASANTNL
 LTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTUGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAIA
 ACUNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTSTSEGFVYIYADGSGSGGGGADGVPTTTE
 NQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETPATDKVASLPKTEEKQEEVSSPTSDKAEEVTPPTSAEK
 ETANKKAEESPKKEEAKEDVSKESNTDKTDKPKAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAKKKIVSIDAGRK
 YFSPEQLKEIIDKAKHYGYDLHLLVGNLGLRFMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYNDPNGNHLESQM
 TDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSYFGKKSARTVDLDNEQAVFTKALIDKYAAYFAKK
 TEIFNIGLDEYANDATDAKQWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAYANDLARIVKSHGLKPMFNDGGIYNSDTSFG
 SFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLINTNDAWYYVLGRNADGQGWYNLDQGLNGIKNTPITSVPKTEGA
 DIPIIIGMVAWAADTPSARYSPSRFLKLMRHFANANAIFYAAYVESAEQALNEVPKDLNRYTAESVTAVKEAEKAIR
 SLDSNLSRAQDQTDIDQAIKLAQETVNNLTLPQAEKEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNGLKRIKVDKASEL
 GYSDDVHLLGLNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTAKAYDDPNGTALTQAEVTELIEYAKSKDIGLIPA
 INSPGHMDANLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTIFNFGTDEYANDATSA
 QGWYYLKWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFFYEDKDDVQFDKDVLSYWSKGWGWYNLASPQYLASK
 GYKFLNNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIAWDRPSAEYKEEIEFEL
 MTAFLDNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAKTAALNYNLNRNKQAEGLDTLVANLKAALQGLKPA
 VTHSGSLDENEVAANVETRPELITRTEEIPFEVICKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVL TENGKTTETVLDS
 QVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRLDIQEEIIPFTTVCENPLLLKGKTQVITKGVNGHRSNFYSV

STSADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPAPSTAPAEESKVLPPQDPAPV
VTEKKLEHHHHHH

SEC ID NO: 194

MAETDDKIAAQDNKISNLTAAQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAEENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQ
SLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQ
QKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASANTN
LTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAI
ACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVTYIYADGSGSGGGGGVSAQESSTYT
VKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETYSAPVAETPVVS
ETVVSSTVSGSEAEKEWIAQKESGGSYTATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRYGSWTAANKFWL
NNGWYLEHHHHHH

SEC ID NO: 195

MAETDDKIAAQDNKISNLTAAQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAEENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQ
SLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQ
QKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASANTN
LTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAI
ACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVTYIYADGSGSGGGGGDETILITHTAE
KPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPRIESQASNQEKPLK
EDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNG
GEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHAVHVNKQPS
SRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVKETHVTSKIVNTDDKDHVELVAEYQIVERGGHAVTG
LVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHWTNPNEGFSLNGE
RIKTHGVSLLHHDHAGLGAENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTTHNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPY
DYGRFFEKDATHPEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVIKDVVKTRYV
TMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKWLIIYGETSSATRTGSSYYRPERELKHSNGPER
NYEQSDYGNDRVGWGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGYIGEPTPWHNQNQTPVKSSYFGIYDTAGIPKHDFYL
YQSQWVSQKPKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNAASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSQDGRTYQEG
ANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYIYYEIVDSQGNVVP
TANNLVRFQLHGQQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGVAIVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVF
TGKKEGQKTVLGTVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIYTVKGMADGREVEARVEV
IALKSELPPVVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSEVEEYVDAKWEIAEEDKAKLAIPGSRILQAGTGYLEQPIHATLVV
EENQPAAPAVPTTVTGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFQPKDGGPL
QTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEGEVAIRKGMLELHKPG
AVTLNAEYEGAKDQVELTIANTEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVYDYGKFPKTHKVTWQAIPEKELDSY
QTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRYTDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVF
TVNGRLEGTQLTTLKHVRVSAQTEQGANISDQWGTSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQPANRWNTNRTN
PEASVGVLFQDGSILSKRSVDNLVGVFHEDHGVGVKPSYVIEYVVGKTVPAPKNPSFVGNEDHVFNDANWKPVTN
LKAPAQLKAGEMNHFSFDKQVETAYVRIRMVKADNKRGTSTEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDY
YLESVDGKVPVAVTASVSNGLATVVPVSUREGVPVIAEAGNDILGEYRLHFTKDKSLLSHKPAVAAVKQARLLQVG
QALELPTKVVPVYFTGKDGYEYTKDLTVEWEEVPAENLTAGQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGELTSDNPNYDE
NSNQAFASATNDIDKNSHDRVYDLNDGDHSENRRTNWSPTSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQKGVQFFADSG
TDAPSCLVLERYVGVPEFEVPTYYSNYQAYDADHPFNPNENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFFKAIKAKAMRWMERK
ADKSGVAMIENTFLAPSELPESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVSENNQVASTVVDSDGDSFP
VLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGKER
IFTAINPDGSKKEKLEREVVEPTDRIVLVGTPVQAEAKKQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 196

MAETDDKIAAQDNKISNLTAAQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAEENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQ
SLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQ
QKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASANTN
LTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAI
ACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVTYIYADGSGSGGGGGDETILITHTAE
KPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPRIESQASNQEKPLK
EDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNG
GEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHAVHVNKQPS
SRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVKETHVTSKIVNTDDKDHVELVAEYQIVERGGHAVTG
LVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHWTNPNEGFSLNGE
RIKTHGVSLLHHDHAGLGAENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTTHNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPY
DYGRFFEKDATHPEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVIKDVVKTRYV
TMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKWLIIYGETSSATRTGSSYYRPERELKHSNGPER
NYEQSDYGNDRVGWGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGYIGEPTPWHNQNQTPVKSSYFGIYDTAGIPKHDFYL
YQSQWVSQKPKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNAASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSQDGRTYQEG
ANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYIYYEIVDSQGNVVP
TANNLVRFQLHGQQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGVAIVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVF

TGKKEGQEKTVLGTEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAPVTVSSVDVSKPGIVTVKGMADGREVEARVEV
IALKSELPPVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 197

MAETDDDKIAAQDNKISNLTAQQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQ
SLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQ
QKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASANTN
LTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAI
ACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVITYIADGSGSGGGGIAEEDKAKLA
IPGSRQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTV
LQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKV
TFSTSGEGEVAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIQSVNVVTDLHQEPSLPATVTVVEY
DKGFPKTHKVTWQAIQPEKLDQSYQTFEVLGKVEGIDLEAKVSVSEGVSVVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNG
HVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTLKHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSN
VNDKLISYNNQANRWNTNWRNTPNPEASVGVLFQDGSILSKRSVDNLVGVFHEDHGVGVPSYVIEYVVGKTVPTAPK
NPSFVGNEDHVFNDSANWKPVTNLKAPAKLKAGEMNHFSFDKVEITYAVRIRMVKAQDNKRGTSTIEVQIFAKQVAAA
QGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVSVREGEPPVRVIAKAENGIDILGEYRLHFT
QKSLSLSHKPVAAVKAQRLQVGGQALELPTKVVPYFTGKQGYETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGQFTVRGRVLSNLV
AEITVRVTDKLGELTSDPNPYDENSNQAFASATNDIDKNSHVRVVDYLDNDGDHSENRRWNTNWSPTSSNPEVSAGVIF
RENGKIVERTVTQKGVQFFADSGTDAPSKLVLERYVGVPEFEVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENUEAVPYRADKDIAA
GDEINVTFKAIKAKAMRWMERKADKSGVAMIENTFLAPSELPESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRP
KVSVEENNQVASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGQKQKEYRIHLTKKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVE
KKDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKKEKLEVVVEVPTDRIVLVGTPVAQEAQKQVSEKADTKPIDS
SEASQTNKAQAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 198

MASAEETDDDKIAAQDNKISNLTAQQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSR
NQSLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDIAINTVIA
NQKQLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKRASQQQSVLASAN
TNLTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVG
AIACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVITYIADGSGSGGGGETPETS
IGKVVIKETGEGGALLGDVAFELKNNTDGTTVSQRTEAQTEAIFSNIKPGTYTLTAQPPVGYKPKSTKQWTVVEK
NGRTTVQGEQVENREEALSQYQPTGTYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVEIPEGLSKRIYQVNNLD
DNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRKNKNARRAERAGEATRSIDKITSSENVALVITYAS
TIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKVPTAEADHDGNRLMYQF
GATFTQKALMADEILTQQAQNSQKVIHITDGVPTMSYPINFHATFAPSYNQNLNAFFSKSPNKDGILLSDFIT
QATSGEHTIVRGDQSYQMFDTDKTVYEKGAPAFPVKPEKYSSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNRRESILAYPFNSN
TAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTKILEQLNRYFHT
IVTEKKSIENTITDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNKVLVDYDTEKRI
VTGLYLGTDEKVTLYTNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFFPIPKIRDVRKYPEITISKEKLGDI
FIKVNKNDKPLRGAVFSLQKQHPDYPIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENSEPAGYKPVQNK
PIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKRELEHHHHHH

SEC ID NO: 199

MADGVPTPTTENTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTETPKAVLQPEAPKTVETETPATDKVASLPKTEEKQEEVSSTPSDK
AEVVTPTSAKETANKKAEAEASPKKEEAKVDSKESNTDKTDKDPKPAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAK
KKIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGTYDLHLLVGNLGRFMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYND
PNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFKAL
IDKYAAYFAKKTEIFNIGLDEYANDATDAKQWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAYANDLARIVKSHGLKPMFND
GIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGQWYNLDQGLNGIKNT
PITSVPKTEGADIPIIIGGMVAAWADTPSARYSPSRFLKMRHFANANAIFYAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESV
TAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQDDTIDQAIKALQETVNNLTLPQAEKKEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQ
LKRIVDKASELGYSVDVHLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTAAYDDPNGTALTQAEVTELIEY
AKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGIKNPQAHFDKVSKTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFG
TDEYANDATSAQGWYLLKYYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFYEDKDDVQFDKQVLSYWSKGGWGY
NLASQYLAASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPVTGSMLSIWADRPS
AEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLRNKQAEADTLVAN
LKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETRELPITRTEEPFEVICKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLT
NGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTEVKPRLDQEEIIPFTTVTCENPLLKKGTVITKG
VNGHNSNFYSVSTSDGKEVKTLVNSVVAQEAQTEVGTMTVHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPASTAPAE
SKVLPQDPAPVUTEKKGSGSGGGGAETDDDKIAAQDNKISNLTAQQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRL
QAESKKLEGEITELSKNIVSRNQSLEKQARSAQTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKKA
DKKAISEKQVANNDIAINTVIANQKQLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAV
AEAAAYKEKRASQQQSVLASANTNLTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNG
AQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAIACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFV
YIYADAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 200

MADGVTPTTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKPOEEVSSTPSDK
 AEVVTPTS AEKETANKKAE EASPKKEE AKEVDSKESNTDKTDKDPKAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAK
 KKIIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNDGLRFMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYND
 PNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPFSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFKAL
 IDKYAAYFAKKTEIFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGLKPMAFND
 GIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGQWYNLDQGLNGIKNT
 PITSVPKTEGADIPPIIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANA EYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESV
 TAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQDDTIDQAIACLQETVNNLTLTPEAQKEEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQ
 LKRIVDKASELGYSDVHLLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTKAYYDDPNGTALTQAEVTELIEY
 AKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMTDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFG
 TDEYANDATSAGQWYYLKWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMAFNDGFYEDKDDVQFDKDLISYWSKGWGY
 NLASPYLASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIAWDRPS
 AEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYNALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLNRNKQAEIDLTVAN
 LKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETRPELITRTEEIPFEVIKKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTE
 NGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTEVKPRLDIQEEEEIPFTTVCENPLLLKGKTQVITKG
 VNGHRSNFYSVSTSADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSPAPSTAPAE
 SKVLPQDPAPVVTEKKSGSGGGGVSAGESSYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDG
 PVAPVATPAPATYAAPAAQDETVSAPVAETPVVSETVSVSTVSGSEAEKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDS
 YLNGDYSAENQERVADAYVAGRYGSWTAANKFWLNNGWYLEHHHHH

SEC ID NO: 201

MADGVTPTTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKPOEEVSSTPSDK
 AEVVTPTS AEKETANKKAE EASPKKEE AKEVDSKESNTDKTDKDPKAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAK
 KKIIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNDGLRFMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYND
 PNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPFSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFKAL
 IDKYAAYFAKKTEIFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGLKPMAFND
 GIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGQWYNLDQGLNGIKNT
 PITSVPKTEGADIPPIIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANA EYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESV
 TAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQDDTIDQAIACLQETVNNLTLTPEAQKEEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQ
 LKRIVDKASELGYSDVHLLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTKAYYDDPNGTALTQAEVTELIEY
 AKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMTDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFG
 TDEYANDATSAGQWYYLKWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMAFNDGFYEDKDDVQFDKDLISYWSKGWGY
 NLASPYLASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIAWDRPS
 AEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYNALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLNRNKQAEIDLTVAN
 LKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETRPELITRTEEIPFEVIKKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTE
 NGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTEVKPRLDIQEEEEIPFTTVCENPLLLKGKTQVITKG
 VNGHRSNFYSVSTSADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSPAPSTAPAE
 SKVLPQDPAPVVTEKKSGSGGGGGETPETSPAIGKVYKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIF
 SNIKPGTYTLTEAOPPVGYKPKSTKQWTEVEKEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQTGTYPDVQTPYQIKVDGSEK
 NGQHKALNPYPYERVIPEGTLKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQDKDSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNA
 RRAERAGEATRSLIDKITSSENVALVTYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFUNYDQTSFTTNTKDYSL
 KLTNDKNDIVELKNKVPTEADHDGNRLMYQFATFTQKALMKADEILTQAAQANSQKVIFHITDGPVMTSYPIFN
 HATFAPSYQNLNAFFSKSPNKDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFDTKTVYEKGAPAFVVKHYSEMK
 AAGYAVIGDPINGGYIWLNURESILAYPENSNTAKITNHGDPTRWYYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATAT
 SFMQSISSKPENYTNVDTTKILEQLNRYFHTIVTEKKSIENGITIDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTLTANDGSR
 LENGQAVGGPQNDGGLLKNKVLVYDTTEKRIRVTGLYLGTDKVTLYTNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQ
 NTVRDFPIPKIRDVRKYPEITISKEKLGDIIEFIKVNKNDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTG
 EDGKLTFFKNLSDGKYRLFENSEPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTIIVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKR
 ELEHHHHH

SEC ID NO: 202

MADGVTPTTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKPOEEVSSTPSDK
 AEVVTPTS AEKETANKKAE EASPKKEE AKEVDSKESNTDKTDKDPKAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAK
 KKIIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNDGLRFMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYND
 PNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPFSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFKAL
 IDKYAAYFAKKTEIFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGLKPMAFND
 GIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGQWYNLDQGLNGIKNT
 PITSVPKTEGADIPPIIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANA EYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESV
 TAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQDDTIDQAIACLQETVNNLTLTPEAQKEEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQ
 LKRIVDKASELGYSDVHLLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTKAYYDDPNGTALTQAEVTELIEY
 AKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMTDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFG
 TDEYANDATSAGQWYYLKWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMAFNDGFYEDKDDVQFDKDLISYWSKGWGY
 NLASPYLASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIAWDRPS
 AEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYNALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLNRNKQAEIDLTVAN
 LKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETRPELITRTEEIPFEVIKKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTE

NGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTEVKPRLDIQEEEEIPFTTVCENPLLLKGKTQVITKG
 VNGHRSNFYSVSTSDAGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPSTAPAE
 SKVLPQDPAPVVTEKKSGSGGGGGDETLITHAEKPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKE
 DEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIESQASNQEKPLEDKAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDAD
 VSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHY
 PNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHVAHVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGKV
 ETHVTSKIVNTDDKDHELVAEYQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELIT
 RVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHHWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLHHDHGALGAEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTT
 HNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWS
 IGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVIKDVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHP
 KWLIIYGETSSATRTRGSYYRPERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGWGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGTDYI
 GEPTPWNNQNTQPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFYLYQSQWVSUQKKPMVHLLPHWNNWENKELASKVADSEGKIPVRAY
 SNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSDDGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPA
 AVRLIKEDHAIAADGKDLTYIYIEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGQGLVGVDNGEQASRERYKAQADGSGWIRKAF
 NGKGVAIKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRA
 ERPVTWSSVDVSKPGIIVTVKGMADGREVEARVEVIALKSELPUVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGVSVEEYEVDKW
 EIAEEDKAKLAIPGSRIGATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEV
 TASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQD
 GTQAVLPADKVTFSTSGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIIRPVNVVTDLHQE
 PSLPATVTVVEYDKGFPKTHKVTWQAIKPEKLDYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQL
 PESVPTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFA
 SSSNPSDPVSNVNDKLISSYNNQANRWNTNWNRTNPEASVGVLFQDGSGLSKRSVDNLVGFHEDHGVGPVPSYVIEY
 YVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVTNLKAPAQLKAGEMNHFSFDKVETAYVRIRMVKAQDNKRGTSITEV
 QIFAKQVAHAKQGGTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESDVGVKPAVTAASVSNGLATVVPVSREGEPRVRIAKAENG
 DILGEYRLPFTKPSLLSHKPVAAVKQARLLQVQALDELPTKVPVYFTGKDGYETKDLTVEVEEVPENLTKLQFT
 VRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGETLSDNPNDENSNDQAFASATNDIDKNSHDRVLDLNDGDHSENNRWNTNWSPTPS
 SNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGVQFFADSGTDAPSCLVLERYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEA
 VPYRADKIDIAAGDEINVTFAIKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPESTQSKILVDGKELADFAENRQ
 DYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEF
 VEKDLAYKTEKKDSTLYLGETRVEQEGVKGERIFTAINPDGSKKEKLEVVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEAKKPQV
 SEKADTKPIDSSSEASQTNKAQAAALEHHHHH

SEC ID NO: 203

MADGVTPTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKQEEVSSTPSDK
 AEVVTPTSAEKETANKKAEASPKEEAKVEVDSKESNTDKTDKPAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAK
 KKIIVSIDAGRYFSPEQLKEIIDKAKHYGTDLHLLVNGDGLRFLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYND
 PNGNLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSYFQKKSARTVDLDNEQAVAFKAL
 IDKYAAYFAKKTIEFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAYANDLARIVKSHGLKPMAFND
 GIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGGWYNDLQGLNGIKNT
 PITSVPKTEGADIPIIIGMVAAWADTPSARYSPSRFLKLMHFANANAIEYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESV
 TAVKEAEKATRSLSNLSRAQDDTIDQAIKQETVNNLTLPTEAQKEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRYFTLNQ
 LKRIVDKASELGYSDDVHLLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTAKAYDDPNGTALTQAEVTELIEY
 AKSKDILGIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFG
 TDEYANDATSAGWYLLKMYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMAFNDGGFYEDKDDVQFDKDLVLSYWSKGWG
 NLASPYLASKGYKFLNTNGDYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSNLSIWAADRS
 AEYKEEIEFELMTAFADHNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLRNKQAEELDTLVAN
 LKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETRELPITRTEEIPFEVICKENPNLPAGGENIITAGVKGERTHYISVLTE
 NGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTEVKPRLDIQEEEEIPFTTVCENPLLLKGKTQVITKG
 VNGHRSNFYSVSTSDAGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPSTAPAE
 SKVLPQDPAPVVTEKKSGSGGGGGDETLITHAEKPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKE
 DEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIESQASNQEKPLEDKAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDAD
 VSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHY
 PNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHVAHVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGKV
 ETHVTSKIVNTDDKDHELVAEYQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELIT
 RVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHHWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLHHDHGALGAEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTT
 HNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWS
 IGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVIKDVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHP
 KWLIIYGETSSATRTRGSYYRPERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGWGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGTDYI
 GEPTPWNNQNTQPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFYLYQSQWVSUQKKPMVHLLPHWNNWENKELASKVADSEGKIPVRAY
 SNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSDDGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPA
 AVRLIKEDHAIAADGKDLTYIYIEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGQGLVGVDNGEQASRERYKAQADGSGWIRKAF
 NGKGVAIKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRA
 ERPVTWSSVDVSKPGIIVTVKGMADGREVEARVEVIALKSELPUVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGVSVEEYEVDKW
 EIAEEDKAKAAALEHHHHH

SEC ID NO: 204

MADGVPTTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKPOEEVSSTPSDK
 AEVVTPTSAEKETANKKAEAEASPKKEEAKVDSKESNTDKTDKPKAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAK
 KKIIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNLGLRFLMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYND
 PNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFKAL
 IDKYAAYFAKKTIEFNIGLDEYANDATDAKGSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAYANDLARIVKSHGLKPMFND
 GIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGGWYNLDQGLNGIKNT
 PITSVPKTEGADIPPIIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANA EYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESV
 TAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQQDTIDQAIACLQETVNNLTLTPEAQKEEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQ
 LKRIVDKASELGYSDVHLLGLNDGLRFLMLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTAYYDDPNGTALTQAEVTELIEY
 AKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKKNPQAHFDKVSKTTHMLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFG
 TDEYANDATSAGWYYLKWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFFYEDKDDVQFDKDLISYWSKGWGY
 NLASPQYLASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIWADRPS
 AEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYNAREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLRNKQAEELDTLVAN
 LKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETREPELITRTEEIPFEVICKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTE
 NGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRLDIQEEIIPFTTVCENPLLLKGTQVITKG
 VNGHRSNFYSVSTADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPAPSTAPAE
 SKVLPQDPAPVUTEKKGSGSGGGGIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAV
 TGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQ
 VEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQ
 ANTEKKIAQSIKRPVNVVTLHQPESLPATVTVEYDKGFPKTHKVTWQAIPEKLDYQTFEVLGKVEGIDLEARAKV
 SVEGIVSVVEEVSVTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTLTTLKLVHRSV
 AQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQANRWNTNWNRTNPEASVGVLFQDGSILSKRSV
 DNLQVGFDHGVGVPKSYVIEYYVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVTLNKAQALKAGEMNHFSFDKV
 ETVAVRIRMVKAADNKRGTSTIEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFPDLTDYYLESVDGKVPVAVTASVSNNG
 LATVVPVSUREGEPVRVIAKAENGDLGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGGQALELPTKVPVYFTGKDGYE
 TKDLTVVEEVEPAENLTAKAGFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGTELSDNPYDENSNAFASATNDIDKNSHDR
 VQDYLNDGHSNRRWTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGVQFFADSGTDAPSGLVLERYVGFPEFV
 TYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFAIKAKAMRWRMERKADKSGVAMIENTFLAPSELP
 QESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSGEDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHL
 TKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKEEKLREVV
 VPTDRIVLVGTPKVAQEAQKQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQAAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 205

MVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDET
 SAPVAETPVVSETTVSTVSGSEAEKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRY
 GSWTAAKNFWLNNGWYSGSGGGGAETTDKIAAQDNKISNLTAQQQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAEENDRL
 QAESKLEGEITELSKNIVSRNQSLEKQARSQATNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQQA
 DKKAISEKQVANNDAINTVIANQQKLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAV
 AEAAYKEKRASQQQSVLASANTNLTAQVQAVSESAAAPVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNG
 AQWATSAAGAFRTGSTPQVGAIAACWNDGGYGHVAVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVT
 YIYADAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 206

MVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDET
 SAPVAETPVVSETTVSTVSGSEAEKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRY
 GSWTAAKNFWLNNGWYSGSGGGGADGVPTTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTTEETPKAVLQPEAPKTVEETETPATD
 KVASLPKTEEKPOEEVSSTPSDKAEVVTPTSAEKETANKKAEAEASPKKEEAKVDSKESNTDKTDKPKAKKDEAKA
 EADKPATEAGKERAATVNEKLAKKKIIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNLGLRFLMLDDMSITAN
 GKTYASDDVKRAIEKGTNDYYNDPNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSY
 FGKKSARTVDLDNEQAVAFKALIDKYAAYFAKKTIEFNIGLDEYANDATDAKGSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFI
 IAYANDLARIVKSHGLKPMFNDGIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYV
 LGRNADGGGWYNLDQGLNGIKNTPITSVPKTEGADIPPIIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANA EYFAAD
 YESAEQALNEVPKDLNRYTAESVTAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQQDTIDQAIACLQETVNNLTLTPEAQKEEEAKRE
 VEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQLKRIVDKASELGYSDVHLLGLNDGLRFLMLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGT
 KAYYDDPNGTALTQAEVTELIEYAKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKKNPQAHFDKVSKTTHMLKNEEAMN
 FVKALIGKYMDFAGKTKIFNFGTDEYANDATSAGWYYLKWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFFYED
 KDDVQFDKDLISYWSKGWGYNLASPQYLASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLAS
 TKYPEVDLPTVGSMLSIWADRPSAEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYNAREELAKIPTNLEGYSKESLEALDA
 AKTALNLYNLRNKQAEELDTLVANLKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETREPELITRTEEIPFEVICKENPNLP
 GQENIITAGVKGERTHYISVLTEGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRLDIQEEI
 PFTTVCENPLLLKGTQVITKGVNGHRSNFYSVSTADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAA
 IAEKPKLEIPSQAPAPSTAPAEESKVLPQDPAPVUTEKKLEHHHHHH

