



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



10-70274

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: **"VACUNA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C12N 15/861**

71. SOLICITANTE : **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**

DOMICILIO: **RIXENSART, BELGICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

10 JUN 2010

(FORMA P 10).

Titol. En
06-07-2010
No Excl

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-070274- -00000-0000

Fecha: 2010-06-10 17:00:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

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: **GLAXOSMITHKLINE
BIOLOGICALS S.A.**

Dirección: Rue de l'Institut 89, B-1330
Rixensart, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Rixensart,
Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: COHEN, Joseph, D. y MARCHAND, Martine.

Dirección: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330
Rixensart, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/066762

Fecha: 04-12-08

Publicación Internacional No. WO 2009/071613 A3

Fecha: 11-06-09

⑥

Título (54)

"VACUNA" (Folio 162)

⑦

Clasificación Internacional (51) C12N 15/861

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06-12-07

(31) Número de Solicitud

60/992,802

⑨

Comprobante de Pago No. 10-40,214

Fecha: Mayo 18 de 2010

10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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 del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, Publicación, Opinión Escrita y Listado de Secuencias.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 40,214
FECHA : MAYO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-070274- -00000-0000

Fecha: 2010-06-10 17:00:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

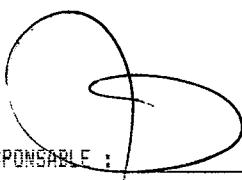
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817693	18/05/2010	16,475,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-09-466
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad) documento también escrito en inglés y en español.

Notarización, documento escrito en español.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

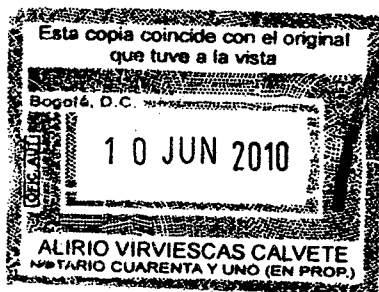
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado James Kerr Milligan
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 01 de septiembre de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **G 749037**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth

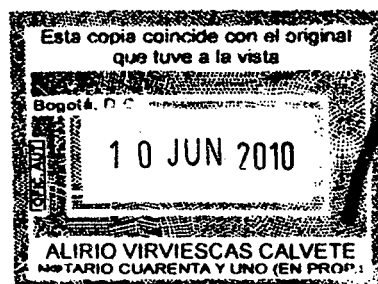
W. Glass
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

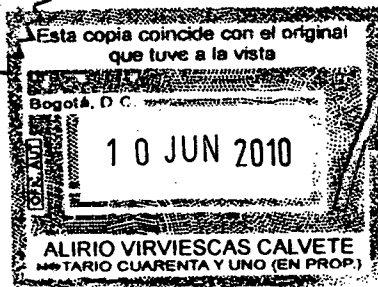
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada **"GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A."** (anteriormente denominada **"Smithkline Beecham Biologicals s.a."**), Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Bélgica, con domicilio social en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica;

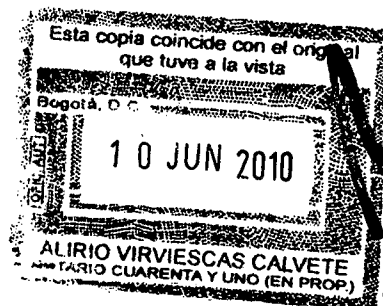
QUE el citado Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de junio de 2002, cuyo original he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE y obre los efectos conducentes expido la presente que firmo y sello en Londres, el día de hoy primero de septiembre del año dos mil cuatro.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra





APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961/Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document/Le présent acte public

2. has been signed by a été signé par James Keef Milligan
3. acting in the capacity of agissant en qualité de Notary Public
4. bears the seal/stamp of est revêtu du sceau/timbre de Notary Public

Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 01 SEP 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs/
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G 749037

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: W GLASS

W Glass

For the Secretary of State/Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is
not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the
mission representing that country.