SEC ID NO: 207

MVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETV
 SAPVAETPVVSETVSVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYTATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRY
 GSWTAAKNFNLNGWYSGSGGGGETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDAVFELKNNTDGTTSQRTEAQTGEAIF
 SNIKP6TYTLTEAQPVPVGYKPKSTKQWTVVEVEKNGRTTVQGEQVENREELSDQYPQTGTYPDVQTPYQIIKVDGSEK
 NGQHKALNPNPYERVPIEGTSLKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNA
 RRAERAGEATRLIDKITSSENVALVYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFUNYDQTSFTTNTKDYSL
 KLTDNDKNDIVELKNKVPTEAEDHGNRLMYQFGATFTQKALMKADEILTQQAQANSQKVFHITDGVPTMSYPINFN
 HATFAPSYQNLNAFFSKSPNKDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFTDKTVYEKGAPAAFPVKPEKYSMK
 AAGYAVIGDPPINGGYIWLNWRESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDFTVVGIGINGDPGTDEATAT
 SFMQSISSKPENYTNVTDTTKILEQLNRYFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQGLTDFRFPADYTLTANDGSR
 LENGQAVGGPQNDGGLLKNKVLVYDTTEKRIRVTGLYLGTDEKVTLTYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQ
 NTVRDFPIPKIRDVRKYPEITISKEKKLGDIETIKVKNKDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTG
 EDGKLTFFKNLSDGKYRLFENSEPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTIIPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKR
 ELEHHHHH

SEC ID NO: 208

MVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETV
 SAPVAETPVVSETVSVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYTATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRY
 GSWTAAKNFNLNGWYSGSGGGGETLITHTAEPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEIAIASEKKE
 DEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDAD
 VSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHY
 PNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHAVNKAQSSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVK
 ETHVTSKIVNTDDKDELVAEYQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELIT
 RYVRDGLVDAKKDLFGYRYHWTNPEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDGALGAEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTT
 HNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWS
 IGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVICKDVKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHP
 KWLIIYGETSSATRTGSSYRPERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGVGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTDYI
 GEPTPWHNNQNPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGKIPVRAY
 SNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSRGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPA
 AVRLIKEDHAIADGKDLTYIYIEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGGQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAF
 NGKGAIVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTGKKEGQKTVLGTVEPKVQTIIEGAPEMPTTVPFVYSDGSR
 ERPVTWSSVDVSKPGIVTVKGMADGREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYVDKW
 EIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEV
 TASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVIRKAF
 GTQAVLPADKVTFTSSTGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIIRPVNVVTDLHQE
 PSLPATVTVVEYDKGFPKTHKVTWQAIPKEKLDYSYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTPIAEAPQL
 PESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTKLHVRSVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFA
 SDSNPSPDVSNNVDKLISYNNQANRWNTWNRNPEASVGVLFQDSGLSKRSVDNLVGFHEDHGVGVNSYVIEY
 YVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVNTLKAQAQLKAGEMNHFSFDKVTYAVRIRMVKAQDNKRGTSITEV
 QIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESDVGKVPVATASVSNGLATVVPVSVREGEPVRVIAKAENG
 DILGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGGQALELPTKVPVYFTGKDYETKDLTVEWEEVPAENLTAKGQFT
 VRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGELSDNPNYDENSNQAFASATNDIDKNSHVRVYLDNDGDHSENRRTWNSPTPS
 SNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQKGVQFFADSGTDAPSKLVLERYVGPEFEVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEA
 VPYRATQDIAAGDEINVTFAIKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPAESTQSKILVDGKELADFAENRQ
 DYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVDSGEDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEF
 VEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGERIFTAINPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPVAQEAQKPVQ
 SEKADTKPIDSSSEASQTKAQAALAEHHHHH

SEC ID NO: 209

MVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETV
 SAPVAETPVVSETVSVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYTATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRY
 GSWTAAKNFNLNGWYSGSGGGGETLITHTAEPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEIAIASEKKE
 DEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDAD
 VSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHY
 PNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHAVNKAQSSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVK
 ETHVTSKIVNTDDKDELVAEYQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELIT
 RYVRDGLVDAKKDLFGYRYHWTNPEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDGALGAEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTT
 HNPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWS
 IGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVICKDVKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHP
 KWLIIYGETSSATRTGSSYRPERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGVGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTDYI
 GEPTPWHNNQNPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGKIPVRAY
 SNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSRGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPA
 AVRLIKEDHAIADGKDLTYIYIEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGGQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAF
 NGKGAIVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTGKKEGQKTVLGTVEPKVQTIIEGAPEMPTTVPFVYSDGSR

ERPVTWSSVDVSKPGIIVTVKGMADGREVEARVEVIALKSELVVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVDKW
EIAEEDKAKAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 210

MVSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETV
SAPVAETPVVSETVSVSGSEAEKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRY
GSWTAAKNFNLNNGWYSGSGGGGIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAV
TGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQ
VEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSSEGEVAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQ
ANTEKKIAQSSIRPVNVVTDLHQPSPATVTVVEYDKGFPKTHKVWQAIPKEKLDYQTFEVLGKVEGIDLEARAKV
SVEGIVSVEEVSVTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTLKHVRVS
AQTEQGANISDQWGTSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQANRWNTNWNRTNPEASVGVLFQDSGILSKRSV
DNLVSGFHEDHGVGVKPSYVIEYVGVKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVNTNLKAPQALKAGEMNHFSFDKV
ETYAVRIRMVADNKRGTSTIEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESVGKVPVATASVSNNG
LATVVPVSVREGEPRVIAKAENGDLGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGALELPTKVPPVFTGKDGYE
TKDLTVVEWEEVPAENLTAKAGQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGTELSDNPNDENSNAFASATNDIDKNSHDP
VDYLDNGDHSNRRWNTNWSPTSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGVQFFADSGTDAPSKVLRLERYVGEPEFVP
TYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFAIKAKAMRWRMERKADKSGVAMIENTFLAPSELP
QESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSGEDSFPVLRVLSVESGKQVKEYRIHL
TKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKKEKLRVVE
VPTDRIVLVGTPKPAQEAQKPVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 211

MASETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQGTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVGYPK
STKQWTVVEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQGTGYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVIPEGTL
SKRIYQVNNLDNDQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNARRAERAGEATRSIDKITSDS
ENRVALVITYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAE
DHDGNRLMYQFGATFTQKALMADEILTQARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNATFAPSYQNLNAFFSKSPN
KDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFDTKTVYEKGAPAAFPVKPEKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNR
ESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSFMSISSKPENYTNVTDTTK
ILEQLNRYFHTIVTEKKSIENGITIDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAK
VLYDTTEKRIRVTGLYLGTDKVTLYNVRLNDEFVSNKFYDNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEIT
ISKEKKLGDIIEFKVNKNDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
EPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKREGSGSGGGGAETDDKIAAQD
NKISNLTAQQAQEAQKQVDQIQEAVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQSLKQARSQATNG
AVTSYINTIVNSKSITEAISVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDIAINTVIANQKLAQALTTK
QAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEARAAAVAAEAAAYKEKRASQQAQSVLASANTNLTAQVQAVSESAA
APVRKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAGFRTGSTPQVGAIACWNDGGYGHVAV
VTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTSEGFTYIYADAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 212

MASETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQGTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVGYPK
STKQWTVVEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQGTGYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVIPEGTL
SKRIYQVNNLDNDQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNARRAERAGEATRSIDKITSDS
ENRVALVITYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAE
DHDGNRLMYQFGATFTQKALMADEILTQARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNATFAPSYQNLNAFFSKSPN
KDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFDTKTVYEKGAPAAFPVKPEKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNR
ESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSFMSISSKPENYTNVTDTTK
ILEQLNRYFHTIVTEKKSIENGITIDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAK
VLYDTTEKRIRVTGLYLGTDKVTLYNVRLNDEFVSNKFYDNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEIT
ISKEKKLGDIIEFKVNKNDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
EPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKREGSGSGGGGDETLITHAEKP
KEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEIAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPRIESQASNQEKPLKED
AKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFHESPAQNEGGQLNGGE
AWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIHAVHNKQPSNR
WYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVETHVTSKIVNTDDKHLELVAEYQIVERGGHAVTGLV
RTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRYHHWTPNEGFSLNGERI
KFHGVSLHHDHGALEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYDY
GRFFEKATHPEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRLVKVVDVDTTRYVYM
GADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGWYSEDNKYKALRAKHKULIYGSSETSSATRTGSSYRPERELKNSGPERNY
EQSDYGNDRVWGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWTGTDYIGEPTPHWNQNPVVKSSYFGIVDTAGIPKHDYLYQ
SQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTSQDRTYQEGAN
ANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYIYYEIVDSQGNVVP
NNLVRFLHGQGLLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGAIVKSTEQAGKFTLTAHSDLLKSNQVTVFTG
KKEGQKTVLGTVEVPKQTIIEGAPEMPTTVPFVYDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIIVTVKGMADGREVEARVEVIA
LKSELVVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEE

GNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQT
YAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEVEAIRKGMLELHKPGAV
TLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVVEYDKGFPKTHKVTWQAIPEKCLDSYQT
FEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTV
NGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQPANRWNTNWNRTNPE
ASVGVLFQDSGILSKRSVDNLVGFHEDHGVGVKPSYVIEYYVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVTNLK
APAQLKAGEMNHFSFDKVETAYVRIRMVKADNKRGT SITEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYL
ESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVREGEPRVIAKAENGDLGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGQA
LELPTKVPVYFTGKDG YETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGTELSDNPYDENS
NQAFASATNDIDKNSHDRVLDYLDGDHSENRRWTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGVQVFFADSGTD
APSKLVLERVYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFAKAKAMRWRMERKAD
KSGVAMIEMTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSDGSDSPVL
VRLVSESQKQKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGERIF
TAINPDGSKKEKLEVVVEPTDRIVLVGTPVQAQEAQKPVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQAAALEHHHHH

SEC ID NO: 213

MASETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQQPVGYKP
STKQWTVVEKNGRTTVQGEQVENREELSDQYPQTGTYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVIEGTL
SKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNARRAERAGEATRSLIDKITS
ENRVALVITYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAE
DHDGNRLMYQFGATFTQKALMADEILTQQAARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQNLNAFFSKSPN
KDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFDTKTVEYKGAFAFPVKPEKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNR
ESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTK
ILEQLNRYFHTITVEKKSIENGTITDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAK
VLYDTTEKRIRVTGLYLGTDKVTLTYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEIT
ISKEKKLGDIIEFIKVNKNDDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
EPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKREGSGSGGGGDETLITHAEKP
KEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEATASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPRIESQASNQEKPLKED
AKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDHESPAQNEGGQLNGGE
AWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGYMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRENVIAVHAVNKQPSR
WYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTLTPKLEEQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
RTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDKAKDLFGYRYHWTPNEGFSLNGERI
KFHGVSLHHDHGALEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQEEAFDTWYGGKKPYD
GRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKLVKVIKDVDTKRYVTM
GADKFRFQNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHPKWL IYGSETSSATRGRSYYRPERELKHSNGPERNY
EQSDYGNDRVWGKGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTDYIGEPTPHWNQNTPVKSSYFGIVDTAGIPKHDFLYLQ
SQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGIKPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFNKKQTS DGRTYQEGAN
ANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYIYIEIVDSQGNVPTA
NNLRFQLHGQQLVGVNDGEQASRERYKAQADGSWIRKAFNGKGAIVKSTEQAGKFTLTASHDLLKSNQVTVFTG
KKEGQEKTVLGTEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIVTVKGMADGREVEARVEVIA
LKSELVVVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKAAALEHHHHH

SEC ID NO: 214

MASETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQQPVGYKP
STKQWTVVEKNGRTTVQGEQVENREELSDQYPQTGTYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVIEGTL
SKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNARRAERAGEATRSLIDKITS
ENRVALVITYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAE
DHDGNRLMYQFGATFTQKALMADEILTQQAARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQNLNAFFSKSPN
KDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFDTKTVEYKGAFAFPVKPEKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNR
ESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTK
ILEQLNRYFHTITVEKKSIENGTITDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAK
VLYDTTEKRIRVTGLYLGTDKVTLTYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEIT
ISKEKKLGDIIEFIKVNKNDDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
EPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKREGSGSGGGGIAEEDKAKLAIP
GSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQ
ASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVT
STSGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVVEYDK
GFPKTHKVTWQAIPEKCLDSYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHV
SSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVN
DKLISYNNQPANRWNTNWNRTNPEASVGVLFQDSGILSKRSVDNLVGFHEDHGVGVKPSYVIEYYVGKTVPTAPKNP
SFVGNEDHVFNDSANWKPVTNLKAPAQLKAGEMNHFSFDKVETAYVRIRMVKADNKRGT SITEVQIFAKQVAAAKQ
QTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVREGEPRVIAKAENGDLGEYRLHFTKDK
KSLLSHKPVAAVKQARLLQVGQAELPTKVPVYFTGKDG YETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGFTVRGRVLGSNLVAE
ITVRVTDKLGTELSDNPYDENS NQAFASATNDIDKNSHDRVLDYLDGDHSENRRWTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRE
NGKIVERTVTQGVQVFFADSGTDAPSKLVLERVYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDIAAGD
EINVTFAKAKAMRWRMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKV

SVEENNQVASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKK
DSTLYLGETRVEQEGKVGERIFTAINPDGSKKEKLREVVEVPTDRIVLVGTPVAQEAKKPQVSEKADTKPIDSSSE
ASQTNKAQAAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 215

MASETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVPVGYKP
STKQWTVVEKNGRRTTVQGEQVENREEALSDQYPQTGYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVPIEGTL
SKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNARRAERAGEATRSIDKITSDS
ENRVALVTYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFUNYDQTSFTTNTKDYSYLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAE
DHDGNRLMYQFGATFTQKALMKADEILTQARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQYNQNAFFSKSPN
KDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFTDKTVYEKGAPAAFPVKPEKYSKMAAGYAVIGDPINGGYIWLNR
ESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTK
ILEQLNRYFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQGLTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAK
VLYDTTEKRIRVTGLYLGTDEKVTLYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEIT
ISKEKKLGDIIEFIKVNKNDDKKPLRGAVFSLQKQHPDYDYGAIQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
EPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTIIPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKREGSGSGGGGADGVTPTTTENQ
PTIHTVSDSPSSSENTEETPKAVLQPEAPKTVEETPATDKVASLPKTEEKQEEVSSTPSDKAEVVTPTSAREKET
ANKKAEASPKKEEAKEVDSKESNTDKDKKPAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAKKKIVSIDAGRKYF
SPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNLGLRFLMLDDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYYNDPNGNHLTESQMTD
LINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFTKALIDKYAAYFAKKE
IFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGLKPMFNDGIYNSDTSFGSF
DKDIIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHAILNTNDWYVVLGRNADGGGWYNLDQGLNGIKNTPITSVPKTEGADI
PIIGGMVAADWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANAEYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESVTAVKEAEKAIRSL
DSNLRAQDQDIDQAIKALQETVNNLTLTPEAQKEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQKRIVDKASELGY
SDVHLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGTAKAYDDPNGTALTQAEVTELIEYAKSKDIGLIPAIN
SPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSCTTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFGTDEYANDATSAQG
WYLLKQYQYQYKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFYEDKDDVQFDKDVLSISYWSKGWGWYNLSPQYLASKGY
KFLNTNGDWYIILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIDADRPSAEYKEEIEFELMT
AFADHNKDYFRANYNALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNLYNLNRNKQAEOLDTLVANLKAALQGLKPAVT
HSGSLDENEVAANVETREPELITRTEIIPFEVIKKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTENGKTTETVLDSQV
TKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRLDIQEEIEPFTTVCENPLLLKGKTQVITKGVNGHRSNFYSVST
SADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPAPSTAPAEESKVLQDPAVVT
EKKLEHHHHHH

SEC ID NO: 216

MASETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQPVPVGYKP
STKQWTVVEKNGRRTTVQGEQVENREEALSDQYPQTGYPDVQTPYQIIKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVPIEGTL
SKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMSNIRNKNARRAERAGEATRSIDKITSDS
ENRVALVTYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFUNYDQTSFTTNTKDYSYLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAE
DHDGNRLMYQFGATFTQKALMKADEILTQARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQYNQNAFFSKSPN
KDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFTDKTVYEKGAPAAFPVKPEKYSKMAAGYAVIGDPINGGYIWLNR
ESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTK
ILEQLNRYFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQGLTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAK
VLYDTTEKRIRVTGLYLGTDEKVTLYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEIT
ISKEKKLGDIIEFIKVNKNDDKKPLRGAVFSLQKQHPDYDYGAIQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSDGKYRLFENS
EPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTIIPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKREGSGSGGGGVSQAESSTYTVK
EGDITLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETVSAPVAETPVVSET
VVSTVSGSEAEAEKAWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRYGSWTAANKFWLNN
GWYLEHHHHHH

SEC ID NO: 217

MASDETILITHAEKPKKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPR
IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTUOKLIDLPHYDWSIFNDFDH
ESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGYVMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGKVETHVTSKIVNTDDKDHELVAE
YQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDKAKDLFGYRY
HWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGALEENYKAEYRRLKQMKMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQE
EAFDTWYGGKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
VKVIKDVDTTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSSEDNKALRAKHPKWLIIYGETSSATRTGSSYR
PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGVGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWTGTDYIGEPFWHNNQTPVKSSYFGI
VDTAGIPKHDFYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNNWENKELASKVADSEGKIPVRAYSNAASSVELFLNGKSLGLKTFN
KKQTSQDGRYQEGANANELYLEWQVAYQPGTLEAIARDESKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYI
YYEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGQGLVGVNDGEQASRERYKAQADGSWIRKAFNGKGAIVKSTEQAGKFTLTA
HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQKTVLGTIEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIVTVKG
MADGREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVQKWEIAEEDKAKLAIPGSRIQATG
YLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMR

ASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEGEV
 AIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVEYDKGFPKTHKV
 TWQAIPEKCLDSYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWD
 AIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRSQAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDNPSPVSNVNDKLISYNN
 QPANRWTNWNRNTPNASVGVLFQDSSGILSKRSVDNLVGVFHEDHGVGVPKSYVIEYYVGKTVPTAPKNPSFVGNEDH
 VFNDSANWKPVTNLKAPAQLKAGEMNHFSFQKVETAYVRIRMVKADNKRGTSTIEVQIFAKQVAAAKQGGTRIQVVG
 KDLANFNPDLDYVLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVSVREGEPPVRIAKAENGIDILGEYRLHFTKDKSLLSHKP
 VAAVKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKQGYETKDLTVEWEEVPAENLTAKAQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDK
 LGETLSDNPYDENSNQAFASATNDIDKNSHDRVYLDNGDHSENRRWTNWSPTSSNPESVAGVIFRENGKIVERT
 VTQGVQVFFADSGTDAPSKLVRLERYVGPFEFVPTTYSNYQAYDADHPFNNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFA
 IKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPQESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVENNVQV
 ASTVVDSDGSDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGE
 TRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSGKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPVQAEAKKPQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQ
 GSGSGGGGADGVPTPTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKQEEV
 SSTPSDKAEVVTPTSAEKETANKKAEASPKKEEAKVEVDSKESNTDKTDKDKPAKKDEAKAEADKPATEAGKERAAT
 VNEKLAKKKIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNGLRFLMDMSITANGKTYASDDVKRAIEKG
 TNDYYNDPNGNHLTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNFYFGKKSARTVLDNEQA
 VAFTEKALIDKYAAYFAKTEIFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGL
 KPMFNDGIYYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGGWYNLDQGG
 LNKIKNTPTSPKTEGADIPITIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANAAYFAADYESAEQALNEVPKDLN
 RYTAESVTAVKEAEKAIRSLDSNLRAQDQDTIDQAIKQETVNNLTLPQAEQEEAKREVEKLAKNKVISIDAGR
 KYFTLNQALKRIVDKASELGYSDDVHLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGKAYYDDPNGTALTQAE
 VTELIEYAKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGK
 TKIFNFGTDEYANDATSAQGWYLLKUYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFFYEDKDDVQFDKDLVLSYW
 SKGWGYNLASPQYLASKGYKFLNTNGDWYIILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPVGSMLS
 IWADRPSAEYKEEIEFELMTAFADHNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNYNLNRNKQAE
 LDTLVANLKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETREPELITRTEEIPFEVIKKENPNLPAGQENIITAGVKGERTH
 YISVLTENGKTTETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRLDIQEEIEPFTTVTCEPNLLKGGK
 TQVITKGVNGHRSNFYSVSTADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAP
 STAPAEESKVLQDPAPVVTEKAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 218

MASDETLITHTAEPKKEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPR
 IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTUKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSDQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGKVEHVTSTKIVNTDDKDHVLAE
 YQIVERGSHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDKDLFYRRY
 HWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLHHDHGAALGAENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKVIKDDVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKWLIIYGSETSSATRTGRSYYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGWGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWTGTDYIGEPTPHWNQNPVKKSSYFGI
 VDTAGIPKHDFFLYLQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSQDGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYI
 YYEIVDSQGNVPTANNLVRFQLHGQGGQLVGVNDGEQASRERYKAQADGSGWIRKAFNGKGVAIKVKSTEQAGKFTLTA
 HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQKTVLGTVEVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAPERPVTVSSVDVSKPGIVTVKG
 MADGREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSEVEEYVDKWEIAEEDKAKGSGSGGGGADGV
 TPTTTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTETPKAVLQPEAPKTVEETETPATDKVASLPKTEEKQEEVSSSTPSDKAEVVT
 PTSAEKETANKKAEASPKKEEAKVEVDSKESNTDKTDKDKPAKKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAKKKIVS
 IDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNGLRFLMDMSITANGKTYASDDVKRAIEKGKTNDYYNDPNGN
 LTESQMTDLINYAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGIQNPNFYFGKKSARTVLDNEQAVAFTEKALIDKYA
 AYFAKTEIFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYPVKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGLKPMFNDGIYYN
 SDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNTNDAWYYVLGRNADGGGWYNLDQGGNLNKIKNTPTSP
 PKTEGADIPITIGGMVAAWADTPSARYSPSRLFKLMRHFANANAAYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESVTAVKE
 AEKAIRSLDSNLRAQDQDTIDQAIKQETVNNLTLPQAEQEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQALKRIV
 DKASELGYSDDVHLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVKKAIIEGKAYYDDPNGTALTQAEVTELIEYAKSKD
 IGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKPNQAHFDKVSKTMDLKNEEAMNFVKALIGKYMDFAGKTKIFNFGTDEYA
 NDATSAQGWYLLKUYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFNDGFFYEDKDDVQFDKDLVLSYWSKGWGYNLASP
 QYLASKGYKFLNTNGDWYIILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKTPFNQLASTKYPEVDLPVGSMLSIIWADRPSAEYKE
 EEIFELMTAFADHNKDYFRANYALREELAKIPTNLEGYSKESLEALDAAKTALNYNLNRNKQAEALDTLVANLKAAL
 QGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETREPELITRTEEIPFEVIKKENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTENGKTT
 ETVLDSQVTKEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRLDIQEEIEPFTTVTCEPNLLKGGKTQVITKGVNGHR
 SNFYSVSTADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVGDENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPSTAPAEESKVLQ
 QDPAPVVTEKAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 219

MASIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLP
 EVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHY
 QDGTQAVLPADKVTFTSTSGEVEAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIKRPVNVVTDLH
 QEPSLPATVTVEYDKGFPKTHKVTWQAIKPEKLDYQTFEVLGKVEGIDLEAKVSVVEGIVSVEEVSVTTPIAEAP
 QLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLA
 FASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQANRWNTNWNRTNPEASVGVLFQDSGILSKRSVDNLSVGFHEDHGVGVPKSYVI
 EYVVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVTNLKAPQKAGEMNHFSFQKVETAVRIRMVKAADNKRGTSTI
 EVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYVLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVSVREGEPPVRVIAKAE
 NGDILGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKQGYETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGQ
 FTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGTELSDNPNYDENSNAQAFASATNDIDKNSHDRVYLDNGDHSNRRWNTNWSPT
 PSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQKGVQFFADSGTDAPSKLVLERYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENW
 EAVPYRADKDIAAGDEINVTFKAIKAKAMRWMERKADKSGVAMIENTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAEN
 RQDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSGEDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKI
 EFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEAKKP
 QVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQGSQSGGGGADGVPTPTTENQPTIHTVSDSPQSSSENRTETPKAVLQPEAPKTVE
 TETPATDKVASLPKTEEKQEEVSSSTPSDKAEVVTPTSAREKETANKKAEASPKKEEAKVEDSKESNTDKTDKDKPA
 KKDEAKAEADKPATEAGKERAATVNEKLAKKKIVSIDAGRKYFSPEQLKEIIDKAKHYGYTDLHLLVGNGLRFLMD
 DMSITANGKTYASDDVKRAIEKGTNDYNDPNGNHLESQMTDLINAKDKGIGLIPTVNSPGHMDAILNAMKELGI
 QNPNSYFGKKSARTVDLDNEQAVAFKALIDKYAAYFAKKTIFNIGLDEYANDATDAKGWSVLQADKYYPNEGYP
 VKGYEKFIAAYANDLARIVKSHGLKPMFNDGIYNSDTSFGSFDKDIIVSMWTGGWGGYDVASSKLLAEKGHQLNT
 NDAAWYVLGRNADGGWYNLDQGLNGIKNTPITSVPKTEGADIPIGGMVAAWADTPSARYSPSRFLKLMRHFANAN
 AEYFAADYESAEQALNEVPKDLNRYTAESVTAVKEAEKAIRSLDSNLSRAQQDTIDQAIKALQETVNNLTLPQAEQ
 EEEAKREVEKLAKNKVISIDAGRKYFTLNQKRIVDKASELGYSVDVHLLGNDGLRFLDDMTITANGKTYASDDVK
 KAIIEGTKAYYDDPNGTALTQAEVTELEIYAKSKDIGLIPAINSPGHMDAMLVAMEKLGKKNPQAHFDKVSKTMTDL
 KNEEAMNFVKALIGKYMDFAGTKIFNFGTDEYANDATSAGGWYLLKWWYQLYGKFAEYANTLAAMAKERGLQPMFA
 NDGFYYEDKDDVQFDKDLISYWSKGGWGYNLASQYLASKGYKFLNTNGDWYYILGQKPEDGGGFLKKAIENTGKT
 PFNQLASTKYPEVDLPTVGSMLSIAWDRPSAEYKEEEIFELMTAFADHNKDYFRANYNALREELAKIPTNLEGYSKE
 SLEALDAKTAALNYNLNRNKQAELEDTLVANLKAALQGLKPAVTHSGSLDENEVAANVETREPELITRTEEPFEVIKK
 ENPNLPAGQENIITAGVKGERTHYISVLTENGKTTETVLDQSVQTEVINQVVEVGAPVTHKGDESGLAPTTEVKPRL
 DIEEEIIPFTVTIENPLLLKGTQVITKGVNHRNSFYSSVTSADGKEVKTLVNSVVAQEAVTQIVEVGTMTVTHVG
 DENGQAAIAEEKPKLEIPSQAPASTAPAEESKVLQDPAPVVTEKKLEHHHHHH

SEC ID NO: 220

MASDETLITHTAEKPKKEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPR
 IESQASNEQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLEKDLKKNVRLTFDGVYMSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSQSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTLTPKLEEQQHGKVEHVTSTKIVNTDDKDHVLA
 YQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVRDGGQLVDAKKDLFGYRY
 HWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGALGAENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHPARKGEKWSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKVIKDVDTTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKULIYGETSSATRTRGSSYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGWGTATASWTFDRDNAGYAGQFIWTGTDYIGEPTPWHNNQNTQPVKSSYFGI
 VDTAGIPKHDYLYQSQWVSQKKKPMVHLLPHUNWENKELASKVADSEGKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSDDGRTYQEGANANELYLEWQVAYQPGTLEAIARDESKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIAADGKDLTYI
 YVEIVDSQGNVVPTANNLVRFLHGQGLVGVDNGEQASRERYKAQADGSWIRKAFNGKGVAVIKSTEQAGKFTLTA
 HSDLLKSQVTVFTGKKEGQEKTVLGTEVPKVQTIIEGAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIVTVKG
 MADGREVEARVEVIALKSELPPVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKLAIPGSRIQATG
 YLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMR
 ASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEVE
 AIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIKRPVNVVTDLHQPSPATVTVEYDKGFPKTHKV
 TWQAIKPEKLDYQTFEVLGKVEGIDLEAKVSVVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWD
 AIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNN
 QPANRWNTNWNRTNPEASVGVLFQDSGILSKRSVDNLSVGFHEDHGVGVPKSYVIEYVVGKTVPTAPKNPSFVGNEDH
 VFNDSANWKPVTNLKAPQKAGEMNHFSFQKVETAVRIRMVKAADNKRGTSTIEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDG
 KDLANFNPDLDYVLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVSVREGEPPVRVIAKAENGDILGEYRLHFTKDKSLLSHKP
 VAAVKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKQGYETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDK
 LGTELSDNPNYDENSNAQAFASATNDIDKNSHDRVYLDNGDHSNRRWNTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERT
 VTQKGVQFFADSGTDAPSKLVLERYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFK
 IKAKAMRWMERKADKSGVAMIENTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGQRPKVSVEENNQV
 ASTVVDSGEDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGE
 TRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEAKKPQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQ
 GSGSGGGGVSQAESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAP
 AAQDETVPVAPVETPVVSETPVSTVSGSEAEKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVAD
 AYVAGRYGSWTAANKFWLNNGWYLEHHHHHH

SEC ID NO: 221

MASDETLITHTAEPKKEEMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPR
 IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGKVETHVTSKIVNTDDKDHVLA
 YQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRY
 HWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGALGAENYKAERYRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKUSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKVIKDVVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKWLIIYGSETSSATRTGSSYYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGVGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGDIYIGEPTWNNQNTPVKSSYFGI
 VDTAGIPKHDYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSDBGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYI
 YYEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGGQQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGVAVIKVSTEQAGKFTLA
 HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTVEVPKVQTIIEGAPEMPTTVPFVYSDGSAERPVTWSSVDVSKPGIYTVKG
 MADGREVEARVEVIALKSELPUVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKGSGSGGGGVSQA
 ESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETVSAPVA
 ETPVVSSETVVSSTVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRYGSWTA
 AKNFWLNNGWYLEHHHHH

SEC ID NO: 222

MASIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLP
 EVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHY
 QDGTQAVLPADKVTFTSSTGEVEAIRKGMLELHKGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLH
 QEPSLPATVTVEDKGFPKTHKVWQAIPKEKLSYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAP
 QLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLA
 FASDSNPSDPVSNVNDKLISYNNQPANRWNTNWRNTPNEASVGVLFQDGSILSKRSVDNLSVGFHEDHGVGVPKSYVI
 EYVVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDNSANWKPVTNLKAPAQLKAGEMNHFSFDKVETAYAVRIRMVKAADNKRGTST
 EVQIFAKQVAAAKQGGTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESVDGKVPVAVTASVSNGLATVVPVSUREGEPVRIA
 KAE NGDILGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKDGYESKDLTVEVEEVAENLTAKAG
 FTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGETLSDNPYDENSNDQAFASATNDIDKNSHDRVYDLNDGDHSENRRWNTWSPT
 PSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGGKVQFFADSGTDAPSKLVLERVYVGPFEFVPTYSNYQAYDADHPFNPNENW
 EAVPYRADKDIAAGDEINVTFAKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAEN
 RQDYQITYKGRPKVSVSEENNQVASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKI
 EFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEA
 KKPQVSEKADTKPIDSSASQTNKAQSGSGSGGGGVSQAESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVD
 QELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDETVSAPVAETPVVSETVVSSTVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYATNGRYIG
 RYQLTDSYLNQDYSANQERVADAYVAGRYGSWTA AKNFWLNNGWYLEHHHHH

SEC ID NO: 223

MASDETLITHTAEPKKEEMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPR
 IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGKVETHVTSKIVNTDDKDHVLA
 YQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVYRDGQLVDAKKDLFGYRY
 HWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGALGAENYKAERYRLKQMKEMGVNSIRTTNHPASEQTLQIAAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKUSDFDLRTMVERGKNNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKVIKDVVDKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKWLIIYGSETSSATRTGSSYYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVGVGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGDIYIGEPTWNNQNTPVKSSYFGI
 VDTAGIPKHDYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSDBGRTYQEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYI
 YYEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGGQQLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGVAVIKVSTEQAGKFTLA
 HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTVEVPKVQTIIEGAPEMPTTVPFVYSDGSAERPVTWSSVDVSKPGIYTVKG
 MADGREVEARVEVIALKSELPUVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKLAIPGSRIQATG
 YLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMR
 ASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSSTGEVE
 AIRKGMLELHKGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLHQPESLPATVTVEDKGFPKTHKV
 TWQAIPKEKLSYQTFEVLGKVEGIDLEARAKVSVEGIVSVEEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWDA
 AIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSNPSDPVSNVNDKLISYNN
 QPANRWNTNWRNTPNEASVGVLFQDGSILSKRSVDNLSVGFHEDHGVGVPKSYVIEYVVGKTVPTAPKNPSFVGNEDH
 VFNDNSANWKPVTNLKAPAQLKAGEMNHFSFDKVETAYAVRIRMVKAADNKRGTSTITEVQIFAKQVAAAKQGGTRIQVDG
 KDLANFNPDLDYYLESVDGKVPVAVTASVSNGLATVVPVSUREGEPVRIA KAENGIDILGEYRLHFTKDKSLLSHKP
 VAAVKQARLLQVGQALELPTKVPVYFTGKDGYESKDLTVEVEEVAENLTAKAGQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDK
 LGETLSDNPYDENSNDQAFASATNDIDKNSHDRVYDLNDGDHSENRRWNTWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERT
 VTQGGKVQFFADSGTDAPSKLVLERVYVGPFEFVPTYSNYQAYDADHPFNPNENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFA
 KAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAENRQDYQITYKGRPKVSVSEENNQV
 ASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGE

TRVEQEGKVGERIFTAIPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEAKKPQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQ
 GSGSGGGGAETDDKIAAQDNKISNLTAQQAQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSK
 NIVSRNQSLKQARSQNTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDAI
 NTVIANQKQLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKQASQQSV
 LASANTNLTAQVQAVSESAAPVRAKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGS
 TPQVGAIACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVTTYIYADAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 224

MASDETLITHTAEPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPR
 IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQNLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVKETHVTSKIVNTDDKDHELVAE
 YQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVRDGGQLVDAKKDLFGYRY
 HWTPNEGFSNLGERIKFHGVSLLHHDHGALGAEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTHNPASEQTLQIAAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKVIKDVDTTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHPKULIYGSETSSATRTGSSYYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVWGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWTGTDYIGEPTPWHNQNQTPVKSSYFGI
 VDTAGIPKHDYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSQDGRITYEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIAADGKDLTYI
 YYEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGQGLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGVAIKSTEQAGKFTLTA
 HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIVTVKG
 MADGREVEARVEVIALKSELVVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYVDKWEIAEEDKAKGSGSGGGGAET
 DDKIAAQDNKISNLTAQQAQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNLQAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQSLKQ
 ARSAQNTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNKMLEQKADKKAISEKQVANNDAINTVIANQKQLAD
 DAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAEARAAVAEAAAYKEKQASQQSVLASANTNLTAQV
 QAVSESAAPVRAKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWAGDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAIACWND
 GGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTTTSEGFVTTYIYADAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 225

MASIAEEDKAKLAIPGSRIGATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLP
 EVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYIAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHY
 QDGTQAVLPADKVTFTSGEGEVAIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLH
 QEPSLPATVTVVEYDKGFPKTHKVTWQAIKPEKLDYSYQTFEVLGKVEGIDLEAKVSVVEGIVSVEEVSPTPIAEAP
 QLPESVRYTDSNGHVSSAKVAWDAIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTQLTTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLA
 FASDSNPSPVSNVNDKLISYNNQPANRWTNWNRNPEASVGLVFGDSGILSKRSVDNLSVGFHEDHGVGVKPSYVI
 EYVVGKTVPTAPKNPSFVGNEDHVFNDSANWKPVNLKAPQLKAGEMNHFSFDKVETYAVRIRMVKADNKRGTST
 EVQIFAKQVAAAKQGGTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESDVGKVPVAVTASVSNGLATVVPVSVREGEPRVIAKAE
 NGDILGEYRLHFTKDSLLSHKPVAAVKQARLLQVQALELPTKVPVYFTGKDGKETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGQ
 FTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGETLSDNPYDSENSQAFASATNDIDKNSHDRVDYLNDDGHSNRRWNTWSPT
 PSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVQGGVQFFADSGTDAPSKVLERYVGEFEVPTTYSNYQAYDADHPFNNPENW
 EAVPYRADKDIAAGDEINVTFAKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELQESTQSKILVDGKELADFAEN
 RQDYQITYKGGQRPKVSVEENNQVASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTVAAVQEDLPKI
 EFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGERIFTAIPDGSKEEKLREVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEAKKP
 QVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQSGSGGGGAETDDKIAAQDNKISNLTAQQAQEAQKQVDQIQEQVSAIQAEQSNL
 QAENDRLQAESKKLEGEITELSKNIVSRNQSLKQARSQNTNGAVTSYINTIVNSKSITEAISRVAAMSEIVSANNK
 MLEQKADKKAISEKQVANNDAINTVIANQKQLADDAQALTTKQAEKAAELSLAAEKATAEGEKASLLEQKAAAEAE
 EARAAVAEAAAYKEKQASQQSVLASANTNLTAQVQAVSESAAPVRAKVRPTYSTNASSYPIGECTWGVKTLAPWA
 GDYWGNGAQWATSAAAAGFRTGSTPQVGAIACWNDGGYGHVAVVTAVESTTRIQVSESNYAGNRTIGNHRGWFNPTT
 TSEGFVTTYIYADAAALEHHHHHH

SEC ID NO: 226

MASDETLITHTAEPKEEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAKPEEKAPR
 IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQNLNGGEAWYRKTFKLDEKDLKKNVRLTFDGVYMDSSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVVHVEKNGTTILTPKLEEQQHGVKETHVTSKIVNTDDKDHELVAE
 YQIVERGGHAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVRDGGQLVDAKKDLFGYRY
 HWTPNEGFSNLGERIKFHGVSLLHHDHGALGAEENYKAEYRRLKQMKEMGVNSIRTTHNPASEQTLQIAAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKWSDFDLRTMVERGKNPAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKVIKDVDTTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSEDNYKALRAKHPKULIYGSETSSATRTGSSYYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVWGKTATASWTFDRDNAGYAGQFIWTGTDYIGEPTPWHNQNQTPVKSSYFGI
 VDTAGIPKHDYLYQSQWVSVKKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEGKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSQDGRITYEGANANELYLEWKVAYQPGTLEAIARDESQKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIAADGKDLTYI
 YYEIVDSQGNVPTANNLVRFLHGQGLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKGVAIKSTEQAGKFTLTA
 HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQEKTVLGTVPKVQTIIGEAPEMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIVTVKG
 MADGREVEARVEVIALKSELVVKRIAPNTDLNSVDKSVSYVLIDGSVEEYVDKWEIAEEDKAKLAIPGSRIGATG
 YLEGQPIHATLVVEEGNPAAPAVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLPEVTASAKNAAVTVLQASAANGMR

ASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHYQDGTQAVLPADKVTFTSTSGEGEV
 AIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLHQEPSLPATVTVEYDKGFPKTHKV
 TWQAIPEKELDSYQTFEVLGKVEGIDLEAKVSVSEIVSVVEVSVTTPIAEAPQLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWD
 AIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTLTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLAFASDSDPNVNDKLISYNN
 QPANRWTNWNRNTPNASVGVLFQDSGILSKRSVDNLVGFHEDHGVPKSYVIEYYVGTVPAPKNPSFVGNEDH
 VFND SANWKPVNTLKAQALKAGEMNHFSFDKVETAYVRIRMVKADNKRGT SITEVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDG
 KDLANFNPDLDYYLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVREGEPRVIAKAENGDLGEYRLHFTKDKSLLSHKP
 VAAVKQARLLQVGGQALELPTKVPVYFTGKDG YETKDLTVEWEEVPAENLTAKAGQFTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDK
 LGETLSDPNPYDENSNQAFASATNDIDKNSHDRVYDLNDGDHSENRRWTNWSPTPSSNPEVSAGVIFRENGKIVERT
 VTQGVQFFADSGTDAPSCLVLERYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENWEAVPYRADKDIAAGDEINVTFKA
 IKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPQESTQSKILVDGKELADFAENRDYQITYKGQRPKVSVEENNQV
 ASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTAAVQEDLPKIEFVEKDLAYKTVEKDKSTLYLGE
 TRVEQEGKVGKERIFTAINPDGSKKEKREVVEVPTDRIVLVGTPKVAQEAQKQVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQ
 GSGSGGGGETPETSIPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQQP
 VGYKPKSTKQWTVVEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQGTGTPYQIIVKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVI
 PEGTLSKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVEYQKDKSVPLDVILLDNSNSMSNIRKNARRAERAGEATRSIDK
 ITSDSENVALVTYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKV
 PTEAEDHDGNRLMYQFGATFTQKALMKADEILTQARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQNLNAFF
 SKSPNKDGILLSDFITQATSGETTIVRGDQSYQMFDTKTVYKGAFAFPVKPEKYSKEMKAAGYAVIGDPINGGYI
 WLNWRESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNV
 TDTTKILEQLNRYFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQGLTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGL
 LKNAKVLDTTEKRIRVTGLYLGTDEKVTLYNVRNLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRK
 YPEITISKEKKLGDIEFIKVNKNDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSGDKYR
 LFENSEPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKRELEHHHHH

SEC ID NO: 227

MASDETILITHAEKPKKEKMIVEEKADKALETKNIVERTEQSEPSSTEAIASEKKEDEAVTPKEEKVSAPKEEKAPR
 IESQASNQEKPLKEDAKAVTNEEVNQMIEDRKVDNFQNWYFKLNANSKEAIKPDADVSTWKKLDLPYDWSIFNDFDH
 ESPAQNEGGQLNGGEAWYRKTFLDEKDLKKNVRLTFDGVYMSQVYVNGQLVGHYPNGYNQFSYDITKYLQKDGRE
 NVIAVHAVNKQPSRWYSGSGIYRDVTLQVTDKVHVEKNGTTILTPKLEEQHGKVEHTVTSKIVNTDDKDHELVAE
 YQIVERGGHVAVTGLVRTASRTLKAHESTSLDAILEVERPKLWTVLNDKPALYELITRVRDQGLVDAKKDLFGYRY
 HWTPNEGFSLNGERIKFHGVSLLHHDHGALEENYKAERYRLKQMKEMGVNSIRTTHNPASEQTLQIAAELGLLVQE
 EAFDTWYGGKKPYDYGRFFEKDATHEARKGEKUSDFDLRTMVERGKNNAIFMWSIGNEIGEANGDAHSLATVKRL
 VKIKDQVDTKTRYVTMGADKFRFGNGSGGHEKIADELDAVGFNYSYEDNYKALRAKHPKWLTYGSETSSATRTGSSYR
 PERELKHSNGPERNYEQSDYGNDRVWGKTAASWTFDRDNAGYAGQFIWGTGYIGEPTPHWNQNPQTPVKSSYFGI
 VDTAGIPKHDFYLYQSQWVSVKKPMVHLLPHWNWENKELASKVADSEKIPVRAYSNASSVELFLNGKSLGLKTFN
 KKQTSDDGRTYQEGANANELYLEWVAYQPGTLEAIARDESKEIARDKITTAGKPAAVRLIKEDHAIADGKDLTYI
 YQITVDSQGNVPTANNLVRFQLHGQGLVGVNDGEQASRERYKAQADGWSIRKAFNGKVAIVKSTEQAGKFTLTA
 HSDLLKSNQVTVFTGKKEGQKTVLGTVEPKVQTIIEGAPMPTTVPFVYSDGSRAERPVTWSSVDVSKPGIIVTVKE
 MADGREVEARVEIALKSELPUVKRIAPNTDLNSVDKSVSVYLIDGSVEEYEVDKWEIAEEDKAKGSGSGGGGETPE
 TSPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEAQTGEAIFSNIKPGTYTLTEAQQPVPYKPKSTKQWTV
 VEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQGTGTPYQIIVKVDGSEKNGQHKALNPNPYERVIPEGTLSKRIYQV
 NNLDNDDNQYGIELTVSGKTVEYQKDKSVPLDVILLDNSNSMSNIRKNARRAERAGEATRSIDKITSSENVALV
 TYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTNTKDYSLKLTNDKNDIVELKNKVPTAEADHDGNRL
 MYQFGATFTQKALMKADEILTQARQNSQKVIFHITDGVPTMSYPINFNHATFAPSQNLNAFFSKSPNKDGILLS
 DFITQATSGETTIVRGDQSYQMFDTKTVYKGAFAFPVKPEKYSKEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLWRESILAYP
 FNSNTAKITNHGDPTRWYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPGTDEATATSMQSISSKPENYTNVDTTKILEQLNR
 YFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQGLTDGRFDPADYTLTANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNKVLDTTE
 KRIRVTGLYLGTDEKVTLYNVRNLNDEFVSNKFYDTNGRTTLHPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEITISKEKKL
 GDIEFIKVNKNDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIDQNGTYQNVRTGEDGKLTFFKNLSGDKYRLFENSEPAGYK
 VQNKPIVAFQIVNGEVRDVTISVPQDIPAGYEFTNDKHYITNEPIPPKRELEHHHHH

SEC ID NO: 228

MASIAEEDKAKLAIPGSRIQATGYLEGQPIHATLVVEEGNPAAPVPTVTVGGEAVTGLTSQKPMQYRTLAYGAKLP
 EVTASAKNAAVTVLQASAANGMRASIFIQPKDGGPLQTYAIQFLEEAPKIAHLSLQVEKADSLKEDQTVKLSVRAHY
 QDGTQAVLPADKVTFTSTSGEGEV AIRKGMLELHKPGAVTLNAEYEGAKDQVELTIQANTEKKIAQSIRPVNVVTDLH
 QEPSLPATVTVEYDKGFPKTHKV TWQAIPEKELDSYQTFEVLGKVEGIDLEAKVSVSEIVSVVEVSVTTPIAEAP
 QLPESVRTYDSNGHVSSAKVAWD AIRPEQYAKEGVFTVNGRLEGTLTKLHVRVSAQTEQGANISDQWTGSELPLA
 FASDSDPNVNDKLISYNNQAPANRWTNWNRNTPNASVGVLFQDSGILSKRSVDNLVGFHEDHGVPKSYVIE
 EYVGTVPAPKNPSFVGNEDHVFND SANWKPVNTLKAQALKAGEMNHFSFDKVETAYVRIRMVKADNKRGT SIT
 EVQIFAKQVAAAKQGGQTRIQVDGKDLANFNPDLDYYLESVDGKVPVAVTASVSNNGLATVVPVREGEPRVIAKAE
 NGDILGEYRLHFTKDKSLLSHKPVAAVKQARLLQVGGQALELPTKVPVYFTGKDG YETKDLTVEWEEVPAENLTAKAG
 FTVRGRVLGSNLVAEITVRVTDKLGETLSDPNPYDENSNQAFASATNDIDKNSHDRVYDLNDGDHSENRRWTNWSPT
 PSSNPEVSAGVIFRENGKIVERTVTQGVQFFADSGTDAPSCLVLERYVGPFEFVPTYYSNYQAYDADHPFNPNPENW
 EAVPYRADKDIAAGDEINVTFKA IKAKAMRWMERKADKSGVAMIEMTFLAPSELPQESTQSKILVDGKELADFAEN
 RDYQITYKGQRPKVSVEENNQVASTVVDSDGDSFPVLVRLVSESGKQVKEYRIHLTKEKPVSEKTAAVQEDLPKI

EFVEKDLAYKTVEKKDSTLYLGETRVEQEGKVGERIFTAINPDGSKEEKLREVVVPTDRIVLVGTPVAQAEAKKP
QVSEKADTKPIDSSSEASQTNKAQGS GSGGGGETPETSPAIGKVVIKETGEGGALLGDVAVFELKNNTDGTTVSQRTEA
QTGEAIFSNIKPGTYTLTEAAPPVGYKPSTKQWTVVEVEKNGRTTVQGEQVENREEALSDQYPQTGTYPDVQTPYQII
KVDGSEKNGQHKALNPNPYERVIEGTLSKRIYQVNNLDDNQYGIELTVSGKTVYEQKDKSVPLDVVILLDNSNSMS
NIRNKNARRAERAGEATRSIDKITSSENVALVTYASTIFDGTFTVEKGVADKNGKRLNDSLFWNYDQTSFTTN
TKDYSYLKLTNDKNDIVELKNKVPTEAEDHDGNRLMYQFGATFTQKALMKADEILTQQARQNSQKVIFHITDGVPTM
SYPINFNHATFAPSYQNLNAFFSKSPNKDGILLSDFITQATSGEHTIVRGDQSYQMFTDKTVYEKGAPAAFPVKP
EKYSEMKAAGYAVIGDPINGGYIWLNWRESILAYPFNSNTAKITNHGDPTRWYYNGNIAPDGYDVFTVGIGINGDPG
TDEATATSMQSISSKPENYTNVTDTTKILEQLNRYFHTIVTEKKSIENTITDPMGELIDLQLGTDGRFDPADYTL
TANDGSRLENGQAVGGPQNDGGLLKNAKVLYDTTEKRIRVTGLYLGTDKVTLTYNVRLNDEFVSNKFYDTNGRTTL
HPKEVEQNTVRDFPIPKIRDVRKYPEITISKEKKLGDIIEFIKVNKNDDKKPLRGAVFSLQKQHPDYPDIYGAIQNGT
YQNVRTGEDGKLTFKNLSGKYRLFENSEPAGYKPVQNKPIVAFQIVNGEVRDVTIIVPQDIPAGYEFTNDKHYITN
EPIPPKRELEHHHHH

SEC ID NO: 229

VSAQESSTYTVKEGDTLSEIAETHNTTVEKLAENNHIDNIHLIYVDQELVIDGPVAPVATPAPATYAAPAAQDET
APVAETPVVSETVTVSTVSGSEAEAKEWIAQKESGGSYATNGRYIGRYGSWTAAKNFWLNGWY

SEC ID NO: 230

ICICICICICICICICICICICIC

SEC ID NO: 231

KLKLLLLLKLK

SEC ID NO: 232

GSGGGG

SEC ID NO: 233

GSGSGGGG

SEC ID NO: 234

HHHHHH

SEC ID NO: 235

AAALE

1/19

FIGURA 1

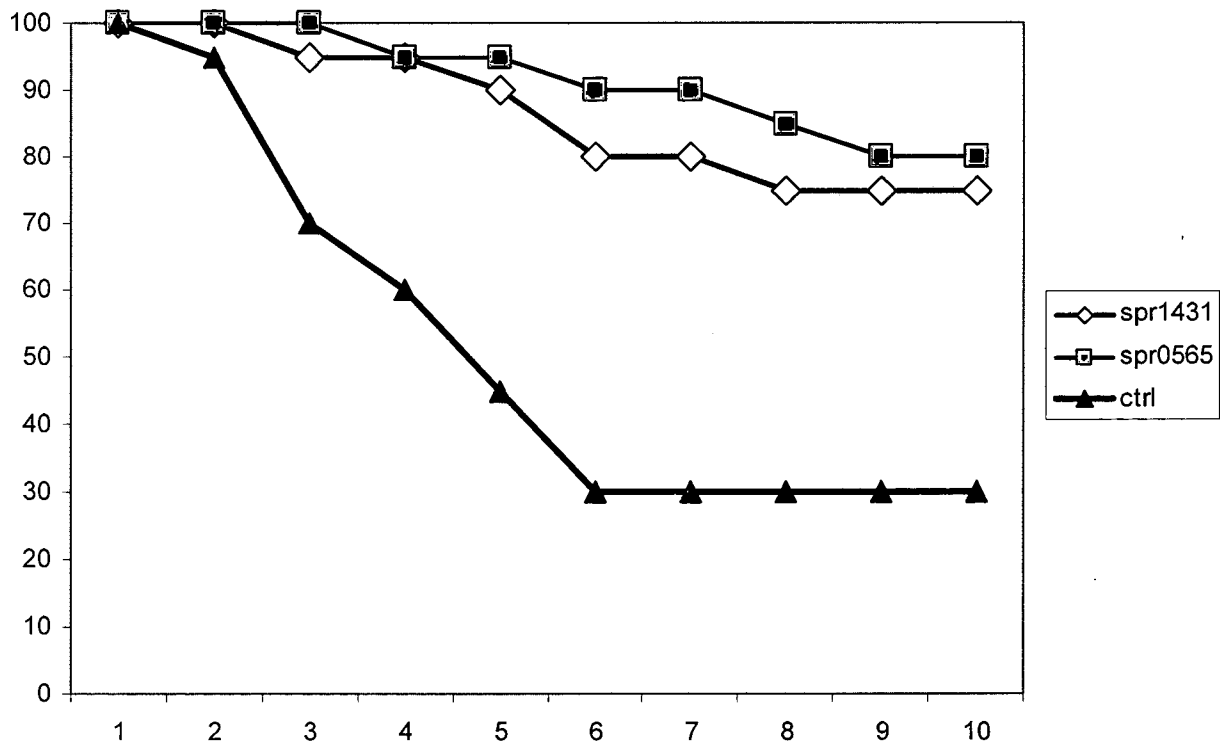


FIGURA 2

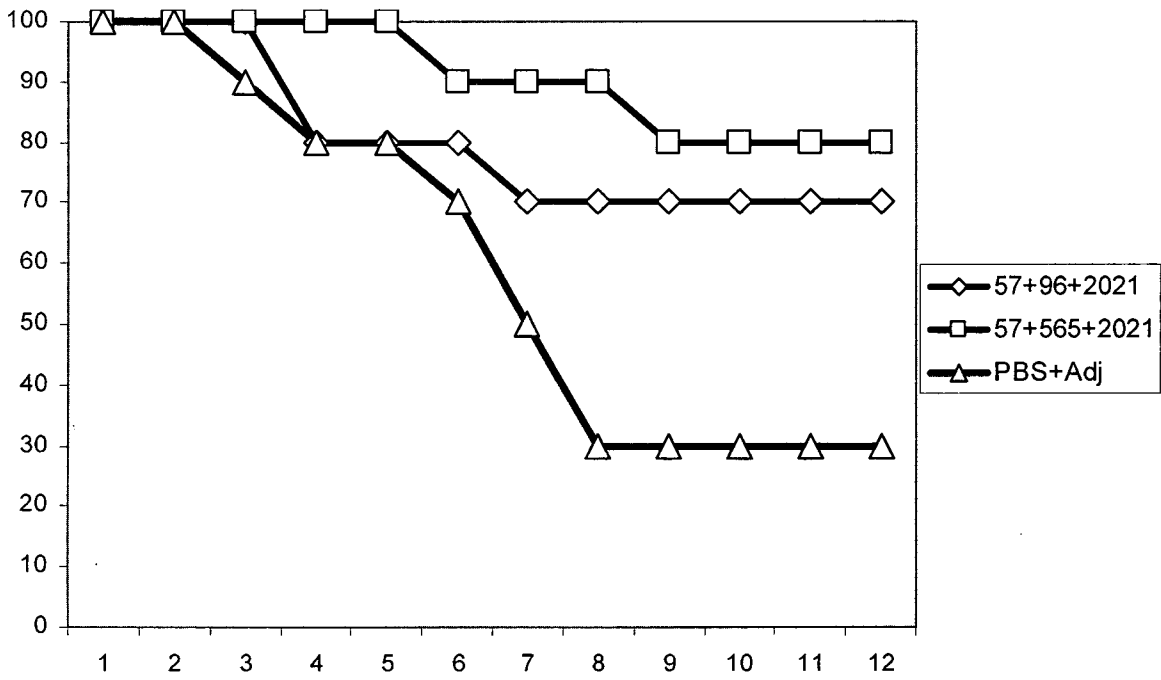


FIGURA 3

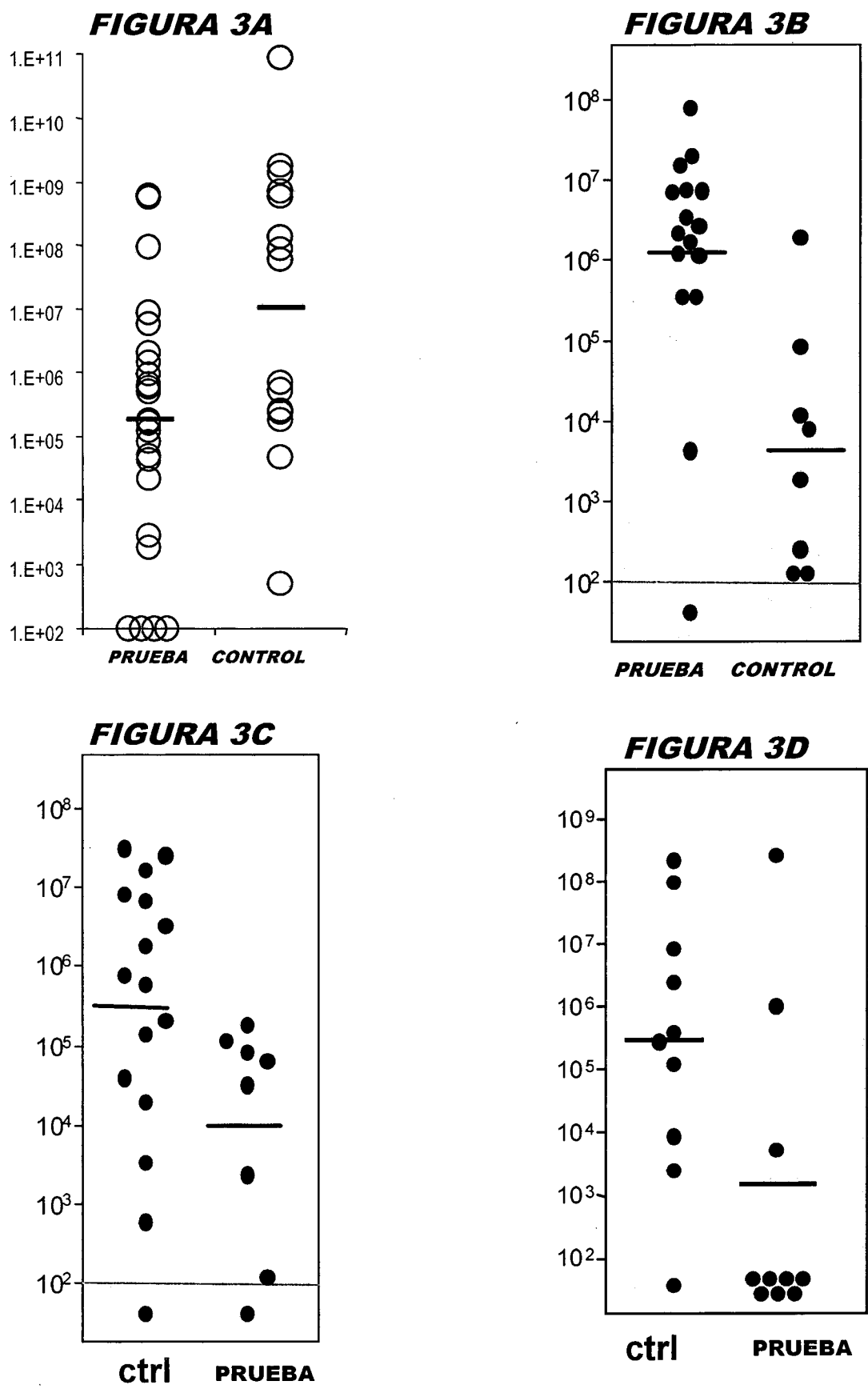


FIGURA 4

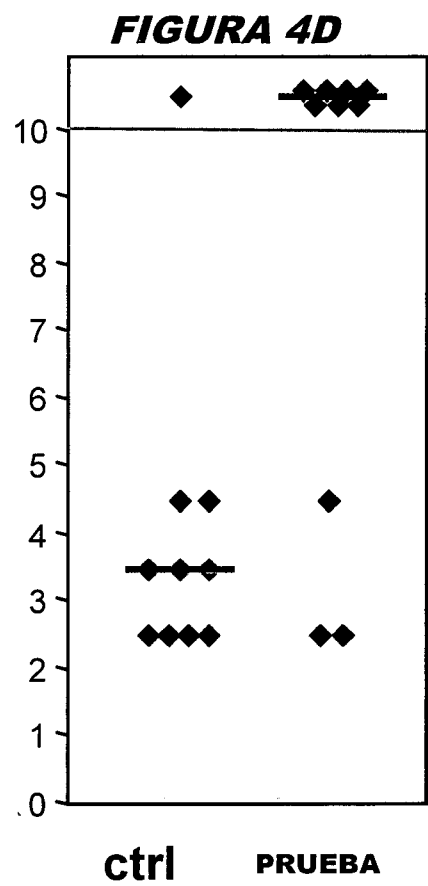
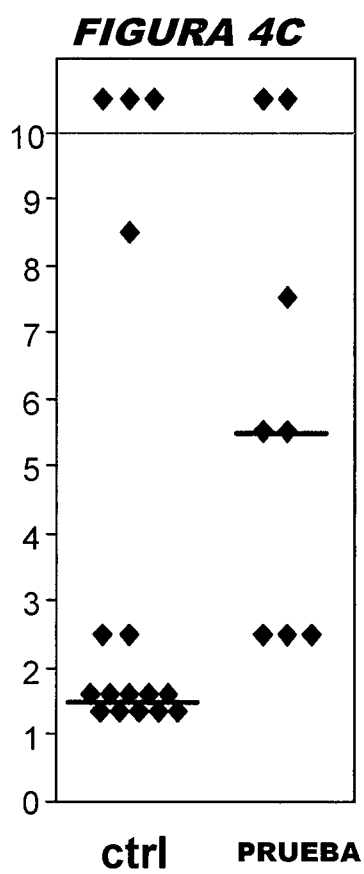
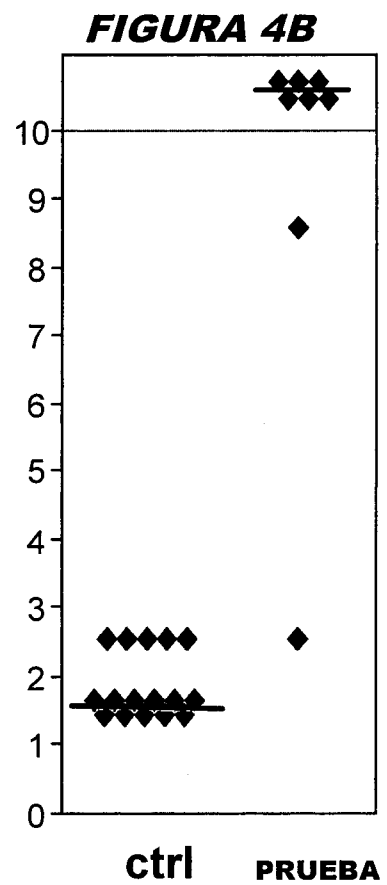
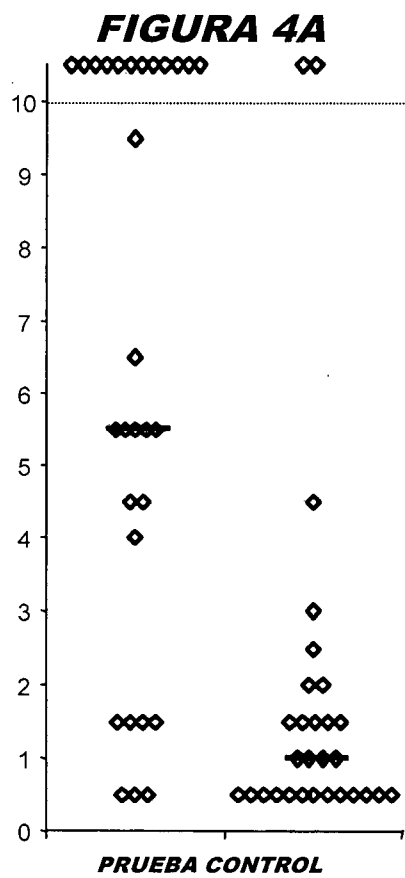
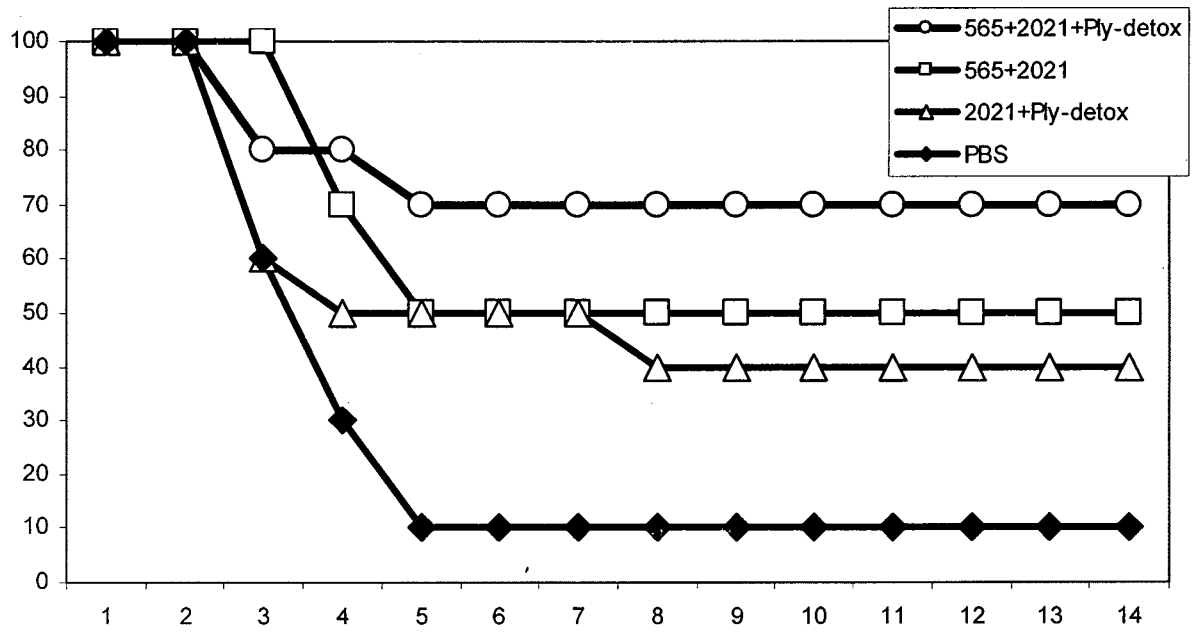
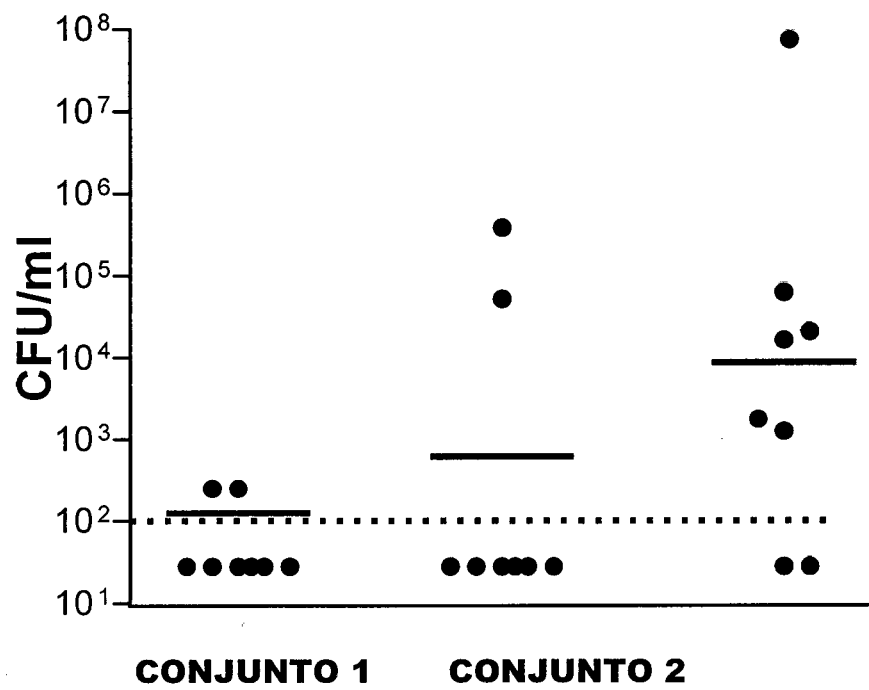