Los abajo firmados, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

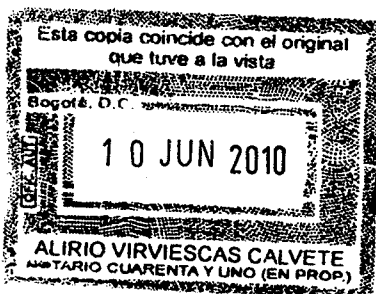
con domicilio en **rue de l'Institut 89,
B-1330 Rixensart,
Bélgica**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, a corporation organized existing under the laws of Belgium.

domiciled at **rue de l'Institut 89,
B-1330 Rixensart,
Belgium**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Floor, our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial, police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; to request cancellations total or partially waive registrations, pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, comply with all other requirements and, in short, take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

31 AUG 2004

Given and signed this

Marcus Jonathan William DALTON
Attorney and Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Bélgica**, domiciliada en la ciudad de **Rixensart, Bélgica**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad. El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

200

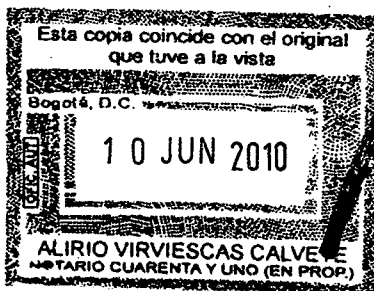
On this day of personally came to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Belgium**, domiciled at the City of **Rixensart, Belgium**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at

under date of and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C12N 15/861	
(22) Fecha de solicitud: 10-06-10		(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/992,802	(32) Fecha 06-12-07	(33) País US
		(72) Inventor(es): COHEN, Joseph, D. y MARCHAND, Martine.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-07-10		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11-06-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 04-12-08		N° publicación: WO 2009/071613 A3	
No. de solicitud: PCT/EP2008/066762			
(54) Título: VACUNA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un vector adenovirico de simio deficiente de replicación C7 que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 10/06/2010

(51) Clasificación Internacional : C12N 15/861

(71) Solicitante(s) GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS. S.A.

(72) Inventor(es) COHEN, Joseph, D. y MARCHAND, Martine.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/992,802

06-12-07

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-07-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 04/12/08

No. de solicitud **PCT/EP2008/066762**

(87) Publicación internacional

Fecha: 11/06/09

N° publicación: **WO 2009/071613 A3**

(54) Título: **VACUNA**

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 10/06/2010

(51) Clasificación Internacional : C12N 15/861

(71) Solicitante(s) GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

(72) Inventor(es) COHEN, Joseph, D. y MARCHAND, Martine.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/992,802	06/12/07	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-07-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 04/12/08

No. De solicitud **PCT/EP2008/066762**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 11/06/09

No. Publicación : **WO 2009/071613 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **VACUNA**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un vector adenovirico de simio deficiente de replicación C7 que codifica una proteina que comprende la proteina CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12N15/861 A61K39/015 A61P33/06

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)

C12N A61K A61P

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/188527 A1 (HOFFMAN STEPHEN L [US] ET AL) 24 August 2006 (2006-08-24) abstract paragraphs [0009], [0026] - [0037], [0043] - [0058], [0075] - [0082] claims 1-44 figures 1-5 examples 1-7 ----- -/--	1-26

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2009

Date of mailing of the international search report

08/06/2009

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

Ferreira, Roger

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066762

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DAME J B ET AL: "STRUCTURE OF THE GENE ENCODING THE IMMUNODOMINANT SURFACE ANTIGEN ON THE SPOROZOITE OF THE HUMAN MALARIA PARASITE PLASMODIUM FALCIPARUM" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, WASHINGTON, DC, vol. 225, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 593-599, XP000907559 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-26
X	WO 2007/003384 A (GLAXOSMITHKLINE BIOLOG SA [BE]; COHEN JOSEPH D [BE]) 11 January 2007 (2007-01-11) abstract page 5, line 22 - page 9, line 9 page 14, line 9 - page 15, line 14 page 16, line 10 - page 20, line 2 claims 1-46 figures 1-6 example 1	1-26
X	WO 2006/040334 A (CRUCCELL HOLLAND BV [NL]; GLAXOSMITHKLINE BIOLOG SA [BE]; US ARMY [US];) 20 April 2006 (2006-04-20) abstract page 9, line 33 - page 13, line 22 page 20, line 1 - page 21, line 25 claims 1-31 figures 1-12	1-26
A	US 2007/071726 A1 (PAU MARIA G [NL] ET AL) 29 March 2007 (2007-03-29) the whole document	1-26
A	WO 2007/110409 A (CRUCCELL HOLLAND BV [NL]; HAVENGA MENZO JANS EMKO [NL]; RADOSEVIC KATAR) 4 October 2007 (2007-10-04) the whole document	1-26
A	US 2004/136963 A1 (WILSON JAMES M [US] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document	1-26
A	WO 2005/071093 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; CIRILLO AGOSTINO [IT]; COLLOCA STE) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	1-26
A	WO 2005/063805 A (US GOVERNMENT [US]; RATHORE DHARMENDAR [US]; MCCUTCHAN THOMAS F [US]) 14 July 2005 (2005-07-14) the whole document	1-26
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/066762

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STEWART V ANN ET AL: "Priming with an adenovirus 35-circumsporozoite protein (CS) vaccine followed by RTS,S/AS01B boosting significantly improves immunogenicity to Plasmodium falciparum CS compared to that with either malaria vaccine alone." INFECTION AND IMMUNITY MAY 2007, vol. 75, no. 5, May 2007 (2007-05), pages 2283-2290, XP002527574 ISSN: 0019-9567 the whole document	1-26
A	SCHNEIDER J ET AL: "ENHANCED IMMUNOGENICITY FOR CD8+ T CELL INDUCTION AND COMPLETE PROTECTIVE EFFICACY OF MALARIA DNA VACCINATION BY BOOSTING WITH MODIFIED VACCINIA VIRUS ANKARA" NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 4, 1 April 1998 (1998-04-01), pages 397-402, XP000739989 ISSN: 1078-8956 the whole document	1-26
A	ZHI YAN ET AL: "Efficacy of severe acute respiratory syndrome vaccine based on a nonhuman primate adenovirus in the presence of immunity against human adenovirus." HUMAN GENE THERAPY MAY 2006, vol. 17, no. 5, May 2006 (2006-05), pages 500-506, XP002527575 ISSN: 1043-0342 the whole document	1-26
A	TATSIS N ET AL: "Chimpanzee-origin adenovirus vectors as vaccine carriers." GENE THERAPY MAR 2006, vol. 13, no. 5, March 2006 (2006-03), pages 421-429, XP002527576 ISSN: 0969-7128 the whole document	1-26
P,X	WO 2008/107370 A (GLAXOSMITHKLINE BIOLOG SA [BE]; VOSS GERALD HERMANN [BE]) 12 September 2008 (2008-09-12) the whole document	1-26
P,X	WO 2008/009650 A (GLAXOSMITHKLINE BIOLOG SA [BE]; NASA [US]; COHEN JOSEPH D [BE]; MARCHA) 24 January 2008 (2008-01-24) the whole document	1-26
	----- -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/066762