FIGURA 5

**FIGURA 6**

PRUEBA U P =

0.010

0.097

FIGURA 7

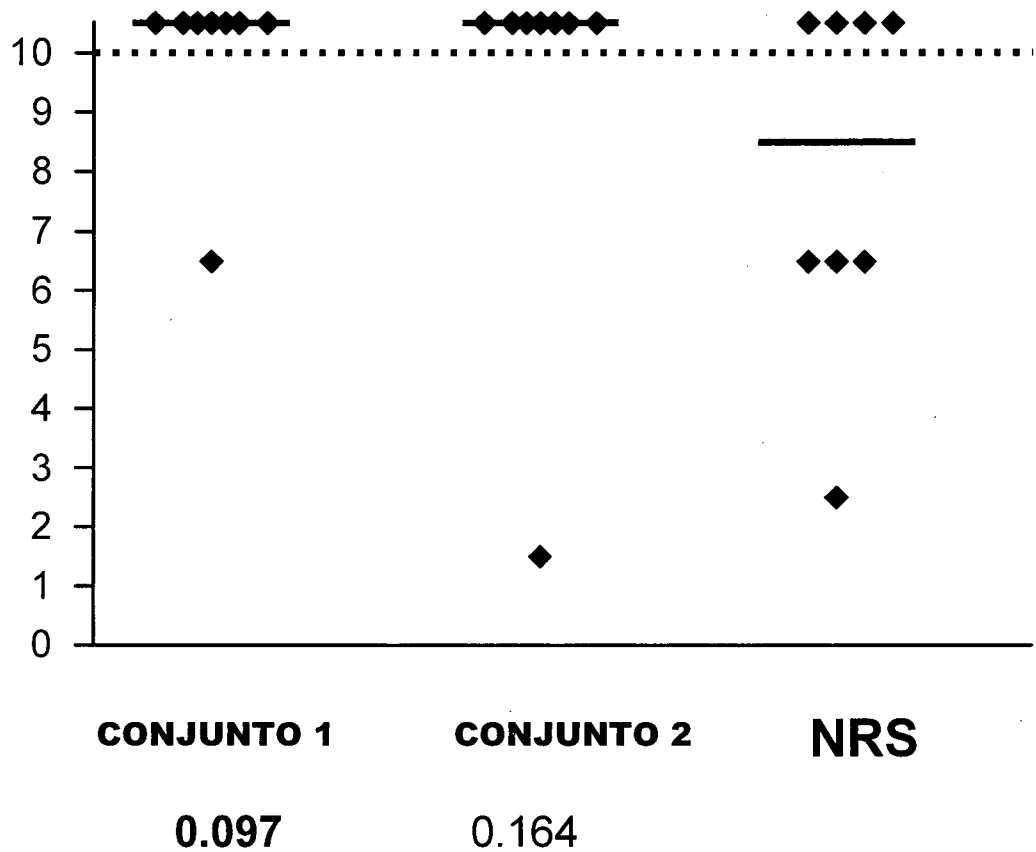


FIGURA 8

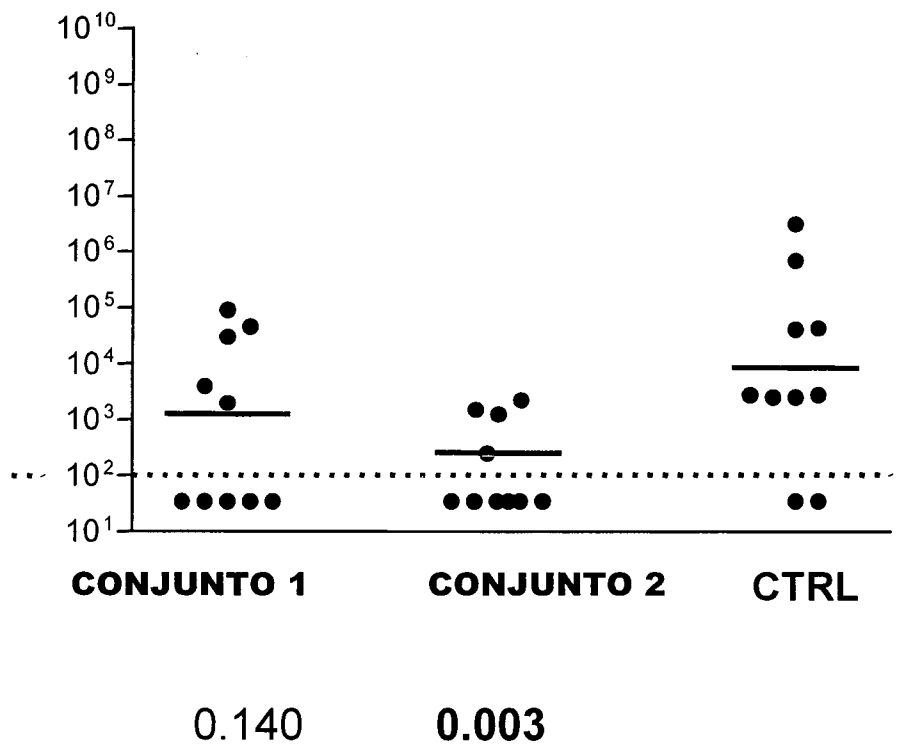


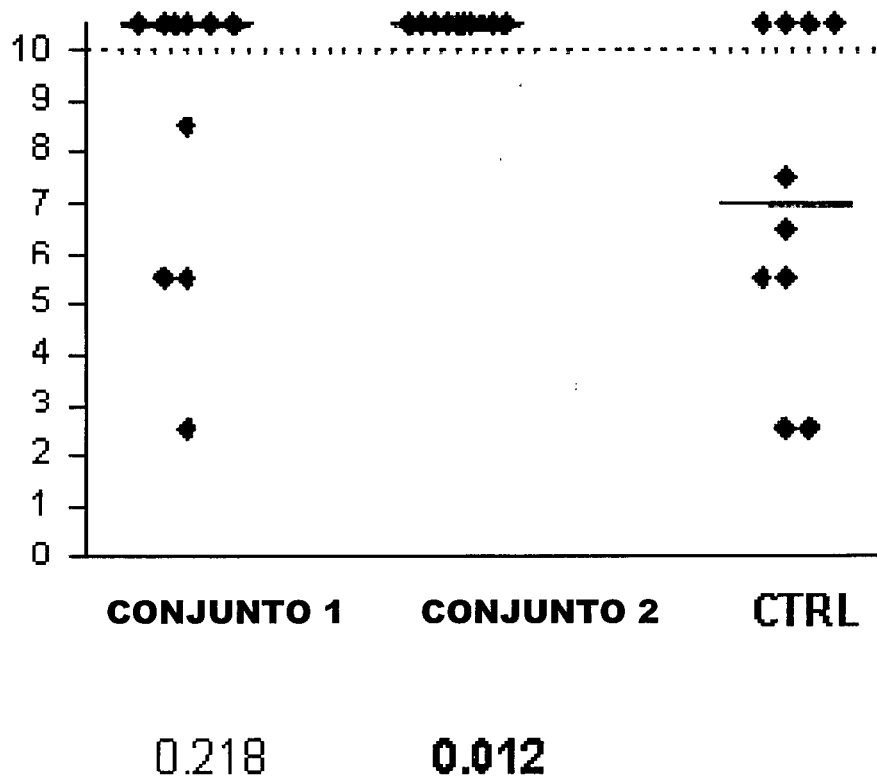
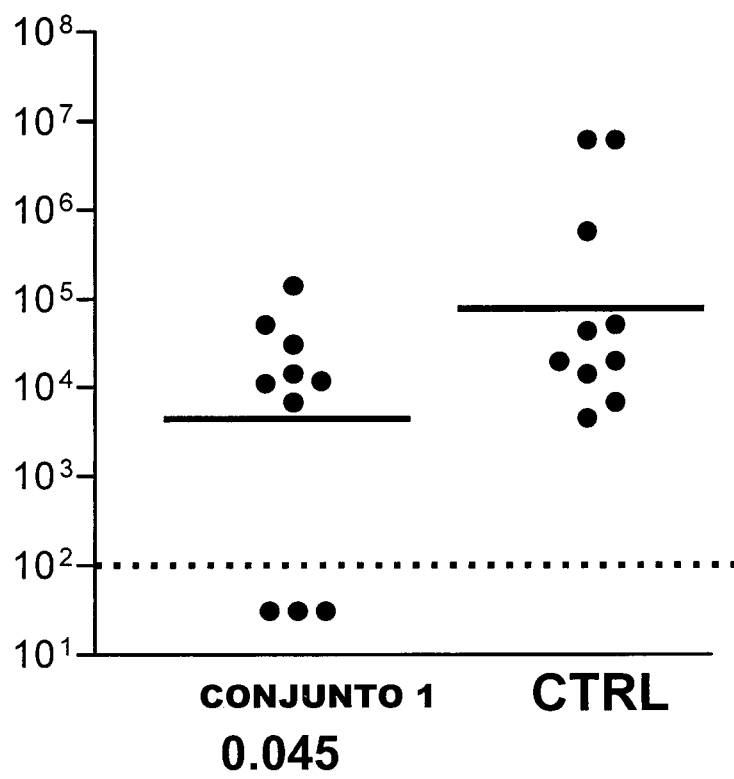
FIGURA 9**FIGURA 10**

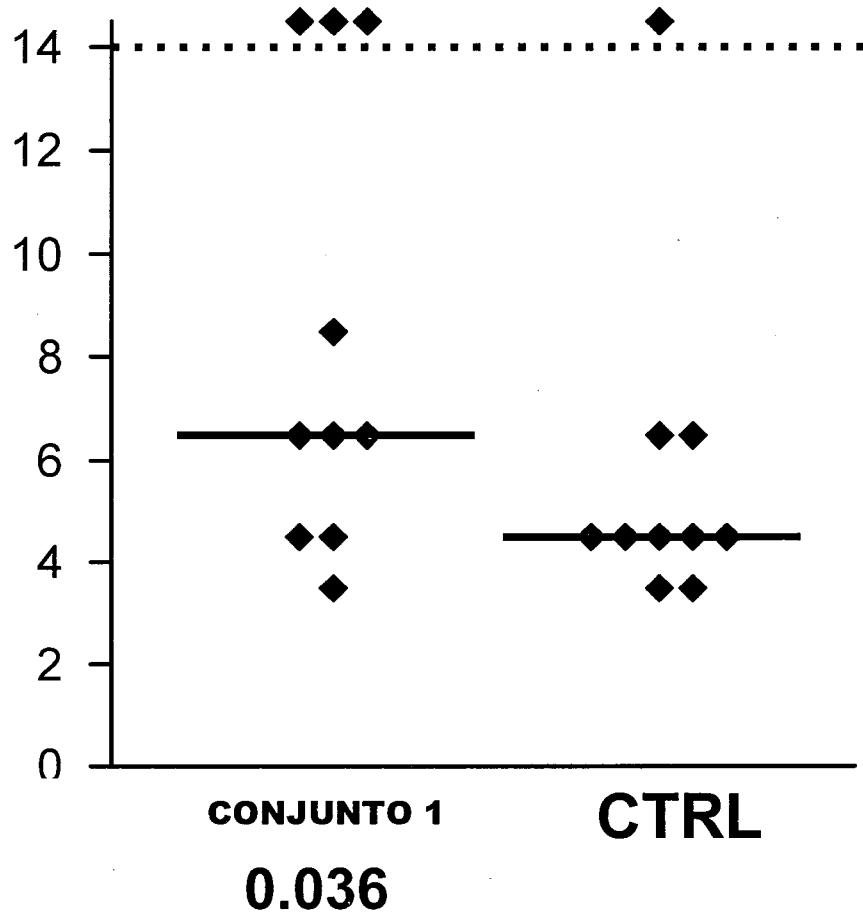
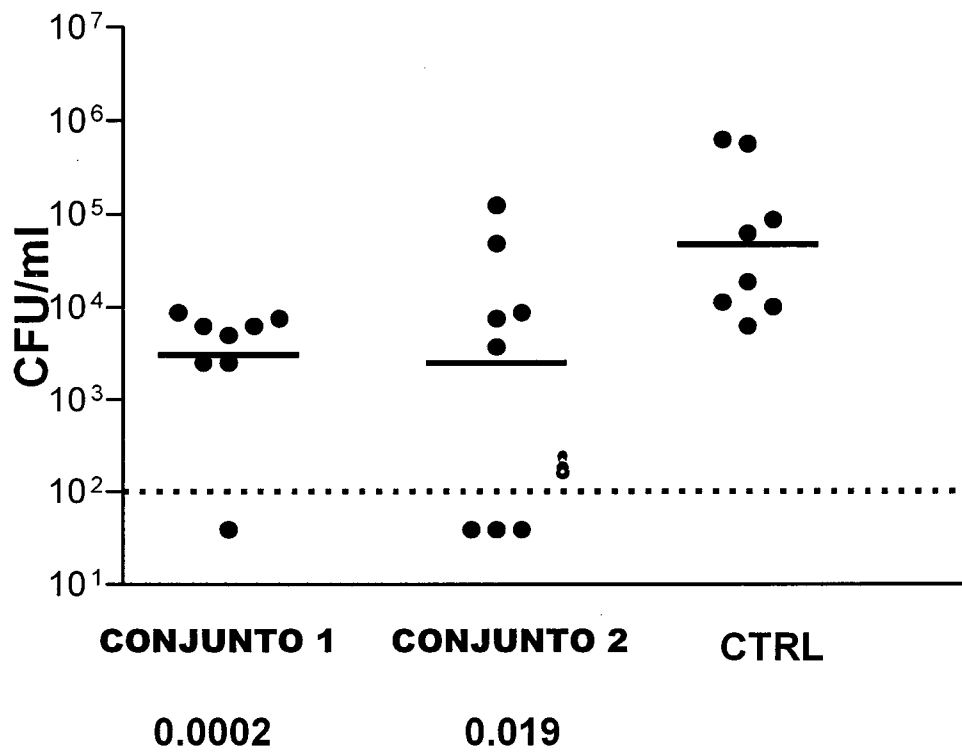
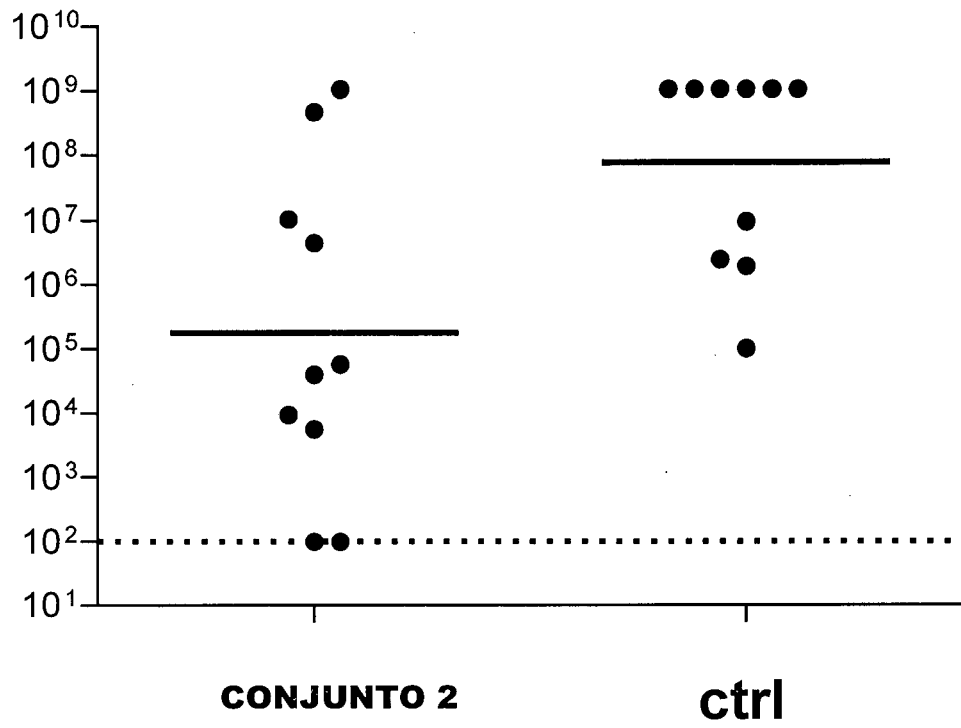
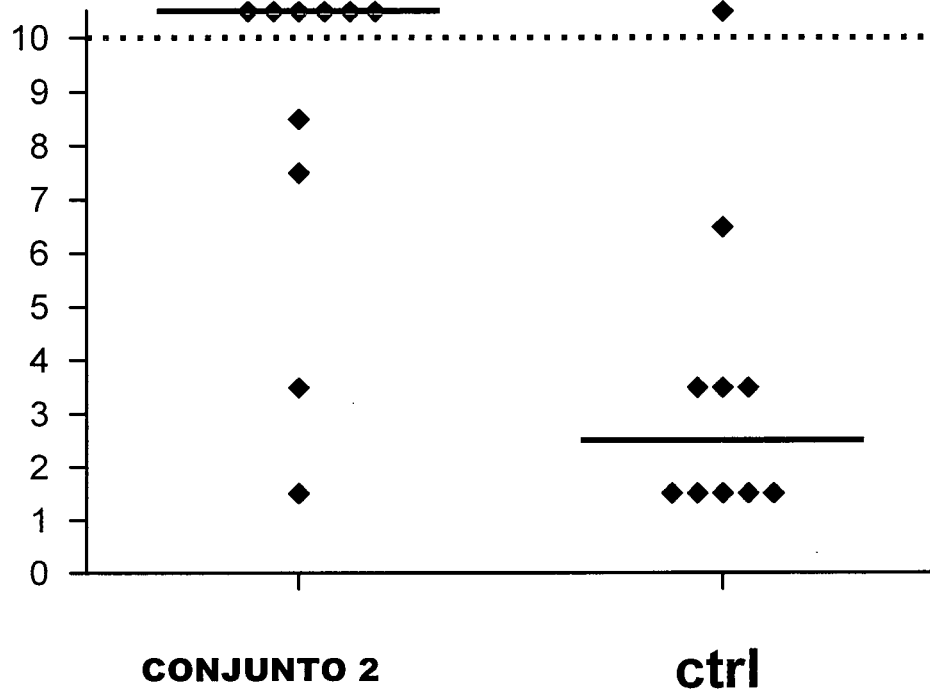
FIGURA 11**FIGURA 12**

FIGURA 13

0.007

FIGURA 14

0.004

FIGURA 15

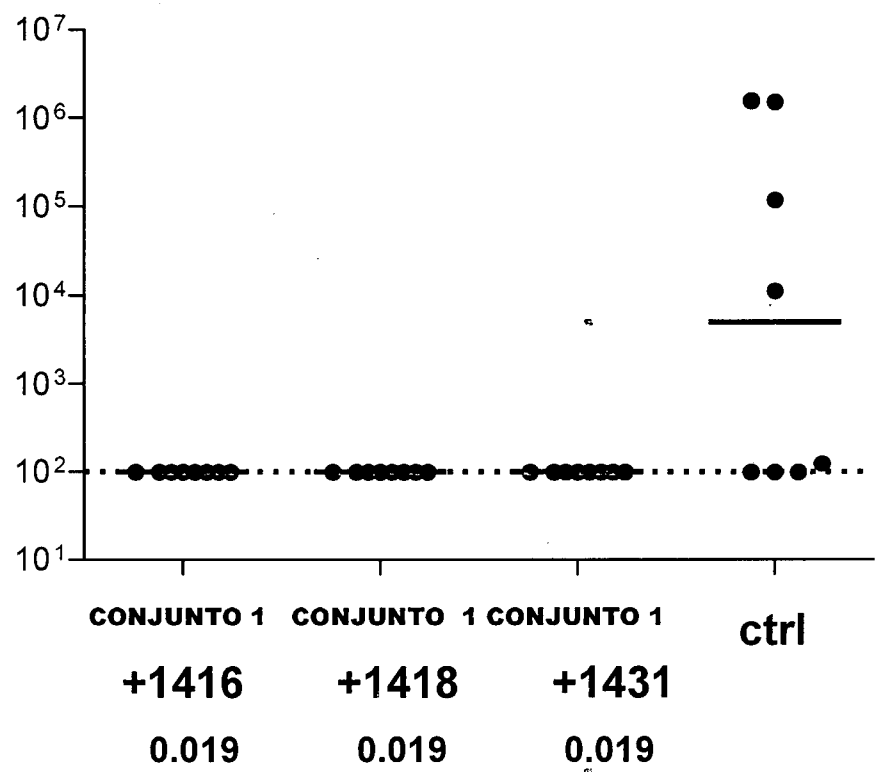


FIGURA 16

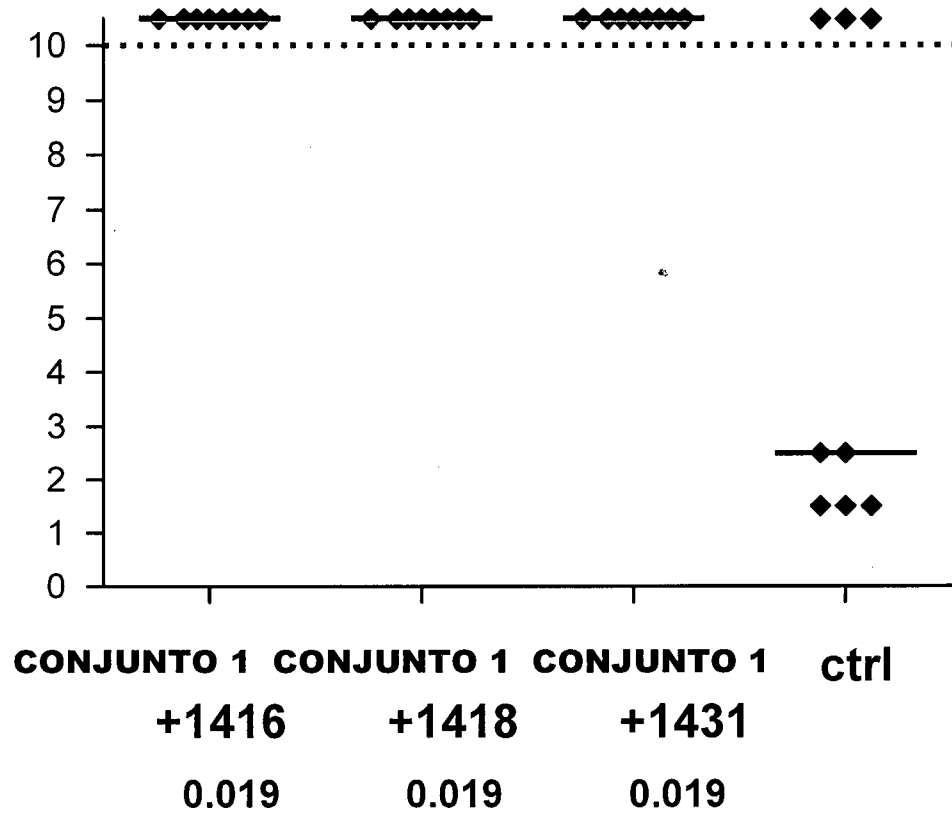


FIGURA 17

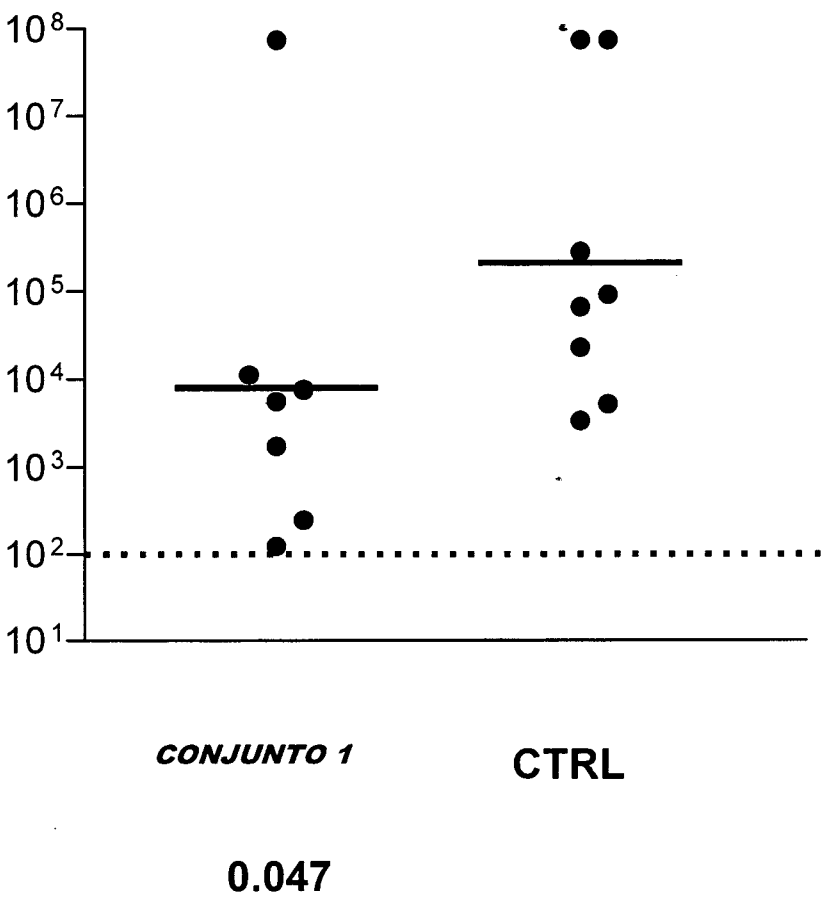


FIGURA 18

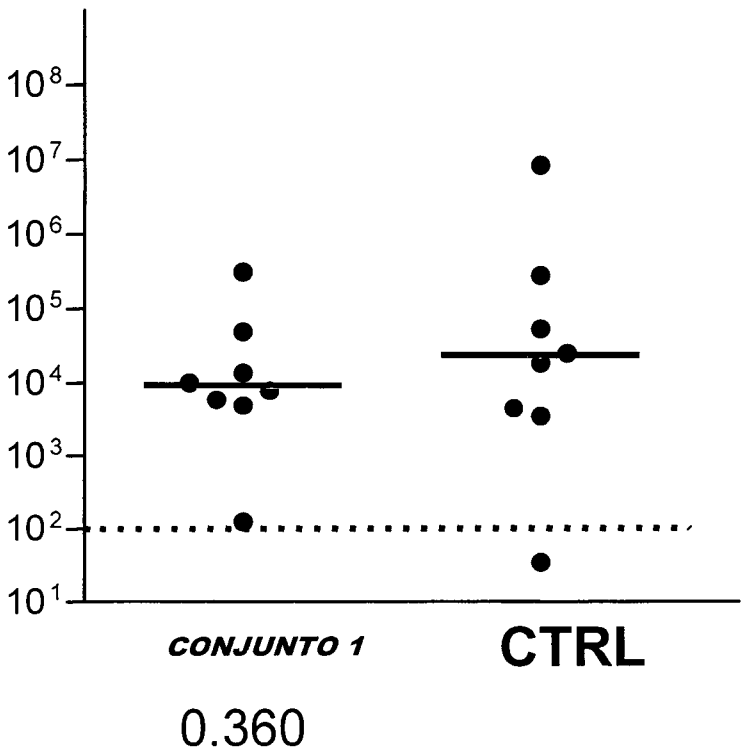
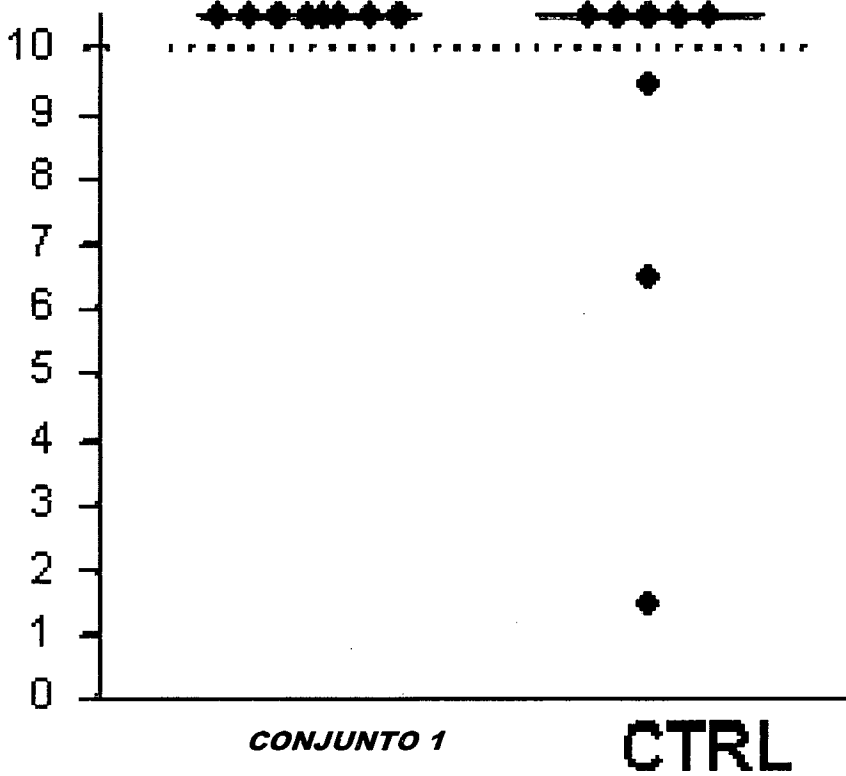
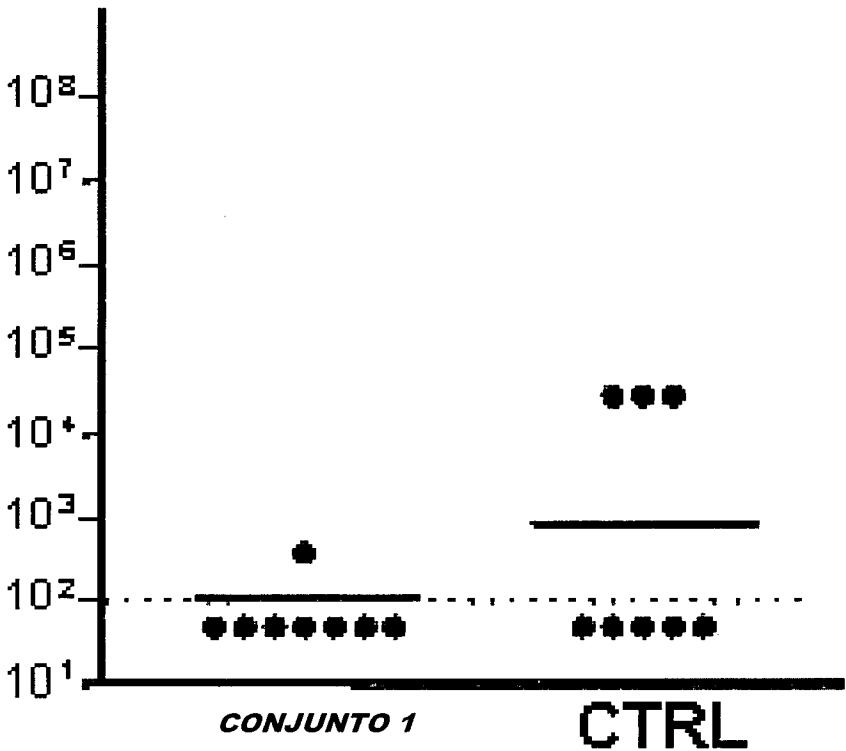


FIGURA 19



0.117

FIGURA 20



0.164

FIGURA 21

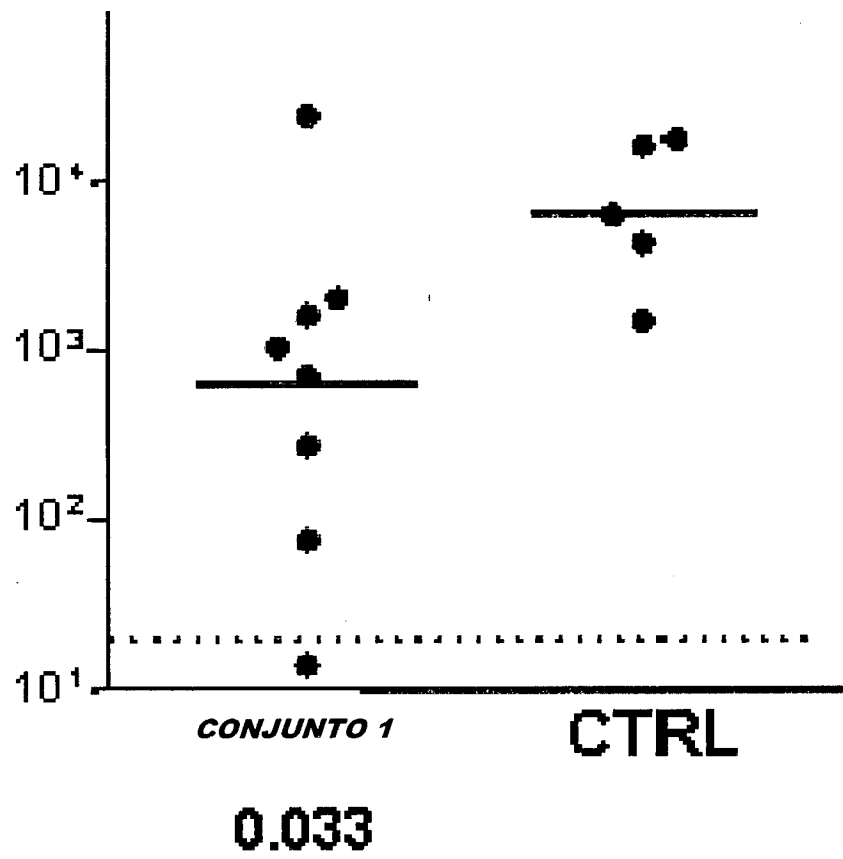


FIGURA 22

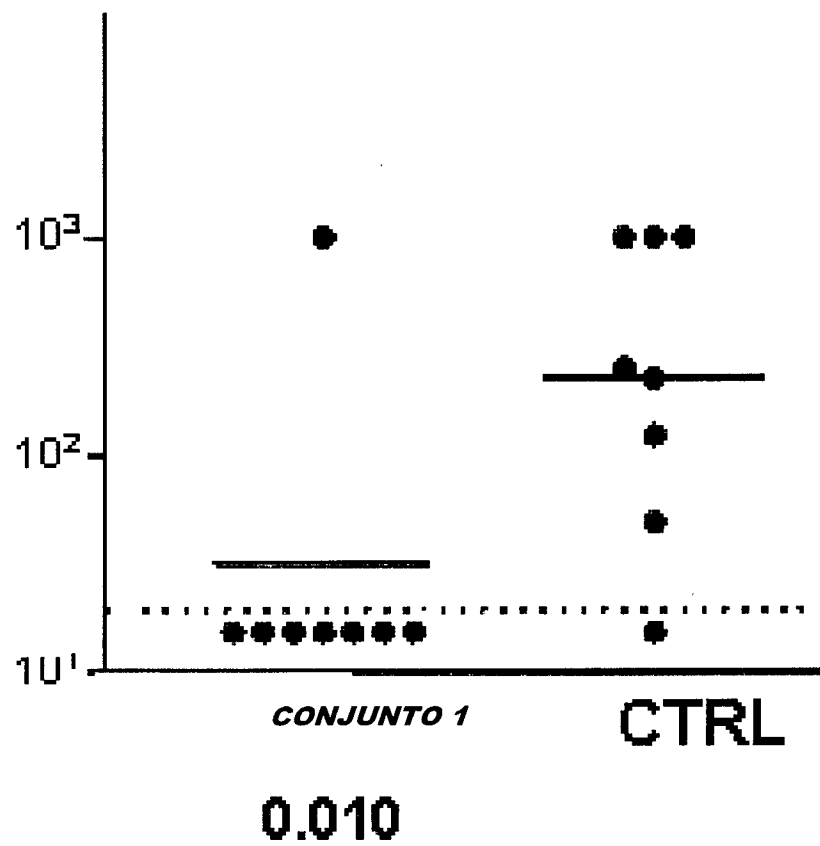
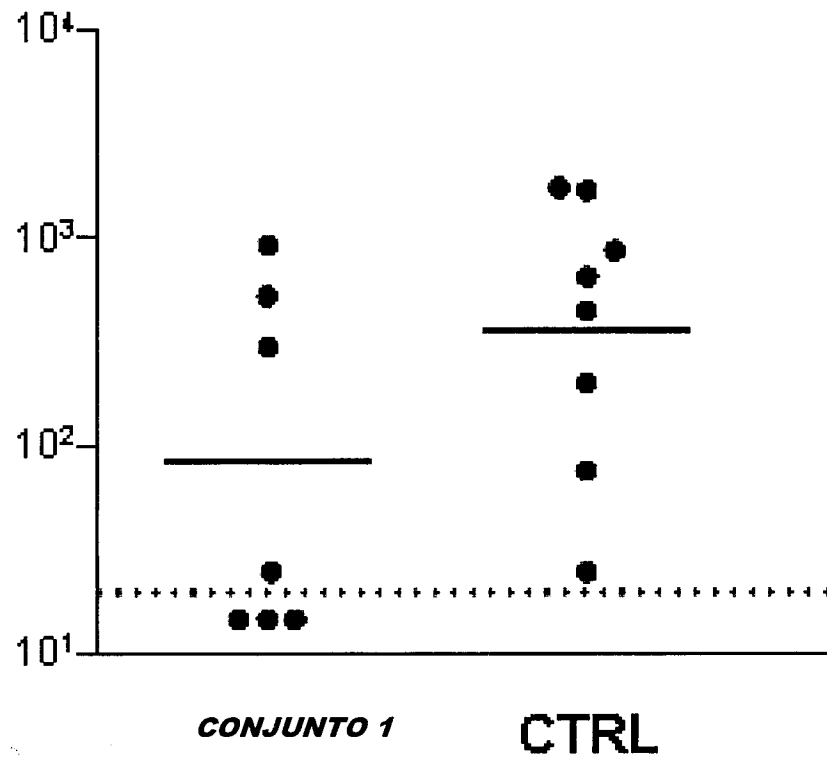
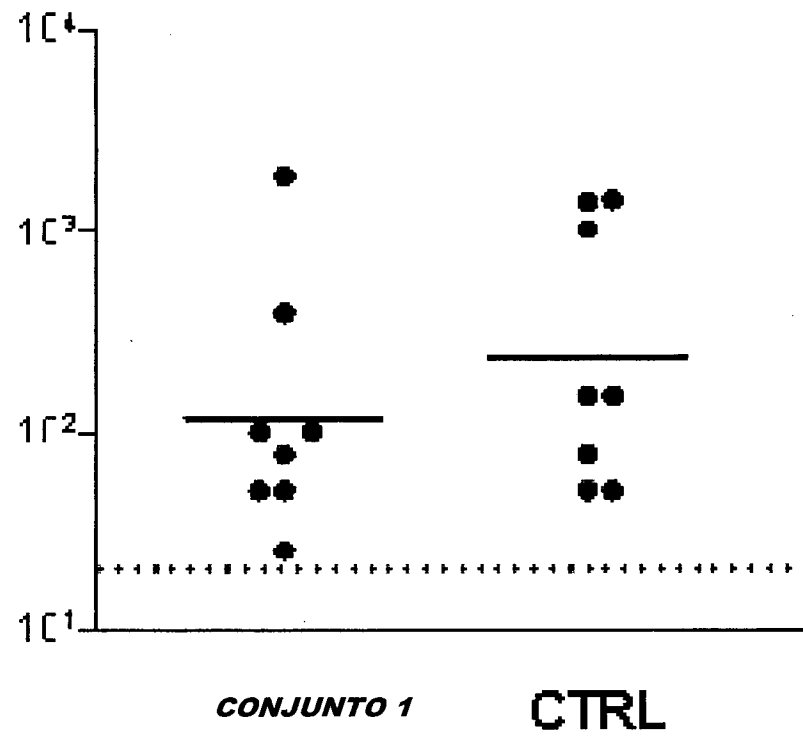