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/122811 A (ISIS INNOVATION [GB]; DRAPER SIMON [GB]; REYES ARTURO [GB]; SRIDHAR SA) 16 October 2008 (2008-10-16) the whole document -----	1-26
P,X	SHOTT J P ET AL: "Adenovirus 5 and 35 vectors expressing Plasmodium falciparum circumsporozoite surface protein elicit potent antigen-specific cellular IFN-gamma and antibody responses in mice". VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 26, no. 23, 2 June 2008 (2008-06-02), pages 2818-2823, XP022666955 ISSN: 0264-410X [retrieved on 2008-04-16] the whole document -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006188527 A1	24-08-2006	AU 2003285932 A1 CA 2502268 A1 EP 1569515 A2 JP 2006512405 T NZ 539509 A WO 2004037189 A2	13-05-2004 06-05-2004 07-09-2005 13-04-2006 30-05-2008 06-05-2004
WO 2007003384 A	11-01-2007	AR 055069 A1 AU 2006265329 A1 CA 2613057 A1 CN 101208100 A EP 1896060 A1 JP 2008544969 T KR 20080030640 A US 2008317787 A1	01-08-2007 11-01-2007 11-01-2007 25-06-2008 12-03-2008 11-12-2008 04-04-2008 25-12-2008
WO 2006040334 A	20-04-2006	AU 2005293572 A1 CA 2582455 A1 CN 101068568 A EP 1802336 A1 KR 20070104881 A NO 20072470 B US 2008131461 A1	20-04-2006 20-04-2006 07-11-2007 04-07-2007 29-10-2007 16-07-2007 05-06-2008
US 2007071726 A1	29-03-2007	AU 2003298361 A1 CA 2507915 A1 WO 2004055187 A1 EP 1573012 A1 NZ 539813 A US 2005265974 A1 US 2007088156 A1 US 2008220014 A1	09-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 14-09-2005 30-04-2008 01-12-2005 19-04-2007 11-09-2008
WO 2007110409 A	04-10-2007	EP 1998804 A1 US 2009110695 A1	10-12-2008 30-04-2009
US 2004136963 A1	15-07-2004	NONE	
WO 2005071093 A	04-08-2005	AU 2005206292 A1 CA 2553541 A1 CN 101014613 A EP 1711518 A2 JP 2007518414 T	04-08-2005 04-08-2005 08-08-2007 18-10-2006 12-07-2007
WO 2005063805 A	14-07-2005	NONE	
WO 2008107370 A	12-09-2008	CL 6112008 A1	05-09-2008
WO 2008009650 A	24-01-2008	AR 061894 A1 AU 2007276217 A1 AU 2007276219 A1 CA 2657279 A1 CA 2657353 A1 EP 2040742 A2 EP 2040743 A2 WO 2008009652 A2	01-10-2008 24-01-2008 24-01-2008 24-01-2008 24-01-2008 01-04-2009 01-04-2009 24-01-2008
WO 2008122811 A	16-10-2008	WO 2008122769 A2	16-10-2008

(43) International Publication Date
11 June 2009 (11.06.2009)



(10) International Publication Number
WO 2009/071613 A3

- (51) International Patent Classification:
C12N 15/861 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)
A61K 39/015 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2008/066762
- (22) International Filing Date:
4 December 2008 (04.12.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/992,802 6 December 2007 (06.12.2007) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO-SMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.** [BE/BE]; rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **COHEN, Joseph, D.** [US/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). **MARCHAND, Martine** [BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).
- (74) Agents: **LOVATT, Victoria Jayne** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1) 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (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), 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

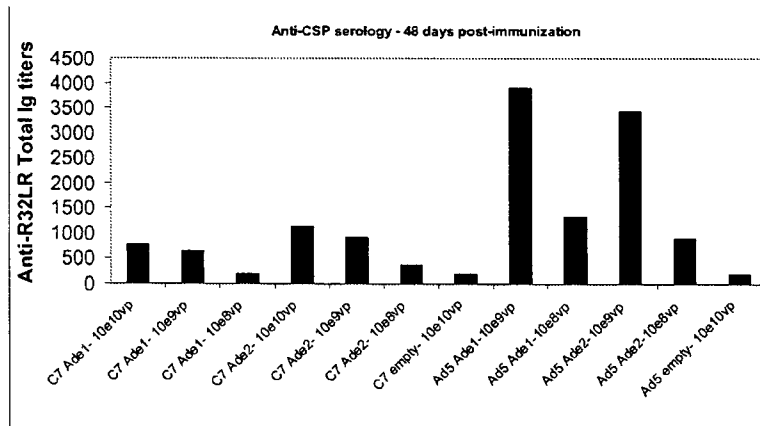
Published:

- 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))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

[Continued on next page]

(54) Title: VACCINE

FIGURE 16



(57) Abstract: The invention relates to a replication deficient simian adenoviral vector C7 encoding a protein comprising CS protein from *P. falciparum* or a fragment thereof, for example as shown in Seq ID No: 1 or Seq ID No: 3. The invention also relates to processes of preparing said viral vector and use of the viral vector in the treatment/prevention of malaria infection. Compositions, vaccines and kits comprising said viral vector are also described. In one aspect the invention employs a synthetic C7 viral vector. The C7 viral vector according to the invention may be co-administered or co-formulated with a malaria antigen such as RTS,S optionally in the presence of an adjuvant for example comprising 3D-MPL and/or a saponin such as QS21.