FIGURA 23



0.047

FIGURA 24



0.191

FIGURA 25

FIGURA 25A

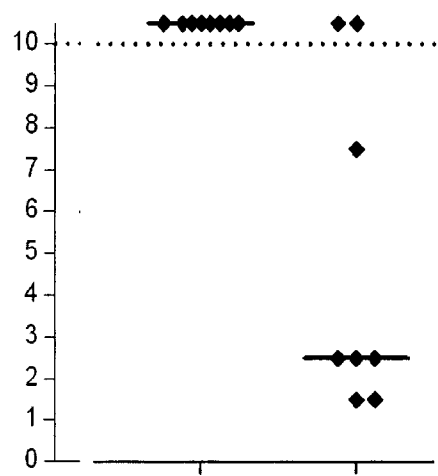


FIGURA 25B

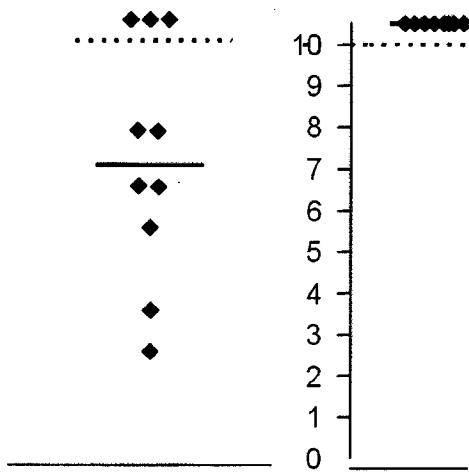


FIGURA 25C

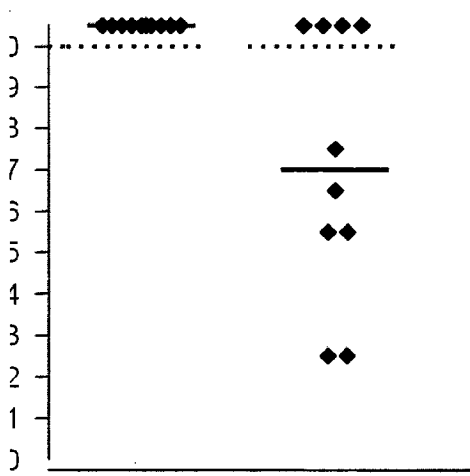


FIGURA 25D

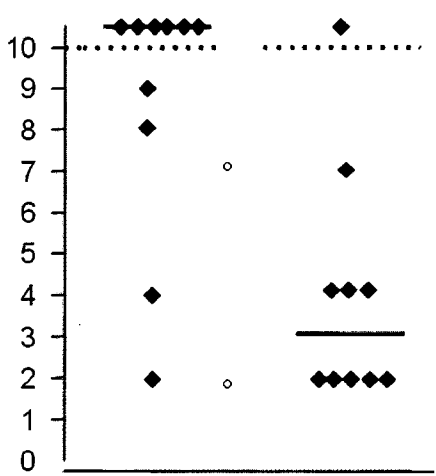


FIGURA 26

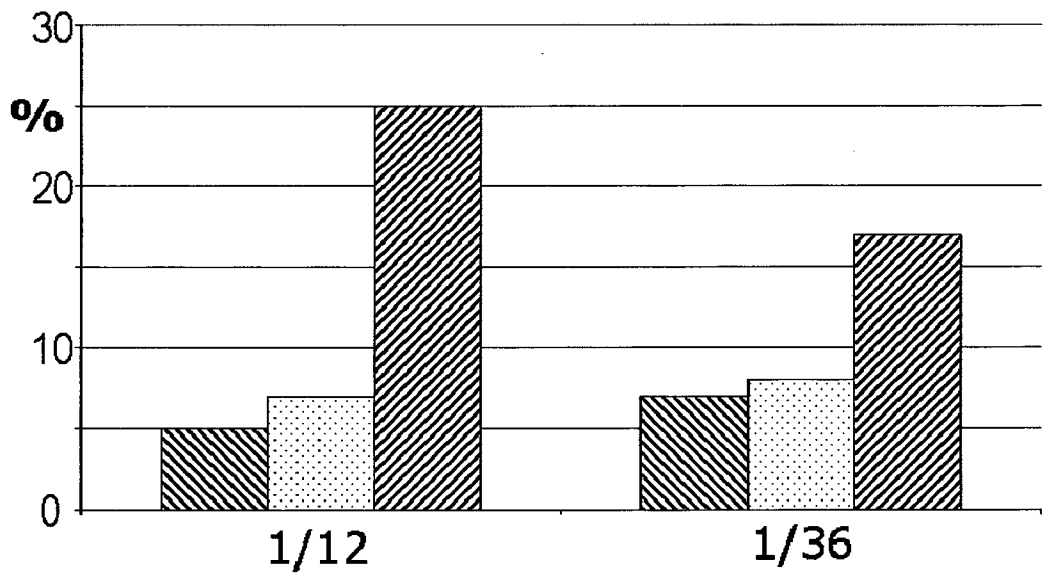


FIGURA 27

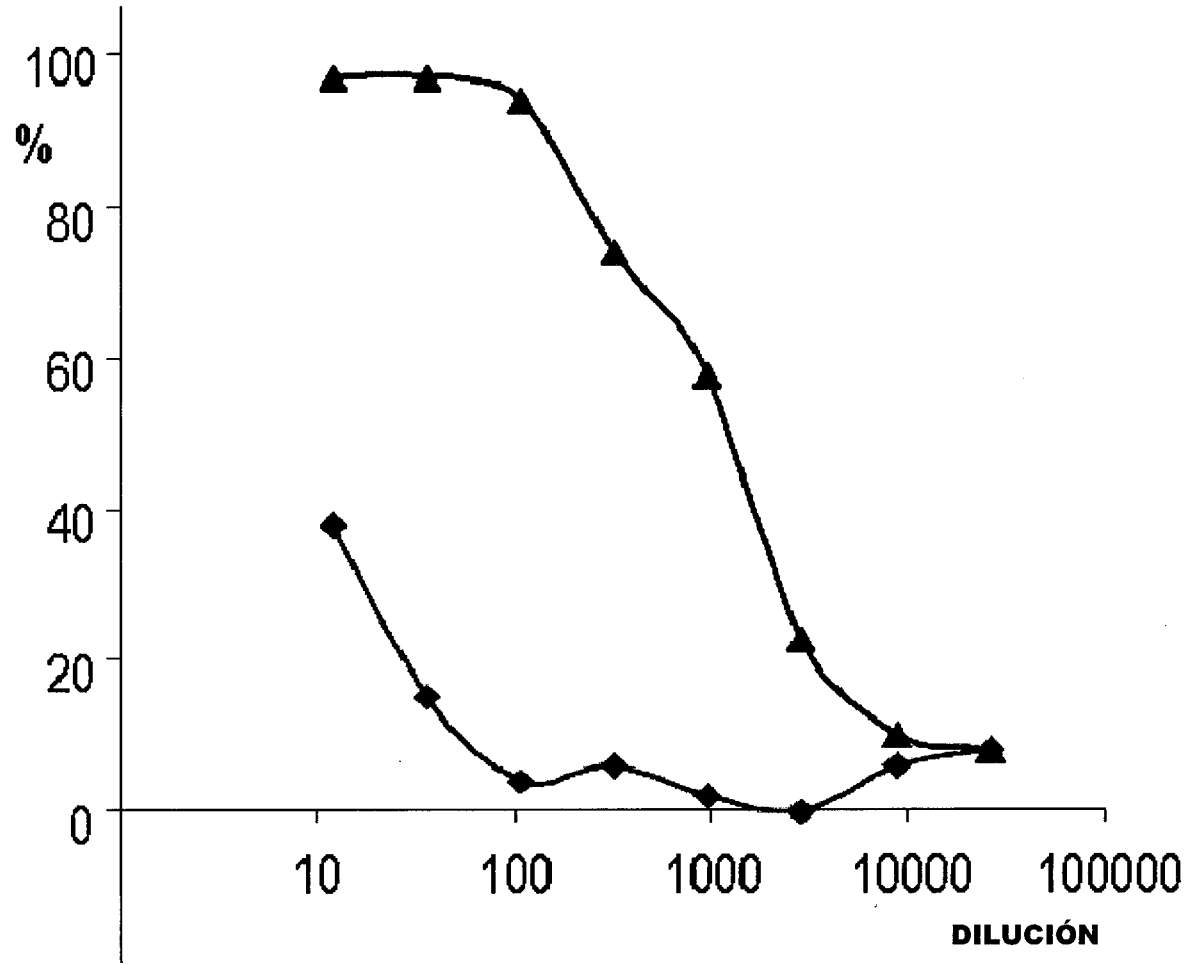


FIGURA 28

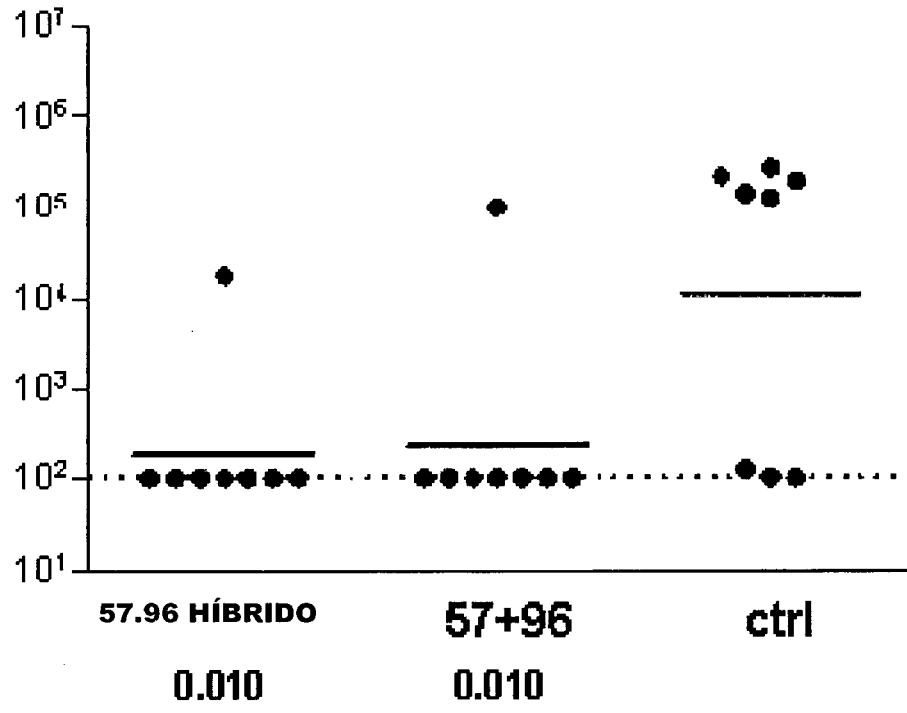


FIGURA 29

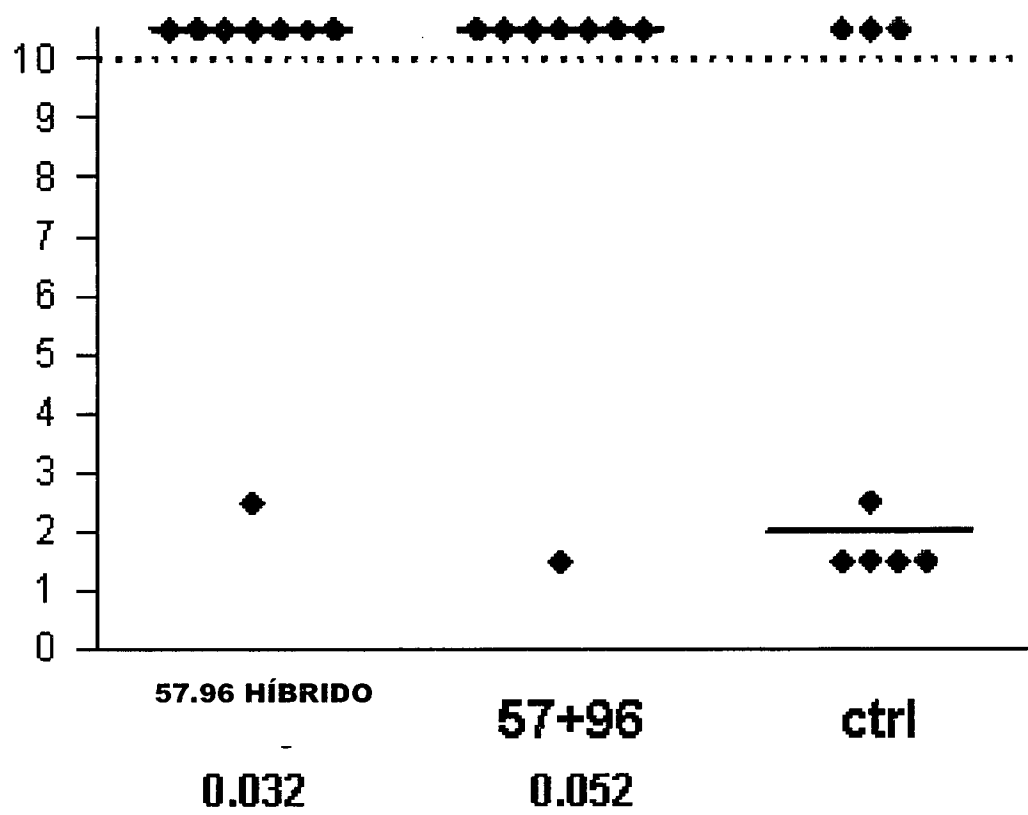


FIGURA 30

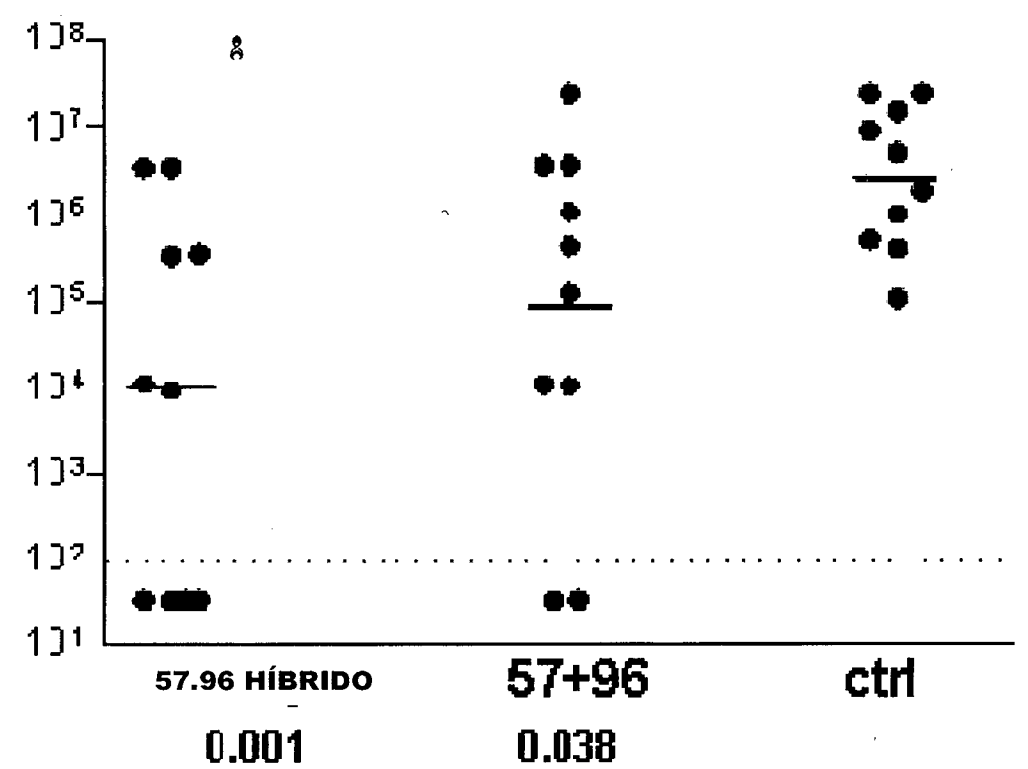


FIGURA 31

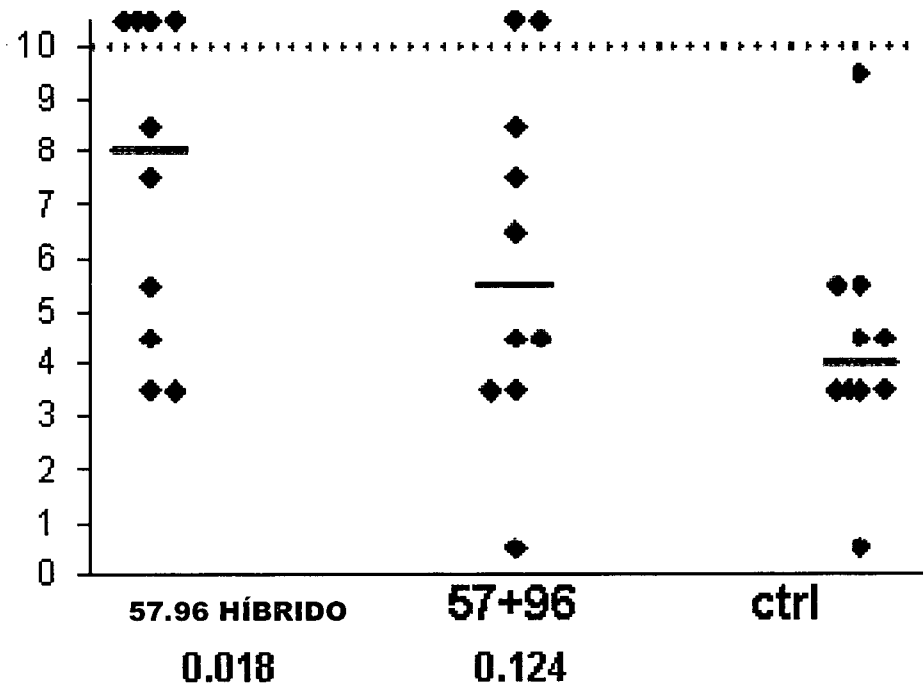


FIGURA 32

FIGURA 32A

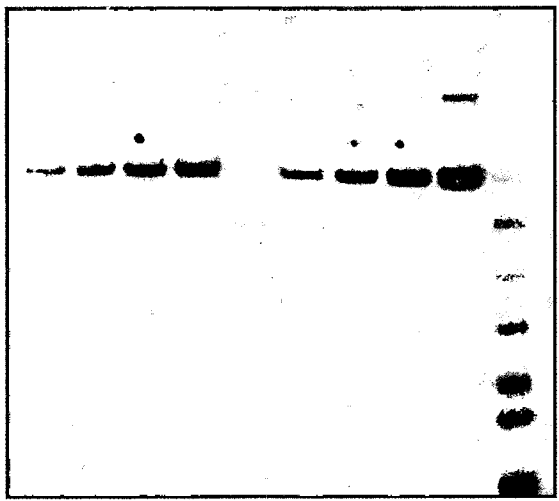


FIGURA 32B

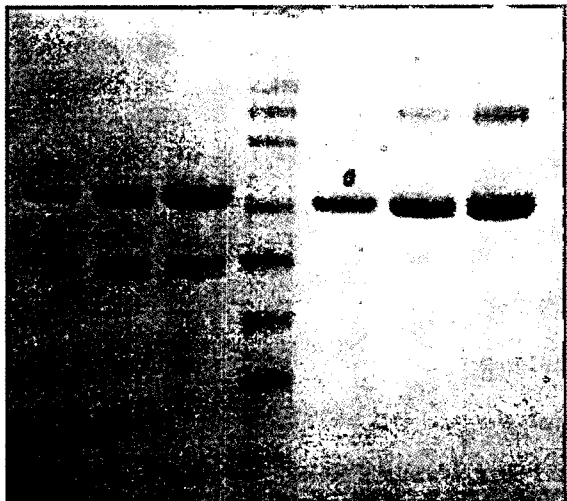


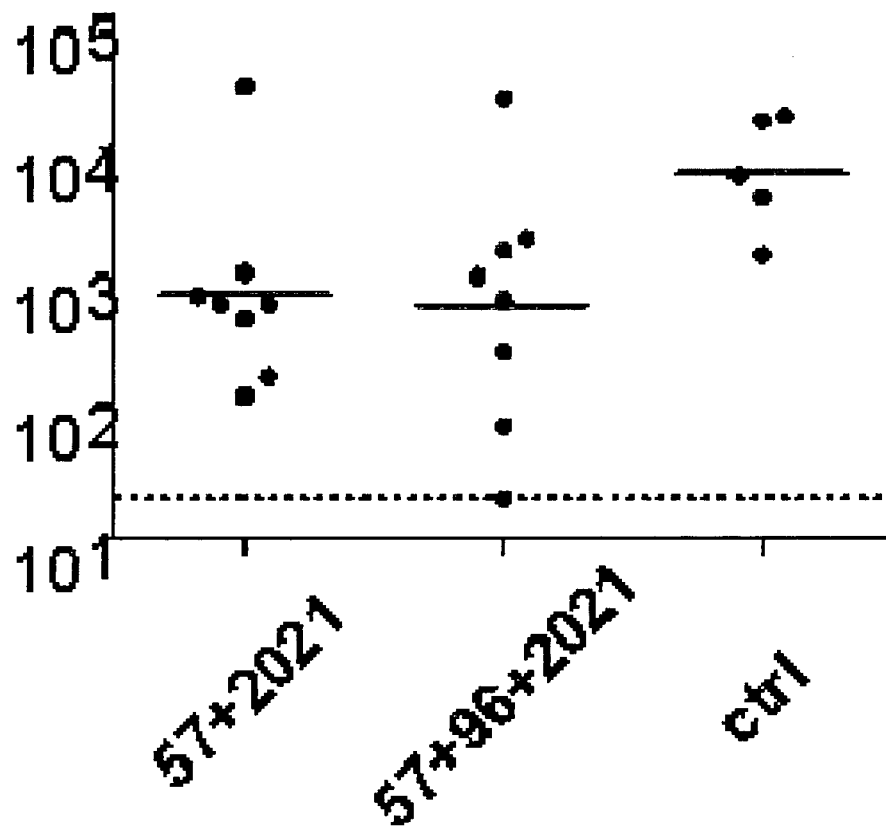
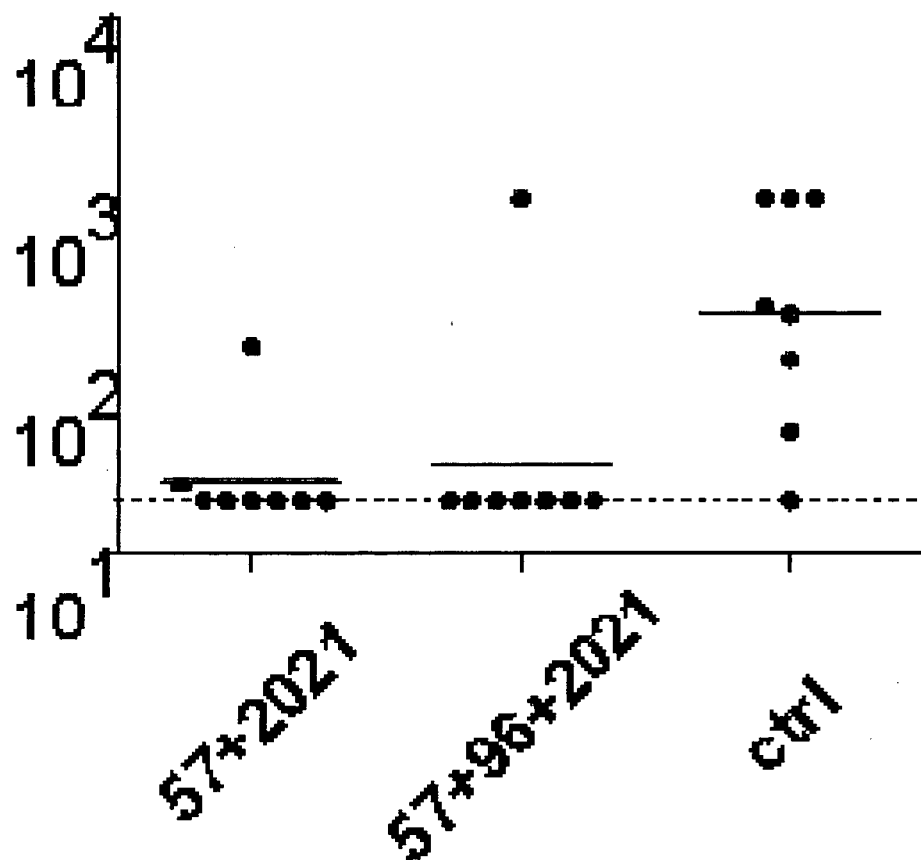
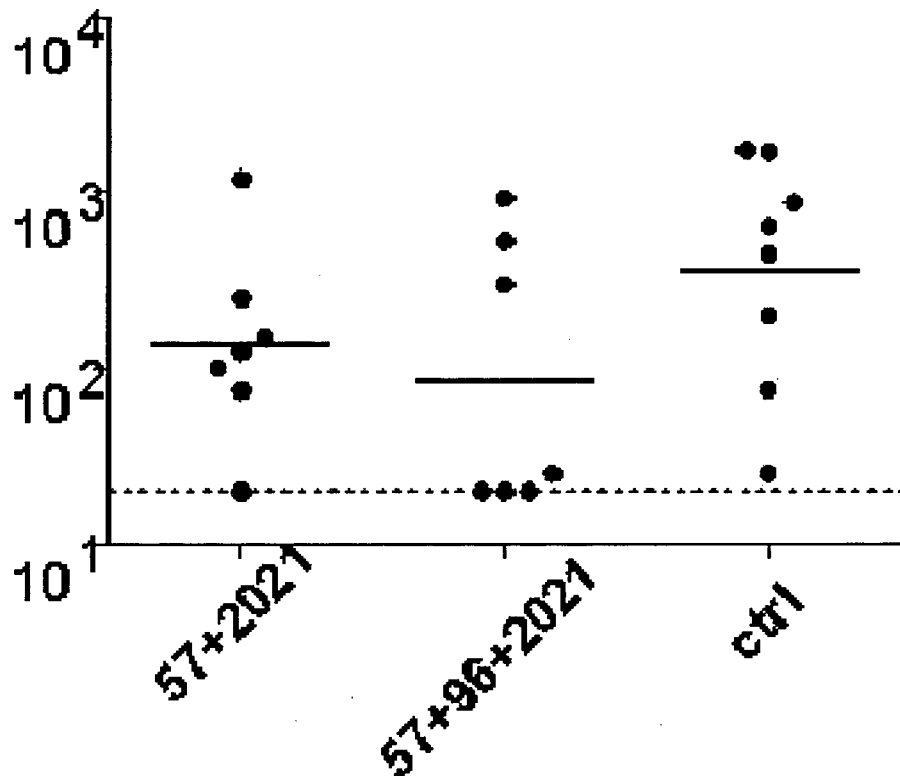
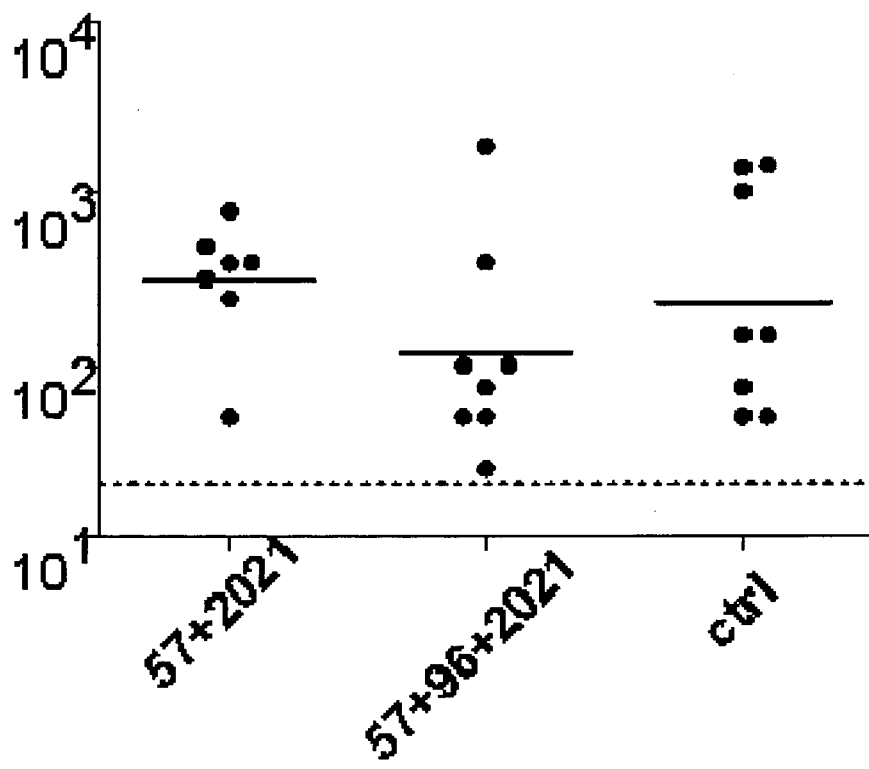
FIGURA 33**FIGURA 34**

FIGURA 35**FIGURA 36**

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/IB2008 / 002866

International Application No.

01 AUGUST 2008

(01.08.2008)

International Filing Date

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

PCT International Application

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) P047835WO

Box No. I TITLE OF INVENTION

COMPOSITIONS COMPRISING PNEUMOCOCCAL ANTIGENS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NOVARTIS AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Switzerland

Telephone No.

Facsimile No.

Applicant's registration No. with the Office

☐ E-mail authorization: Marking this check-box authorizes the receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (See also the Notes to Boxes Nos. II and III.)

E-mail address

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

MARSHALL, Cameron John

CARPMAELS & RANSFORD
43-45 BLOOMSBURY SQUARE
LONDON, WC1A 2RA
GB

Telephone No.

020 7242 8692

Facsimile No.

020 7405 4166

Agent's registration No. with the Office

☐ E-mail authorization: Marking this check-box authorizes the receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (See also the Notes to Boxes Nos. II and III.)

E-mail address

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

DONATI, Claudio
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MUZZI, Alessandro
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MASIGNANI, Vega
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) if more than one person is to be indicated as applicant and/or inventor and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) if, in Box No. VI, there are more than four earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(i) and 49bis.1(a) or (b)).

3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(ii) and 49bis.1(d)).

CONTINUATION BOX NO. IV

HOWICK, Nicholas Keith
FISHER, Adrian John
MERCER, Christopher Paul
HALLYBONE, Huw George
HOWARD, Paul Nicholas
JACKSON, Richard Eric
JAMES, Anthony Christopher W.P.
COCKERTON, Bruce Roger
MARSHALL, Cameron John
GOODFELLOW, Hugh Robin
TUNSTALL, Christopher Stephen
KIRSCH, Susan Edith
SMALL, Gary James
WARNER, James Alexander
BULLETT, Rachel Margaret

All of Carpmaels & Ransford
43 - 45 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
United Kingdom

Tel: 0207 242 8692

Fax: 0207 405 4166

The sequence listing in electronic form is identical to the written sequence listing.

Sheet No. 4.....

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a) the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 1st August 2007 (01/08/2007)	0714963.6	GB		
item (2) 29th August 2007 (29/08/2007)	60/966866	US		
item (3)				
item (4)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

Transmit certified copy: the receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ other, see Supplemental Box

Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) (_____). (See also the Notes to Box No. VI; further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)

Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if more than one International Searching Authority is competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/ EP

Continuation of Box No. VII USE OF RESULTS OF EARLIER SEARCH, REFERENCE TO THAT SEARCH

☐ The ISA indicated in Box No. VII is requested to take into account the results of the earlier search(es) indicated below (see also Notes to Box VII; use of results of more than two earlier searches).

Filing date (day/month/year)

Application Number

Country (or regional Office)

☐ **Statement (Rule 4.12(ii)):** this international application is the same, or substantially the same, as the application in respect of which the earlier search was carried out except, where applicable, that it is filed in a different language.

☐ **Availability of documents:** the following documents are available to the ISA in a form and manner acceptable to it and therefore do not need to be submitted by the applicant to the ISA (Rule 12bis.1(f)):

- ☐ a copy of the results of the earlier search,*
- ☐ a copy of the earlier application,
- ☐ a translation of the earlier application into a language which is accepted by the ISA,
- ☐ a translation of the results of the earlier search into a language which is accepted by the ISA,
- ☐ a copy of any document cited in the results of the earlier search. (If known, please indicate below the document(s) available to the ISA):

☐ **Transmit copy of results of earlier search and other documents** (where the earlier search was not carried out by the ISA indicated above but by the same Office as that which is acting as the receiving Office): the receiving Office is requested to prepare and transmit to the ISA (Rule 12bis.1(c)):

- ☐ a copy of the results of the earlier search,*
- ☐ a copy of the earlier application,
- ☐ a copy of any document cited in the results of the earlier search.

* Where the results of the earlier search are neither available from a digital library nor transmitted by the receiving Office, the applicant is required to submit them to the receiving Office (Rule 12bis.1(a)) (See item 11. in the check-list and also Notes to Box No. VII).

Filing date (day/month/year)

Application Number

Country (or regional Office)

☐ **Statement (Rule 4.12(ii)):** this international application is the same, or substantially the same, as the application in respect of which the earlier search was carried out except, where applicable, that it is filed in a different language.

☐ **Availability of documents:** the following documents are available to the ISA in a form and manner acceptable to it and therefore do not need to be submitted by the applicant to the ISA (Rule 12bis.1(f)):

- ☐ a copy of the results of the earlier search,*
- ☐ a copy of the earlier application,
- ☐ a translation of the earlier application into a language which is accepted by the ISA,
- ☐ a translation of the results of the earlier search into a language which is accepted by the ISA,
- ☐ a copy of any document cited in the results of the earlier search. (If known, please indicate below the document(s) available to the ISA):

☐ **Transmit copy of results of earlier search and other documents** (where the earlier search was not carried out by the ISA indicated above but by the same Office as that which is acting as the receiving Office): the receiving Office is requested to prepare and transmit to the ISA (Rule 12bis.1(c)):

- ☐ a copy of the results of the earlier search,*
- ☐ a copy of the earlier application,
- ☐ a copy of any document cited in the results of the earlier search.

* Where the results of the earlier search are neither available from a digital library nor transmitted by the receiving Office, the applicant is required to submit them to the receiving Office (Rule 12bis.1(a)) (See item 11. in the check-list and also Notes to Box No. VII).

☐ Further earlier searches are indicated on a continuation sheet.

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) on paper, the following number of sheets:

request (including
declaration and
supplemental sheets) : 6
description (excluding
sequence listing and/or
tables related thereto) : 135
claims : 4
abstract : 1
drawings : 19

Sub-total number of sheets : 165

sequence listing : 42

tables related thereto :

(for both, actual number
of sheets if filed on paper,
whether or not also
filed in electronic form;
see (c) below)

Total number of sheets : 207

(b) ☐ only in electronic form
(Section 801(a)(i))(i) ☐ sequence listing(ii) ☐ tables related thereto(c) ☐ also in electronic form
(Section 801(a)(ii))(i) ☐ sequence listing(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette,
CD-ROM, CD-R or other) on which are
contained the

☒ sequence listing: diskette☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under
items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

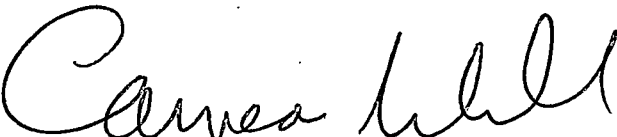
This international application is accompanied by the following
item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in
right column the number of each item):

- | | Number
of items |
|---|--------------------|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : 1 |
| 2. ☐ original separate power of attorney | : |
| 3. ☐ original general power of attorney | : |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number,
if any: | : 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : |
| 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as
item(s): | : |
| 7. ☐ translation of international application into
(language): | : |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism
or other biological material | : |
| 9. ☒ sequence listing in electronic form
(indicate type and number of carriers) | : |
| (i) ☒ copy submitted for the purposes of international search under
Rule 13ter only (and not as part of the international application): | : |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)
additional copies including, where applicable, the copy for the
purposes of international search under Rule 13ter | : |
| (iii) ☒ together with relevant statement as to the identity of the copy or
copies with the sequence listing mentioned in left column | : See
sht 3 |
| 10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing
(indicate type and number of carriers) | : |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under
Section 802(b-quater) only (and not as part of the international
application) | : |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)
additional copies including, where applicable, the copy for the
purposes of international search under Section 802(b-quater) | : |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or
copies with the tables mentioned in left column | : |
| 11. ☐ copy of results of earlier search(es) (Rule 12bis.1(a)) | : |
| 12. ☐ other (specify): | : |

Figure of the drawings which
should accompany the abstract: 1Language of filing of the
international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


MARSHALL, Cameron John

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported
international application:

01 AUGUST 2008

01-08-08

3. Corrected date of actual receipt due to later but
timely received papers or drawings completing
the purported international application:4. Date of timely receipt of the required
corrections under PCT Article 11(2):5. International Searching Authority
(if two or more are competent): ISA /6. ☒ Transmittal of search copy delayed
until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/016515 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/002866

(22) International Filing Date: 1 August 2008 (01.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0714963.6 1 August 2007 (01.08.2007) GB
60/966,866 29 August 2007 (29.08.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DONATI, Claudio** [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). **MUZZI, Alessandro** [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). **MASIGNANI, Vega** [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). **BAGNOLI, Franco** [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via

Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). **RUGGIERO, Paolo** [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). **BARROCHI, Michèle** [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT).

(74) Agent: **MARSHALL, Cameron John**; Carpmaels & Ransford, 43-45 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

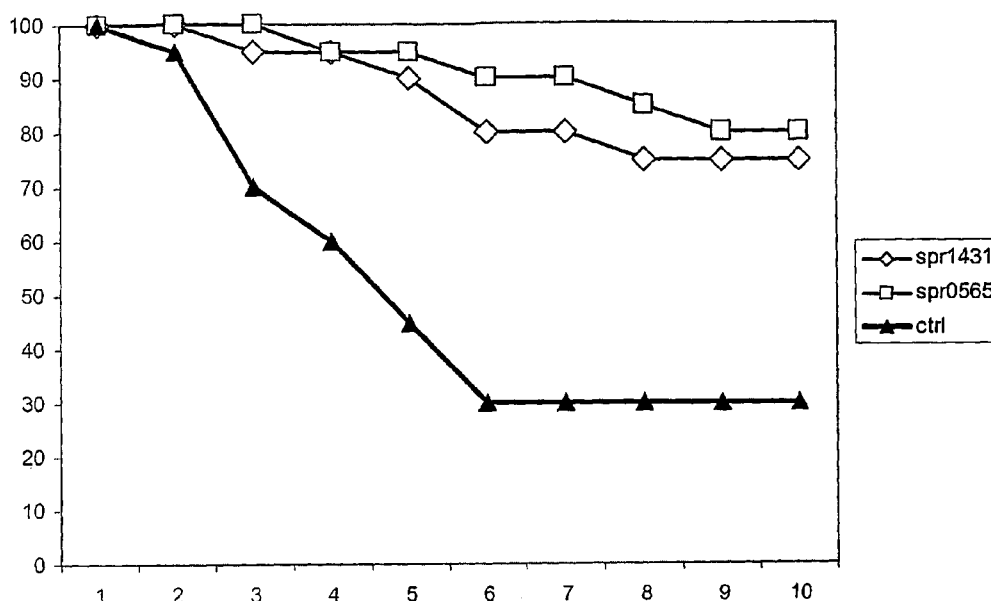
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING PNEUMOCOCCAL ANTIGENS

FIGURE 1



(57) Abstract: The inventors believe that an effective *Streptococcus pneumoniae* vaccine may require several antigenic components, and so they have identified various combinations of pneumococcal polypeptides for use in immunisation. They have also identified some pneumococcal polypeptides that may be useful as single antigens. These polypeptides may optionally be used in combination with pneumococcal saccharides. The antigens may be used in pneumococcal vaccines, but may also be used as components in vaccines for immunising against multiple pathogens.



European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/016515 A3

PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 39/09 (2006.01) C07K 19/00 (2006.01)
C07K 14/315 (2006.01) C12N 1/21 (2006.01)

(74) Agent: MARSHALL, Cameron John; Carpmaels & Ransford, 43-45 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/002866

(22) International Filing Date:

1 August 2008 (01.08.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0714963.6 1 August 2007 (01.08.2007) GB
60/966,866 29 August 2007 (29.08.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DONATI, Claudio [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). MUZZI, Alessandro [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). MASIGNANI, Vega [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). BAGNOLI, Fabio [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). RUGGIERO, Paolo [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). BAROCCHI, Michèle [IT/IT]; Novartis Vaccines, Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

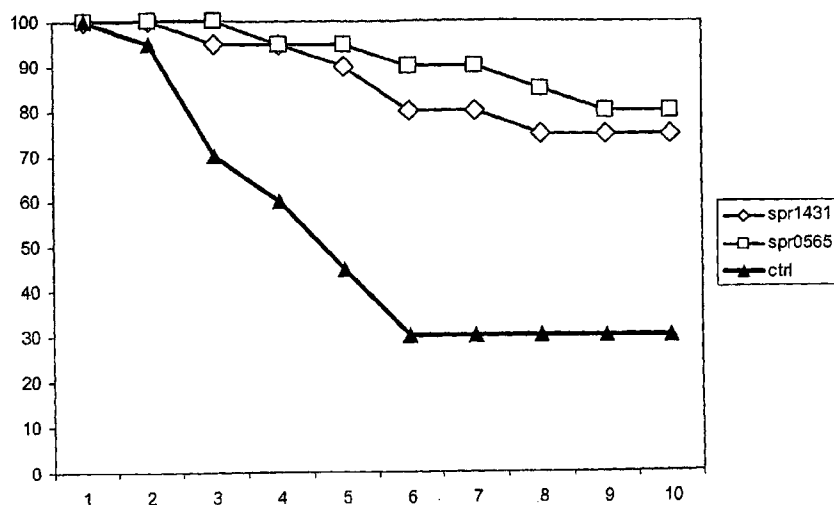
Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING PNEUMOCOCCAL ANTIGENS

FIGURE 1



(57) Abstract: The inventors believe that an effective *Streptococcus pneumoniae* vaccine may require several antigenic components, and so they have identified various combinations of pneumococcal polypeptides for use in immunisation. They have also identified some pneumococcal polypeptides that may be useful as single antigens. These polypeptides may optionally be used in combination with pneumococcal saccharides. The antigens may be used in pneumococcal vaccines, but may also be used as components in vaccines for immunising against multiple pathogens.

WO 2009/016515 A3



— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(88) Date of publication of the international search report:

13 August 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/09 C07K14/315 C07K19/00 C12N1/21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBL, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GREGOR ZYSK ET AL.: "Detection of 23 immunogenic pneumococcal proteins using convalescent-phase serum" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 68, no. 6, June 2000 (2000-06), pages 3740-3743, XP001098495 cited in the application page 3740, left-hand column, paragraph 2 - page 3742, left-hand column, paragraph 1 page 3742, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 -----	1-8,10, 12,14, 18-31
X	WO 00/06738 A (MICROBIAL TECHNIQS LIMITED) 10 February 2000 (2000-02-10) page 9, line 12 - page 10, line 1 page 22, line 25 - page 24, line 12; example 2; sequence 58 ----- -/-	1-8,10, 12,14, 18-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 2009

Date of mailing of the international search report

15/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Montero Lopez, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002866

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/020609 A (TUFTS UNIVERSITY) 11 March 2004 (2004-03-11) page 5, paragraph 16 - page 6, paragraph 18 page 6, paragraph 21 page 17, paragraph 57 - page 18, paragraph 60 page 24, paragraph 85 page 41, paragraph 138 - paragraph 140; claims; tables 1,6; sequence 242	1-8,10, 12,14, 27-31
X	WO 2004/092209 A (INTERCELL AG) 28 October 2004 (2004-10-28) page 5, paragraph 4 - page 6, paragraph 10 page 38, paragraph 2 - paragraph 4 page 66; table 1; compound SP0648; sequence 178	1-8,10, 12,14, 18-31
X	DOROTHEA ZÄHNER ET AL.: "The Streptococcus pneumoniae Beta-Galactosidase is a surface protein" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 182, no. 20, October 2000 (2000-10), pages 5919-5921, XP002529681 the whole document	1-8,10, 12,14, 18-31
X	SAMANTHA J. KING ET AL.: "Deglycosylation of human glycoconjugates by the sequential activities of exoglycosidases expressed by Streptococcus pneumoniae" MOLECULAR MICROBIOLOGY, vol. 59, no. 3, 2006, pages 961-974, XP002519555 cited in the application abstract page 962, right-hand column, paragraph 2 page 971, right-hand column, paragraphs 1,2; table 1	27
A	WO 2006/084467 A (ACE BIOSCIENCES A/S) 17 August 2006 (2006-08-17) page 5, line 25 - page 6, line 5 page 7, line 5 - line 17 example 1; sequence 210	1-8,10, 12,14, 18-31
A	JOANN HOSKINS ET AL.: "Genome of the bacterium Streptococcus pneumoniae strain R6" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 183, no. 19, October 2001 (2001-10), pages 5709-5717, XP002231307 cited in the application the whole document	1-8,10, 12,14, 18-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/002866

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0057 antigen; fusion polypeptide comprising a spr0057 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr0057 has been knocked out; use of antigen spr0057 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

2. claims: partially 1-7, 11-14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0096 antigen; fusion polypeptide comprising a spr0096 antigen and a further antigen selected from a spr0057, spr0565, spr2021, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr0096 has been knocked out; use of antigen spr0096 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

3. claims: partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr00565 antigen; fusion polypeptide comprising a spr00565 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr057, spr2021, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr00565 has been knocked out; use of antigen spr00565 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

4. claims: partially 1-7, 9, 10, 13, 14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr2021 antigen; fusion polypeptide comprising a spr2021 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr0057, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr2021 has been knocked out; use of antigen spr2021 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

5. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1345 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1345 has been knocked out; use of antigen spr1345 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

6. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1416 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1416 has been knocked out; use of antigen spr1416 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

7. claims: 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1418 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1418 has been knocked out; use of antigen spr1418 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

8. claims: partially 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0867 antigen; pneumococcus where polypeptide spr0867 has been knocked out; use of antigen spr0867 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

9. claims: partially 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1431 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1431 has been knocked out; use of antigen spr1431 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

10. claims: partially 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1739 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1739 has been knocked out; use of antigen spr1739 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

11. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1098 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1098 has been knocked out; use of antigen spr1098 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

12. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0286 antigen; pneumococcus where polypeptide spr0286 has been knocked out; use of antigen spr0286 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

13. claims: partially 1, 6, 7, 11-14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1433 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1433 has been knocked out; use of antigen spr1433 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

14. claims: partially 1, 6, 11-14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1707 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1707 has been knocked out; use of antigen spr1707 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

15. claim: 15

Immunogenic composition comprising at least two different pneumococcal exoglycosidases

16. claim: 16

Immunogenic composition comprising at least one pneumococcal exoglycosidase and at least one pneumococcal peptidoglycan hydrolase

17. claim: 17

Immunogenic composition comprising at least two different pneumococcal peptidoglycan hydrolases

18. claims: partially 18-20, 22-26

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

fusion polypeptide comprising a RrgA antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, spr0057, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it;

19. claims: partially 18-20, 22-26

fusion polypeptide comprising a RrgB antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, RrgA, and spr0057 antigen and nucleic acid encoding it;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/002866

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006738	A	10-02-2000	CN 1318103 A	17-10-2001
			EP 1144640 A2	17-10-2001
			JP 2002521058 T	16-07-2002
			JP 2008022856 A	07-02-2008
WO 2004020609	A	11-03-2004	AU 2003268353 A1	19-03-2004
WO 2004092209	A	28-10-2004	AU 2004230244 A1	28-10-2004
			CA 2522238 A1	28-10-2004
			CN 1774447 A	17-05-2006
			JP 2007525157 T	06-09-2007
			US 2006263846 A1	23-11-2006
WO 2006084467	A	17-08-2006	AU 2006212602 A1	17-08-2006
			CA 2597489 A1	17-08-2006
			WO 2006084466 A2	17-08-2006
			EP 1855717 A1	21-11-2007
			JP 2008530037 T	07-08-2008
			KR 20070122458 A	31-12-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2008/002866

International filing date (day/month/year)
01.08.2008

Priority date (day/month/year)
01.08.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K39/09 C07K14/315 C07K19/00 C12N1/21

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Montero Lopez, B

Telephone No. +31 70 340-3739



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/002866

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☒ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☒ contained in the international application as filed.
 - ☒ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/002866

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 9, 11, 13, 15-17

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 9, 11, 13, 15-17

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/002866

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-8, 10, 12, 14, 18-26, 28-31</u>
	No: Claims	<u>27</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-8, 10, 12, 14, 18-31</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8, 10, 12, 14, 18-31</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/002866

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item IV

Lack of unity of invention

The underlying application relates to immunogenic compositions comprising *Streptococcus pneumoniae*. The common concept linking together claims 1-26 and 28-31 is the combination of at least two *S. pneumoniae* polypeptides. However, the use of these polypeptides in vaccination has been already described in the art.

WO2004/020609 discloses immunogenic *S. pneumonia* antigens, comprising RrgA, RrgB and RrgC and claimed antigens Spr0057, Sp1431, and Sp1433 (see tables 1 and 6). Also, immunogenic compositions comprising combinations of *S. pneumonia* polypeptide antigens have been described in the art (see page 9, lines 22-26). The problem to be solved can therefore be construed as providing further combinations of *S. pneumoniae* polypeptide antigens for immunogenic compositions. Hence the Examining Division considers that each of the combinations of polypeptides claimed constitutes a separate invention which is not linked to the other invention as to form a single general inventive concept. Furthermore, Claim 27 addresses a whole different problem, namely providing a pneumococcus where an antigenic polypeptide has been knocked out. The following inventions have been therefore identified:

Invention 1 (partially claims 1-8, 10, 12, 14, 18-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr0057 antigen; fusion polypeptide comprising a spr0057 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, RrgA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr0057 has been knocked out; use of antigen spr0057 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 2 (partially claims 1-7, 11-14, 18-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr0096 antigen; fusion polypeptide comprising a spr0096 antigen and a further antigen selected from a spr0057, spr0565, spr2021, RrgA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr0096 has been knocked out; use of antigen spr0096 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 3 (partially claims 1-8, 10, 12, 14, 18-31): Immunogenic composition

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002866

comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr00565 antigen; fusion polypeptide comprising a spr00565 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr057, spr2021, RrgA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr00565 has been knocked out; use of antigen spr00565 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 4 (partially claims 1-7, 9, 10, 13, 14, 18-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr2021 antigen; fusion polypeptide comprising a spr2021 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr0057, RrgA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr2021 has been knocked out; use of antigen spr2021 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 5 (partially claims 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1345 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1345 has been knocked out; use of antigen spr1345 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 6 (partially claims 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1416 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1416 has been knocked out; use of antigen spr1416 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 7 (partially claims 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1418 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1418 has been knocked out; use of antigen spr1418 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 8 (partially claims 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr0867 antigen; pneumococcus where polypeptide spr0867 has been knocked out; use of

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002866

antigen spr0867 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 9 (partially claims 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1431 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1431 has been knocked out; use of antigen spr1431 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 10 (partially claims 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1739 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1739 has been knocked out; use of antigen spr1739 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 11 (partially claims 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1098 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1098 has been knocked out; use of antigen spr1098 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 12 (partially claims 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr0286 antigen; pneumococcus where polypeptide spr0286 has been knocked out; use of antigen spr0286 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 13 (partially claims 1, 6, 7, 11-14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1433 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1433 has been knocked out; use of antigen spr1433 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 14 (partially claims 1, 6, 11-14, 27-31): Immunogenic composition comprising a combination of *S. pneumoniae* antigens comprising at least a spr1707 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1707 has been knocked out; use of antigen

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002866

spr1707 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

Invention 15 (claim 15): Immunogenic composition comprising at least two different pneumococcal exoglycosidases

Invention 16 (claim 16): Immunogenic composition comprising at least one pneumococcal exoglycosidase and at least one pneumococcal peptidoglycan hydrolase

Invention 17 (claim 17): Immunogenic composition comprising at least two different pneumococcal peptidoglycan hydrolases

Invention 18 (partially claims 18-20, 22-26): fusion polypeptide comprising a RrgA antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, spr0057, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it;

Invention 19 (partially claims 18-20, 22-26): fusion polypeptide comprising a RrgB antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, RrgA, and spr0057 antigen and nucleic acid encoding it;

Due to the fact that combinations of *S. pneumoniae* polypeptide antigens have been described in the art, as well as the vaccination use of the independent polypeptides claimed, and since in the light of the state of the art, no other technical feature could be distinguished as being new and common to the proposed polypeptide combinations or any other subject-matter claimed, the requisite of unity of invention (Rule 13.3 PCT) therefore no longer exists inasmuch as a technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features in the sense of Rule 13.2 PCT does not exist between the subject-matter of the claims.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002866

- D1 : GREGOR ZYSK ET AL.: "Detection of 23 immunogenic pneumococcal proteins using convalescent-phase serum" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 68, no. 6, June 2000 (2000-06), pages 3740-3743, XP001098495 cited in the application
- D2 : WO 00/06738 A (MICROBIAL TECHNICS LIMITED) 10 February 2000 (2000-02-10)
- D3: SAMANTHA J. KING ET AL.: "Deglycosylation of human glycoconjugates by the sequential activities of exoglycosidases expressed by Streptococcus pneumoniae" MOLECULAR MICROBIOLOGY, vol. 59, no. 3, 2006, pages 961-974, XP002519555 cited in the application
- D4: DOROTHEA ZÄHNER ET AL.: "The Streptococcus pneumoniae Beta-Galactosidase is a surface protein" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 182, no. 20, October 2000 (2000-10), pages 5919-5921, XP002529681
- D5: WO 2004/092209 A (INTERCELL AG) 28 October 2004 (2004-10-28)

- 2 Claim 28 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
- 3 Document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document) the detection of 23 immunogenic proteins from *S. pneumoniae*, among which the β -N-acetylhexosaminidase StrH is identified as playing a role in pathogenesis (page 3740, col. right).
- 4 Document D2 discloses the identification of *S. pneumoniae* antigenic proteins (page 9, line 12 - page 10, line 1) which can be used in vaccine compositions. These proteins are defined in table 3, of which SEQ ID58 shows 98% identity with aminoacids 19-end of SEQ ID NO:1.
- 5 Document D4 discloses (the references in parentheses applying to this document) the identification of *S. pneumoniae* β -galactosidase BgaA protein as a surface

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002866

protein involved in pathogenesis.

- 6 Document D5 discloses the identification of *S. pneumoniae* antigenic proteins which can be used in vaccine compositions. These proteins are defined in table 1, of which beta-galactosidase BgaA of SEQ ID NO:178 shows 100% identity with SEQ ID NO:3 (page 66).
- 7 The subject-matter of claims 1-8, 10, 12, 14, 18-26, and 28-31 is new in the sense of Article 33(2) PCT, since the prior art does not disclose any combinations or fusions with the spr0057 or spr0565 antigens.
- 8 In the light of the prior art, the problem to be solved consists in providing a *S. pneumonia* vaccine comprising a combination of antigens. The solution provided by the applicant in the first invention consists in combinations and fusions of antigen spr0057 with one or more further *S. pneumonia* antigens as disclosed in the claims. The applicant has shown that combinations of spr0057 with antigens spr0096, spr2021 and/or spr0565 improve mice survival after challenge with pneumococcus (see examples in pages 120-124 and pages 126-127). These particular antigenic compositions have nowhere been suggested in the prior art and have been shown to provide an unexpected, technical effect. However, the claims as present encompass multiple hypothetical combinations with the spr0057 antigens for which no effect, whatsoever has been shown. These aleatory combinations do not constitute solutions to the problem and do not involve an inventive step.
- 7 The solution provided by the applicant in the third invention consists in combinations and fusions of antigen spr0565 with one or more further *S. pneumonia* antigens as disclosed in the claims. The applicant has shown that combinations of spr0565 with antigens spr0057, spr2021 and/or spr0096 improve mice survival after challenge with pneumococcus (see examples in pages 120-124 and pages 126-127). These particular antigenic compositions have nowhere been suggested in the prior art and have been shown to provide an unexpected, technical effect. However, the claims as present encompass multiple hypothetical combinations with the spr0565 antigen for which no effect, whatsoever has been shown. These aleatory combinations do not constitute solutions to the problem and do not involve an inventive step.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002866

- 8 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-8, 10, 12, 14, 18-26 and 28-31 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 9 Claim 27 is directed to a pneumococcus in which the spr0057 or spr0565 polypeptide has been knocked out. Document D3 discloses *S. pneumonia* strains D39 Δ strH, R6 Δ strH, D39 Δ bgaA, R6 Δ bgaA and other strains with additional deletions (table 1), where the strH and bgaA genes are mutated by insertion-deletion (page 971, col. right, par. 1-2).
- 10 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 27 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D2, D3 and D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.
- 2 The vague and imprecise statement in the description on page 127, lines 10-11 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2008/002866

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MARSHALL, Cameron John
Carpmaels & Ransford
43-45 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

05 February 2009 (05.02.2009)

Applicant's or agent's file reference

P047835WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2008/002866

International filing date (day/month/year)

01 August 2008 (01.08.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

Italy

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAROCCHI, Michèle
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
I-53100 Siena
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Diot Sylvie

Facsimile No. +41 22 910 06 10

e-mail ro.ib@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 92 22

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2008/002866

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MARSHALL, Cameron, John
Carpmaels & Ransford
43-45 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
ROYAUME-UNIDate of mailing (day/month/year)
15 December 2008 (15.12.2008)Applicant's or agent's file reference
P047835WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2008/002866International filing date (day/month/year)
01 August 2008 (01.08.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

RUGGIERO, Paolo
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
I-53100 Siena
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Diot Sylvie

Facsimile No. +41 22 910 06 10

e-mail ro.ib@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 92 22

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MARSHALL, Cameron John
Carpmaels & Ransford
43-45 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

05 February 2009 (05.02.2009)

Applicant's or agent's file reference

P047835WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2008/002866

International filing date (day/month/year)

01 August 2008 (01.08.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant☐ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

BAGNOLI, Fabio
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
I-53100 Siena
Italy

IT

IT

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office☒ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Diot Sylvie

e-mail ro.ib@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 92 22

Facsimile No. +41 22 910 06 10

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MARSHALL, Cameron, John
Carpmaels & Ransford
43-45 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
ROYAUME-UNIDate of mailing (day/month/year)
15 December 2008 (15.12.2008)Applicant's or agent's file reference
P047835WO**IMPORTANT NOTIFICATION**International application No.
PCT/IB2008/002866International filing date (day/month/year)
01 August 2008 (01.08.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAGNOLI, Franco
Novartis Vaccines
Via Fiorentina 1
I-53100 Siena
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Diot Sylvie

e-mail ro.ib@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 92 22

Facsimile No. +41 22 910 06 10

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

MARSHALL, Cameron John
Carpmaels & Ransford
43-45 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 16 December 2008 (16.12.2008)	
Applicant's or agent's file reference P047835WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2008/002866	International filing date (day/month/year) 01 August 2008 (01.08.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 August 2007 (01.08.2007)
Applicant NOVARTIS AG et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 August 2007 (01.08.2007)	0714963.6	GB	25 November 2008 (25.11.2008)
29 August 2007 (29.08.2007)	60/966,866	US	25 November 2008 (25.11.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cecile Chatel

e-mail RO.IB@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 92 22

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023973- -00000-0000.

Fecha: 2010-03-01 15:33:27 , Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folicos: 450

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	10 23973
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/002866
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3550

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

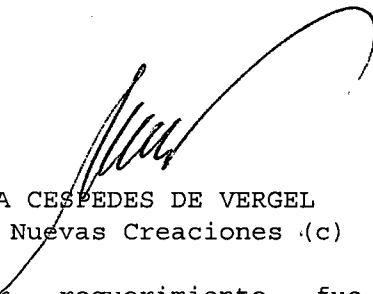
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.:10 23973


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 MAR. 2010
adpall