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/EP2008/066762

International filing date (day/month/year)
04.12.2008

Priority date (day/month/year)
06.12.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C12N15/861 A61K39/015 A61P33/06

Applicant
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Ferreira, Roger
Telephone No. +49 89 2399-2711



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/066762

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:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/066762

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>3-5,12,20</u>
	No: Claims	<u>1,2,6-11,13-19,21-26</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-26</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/066762

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2006/188527 A1 (HOFFMAN STEPHEN L [US] ET AL) 24 August 2006 (2006-08-24)
D2: DAME J B ET AL: "STRUCTURE OF THE GENE ENCODING THE IMMUNODOMINANT SURFACE ANTIGEN ON THE SPOROZOITE OF THE HUMAN MALARIA PARASITE PLASMODIUM FALCIPARUM" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, WASHINGTON, DC, vol. 225, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 593-599, XP000907559 ISSN: 0036-8075
D3: WO 2007/003384 A (GLAXOSMITHKLINE BIOLOG SA [BE]; COHEN JOSEPH D [BE]) 11 January 2007 (2007-01-11)
D4: WO 2006/040334 A (CRUCCELL HOLLAND BV [NL]; GLAXOSMITHKLINE BIOLOG SA [BE]; US ARMY [US];) 20 April 2006 (2006-04-20)

1. Subject-matter of the claims

The claims relate to a **replication deficient simian adenoviral vector C7** (also known as **AdC7, Pan 7** and **CV33**, having the ATCC Accession No. **VR-593**) encoding a protein comprising **CS (circumsporozoite) protein** from *Plasmodium falciparum* or a fragment thereof (e.g. a polypeptide comprising a sequence as set forth in **SEQ ID No.1, 3, 7 or 8**). A **vaccine** composition and a **kit** comprising said vector alone or in combination with a malaria antigen are also claimed. The claims also relate to the use of said viral vector or said composition for the **treatment or prophylaxis of malaria**.

Re Item V

1. Novelty, Article 33(2) PCT

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1, 2, 6-11, 13-19 and 21-26 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

- 1.1 D1 discloses (see, e.g. abstract, paragraphs [0009], [0026]-[0037], [0043]-[0058] and [0075]-[0082], claims 1-44, figures 1-5, examples 1-7) an adenoviral vector comprising a nucleic acid sequence encoding a protein encoding CS protein from *P. falciparum* or a fragment thereof. The CS protein of D1 comprises a sequence as set forth in SEQ ID No.7 (see, e.g. paragraph [0009] and D2, reference document (21) of D1). One of the adenoviral vectors used in D1 is the replication simian adenoviral vector Pan 7. D1 further describes a vaccine composition comprising said vector alone or in combination with a malaria antigen for the treatment or prophylaxis of malaria. D1 thus anticipates the subject-matter of claims 1, 2, 6-11, 13-19 and 21-26.

1.2 Each of the documents D3 (see, e.g. abstract, page 5 line 22 to page 9 line 9, page 14 line 9 to page 15 line 14, page 16 line 10 to page 20 line 2, claims 1-46, figures 1-6, example 1) and D4 (see, e.g. abstract, page 9 line 33 to page 13 line 22, page 20 line 1 to page 21 line 25, claims 1-31, figures 1-12, examples) discloses an adenoviral vector comprising a nucleic acid sequence encoding a protein encoding CS protein from *P. falciparum* or a fragment thereof. One of the adenoviral vectors used in D3 and D4 is the replication simian adenoviral vector Pan 7. D3 and D4 further describe a vaccine composition comprising said vector alone or in combination with a malaria antigen. Each of these documents thus anticipates the subject-matter of claims 1, 6-11, 13-19 and 21-26.

1.3 Claims 3-5, 12 and 20 appear to be novel in view of the documents cited in the search report.

2. Inventive step, Article 33(3) PCT

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 3-5, 12 and 20 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.1 The supplementary features introduced by dependent claims 3-5, 12 and 20 do not add anything of inventive significance to the subject-matter of independent claims 1, 10 and 11. Indeed, in absence of an apparent surprising technical effect over the vectors and/or vaccines of the prior art (e.g. of D1, D3 and D4), the provision of the vectors and/or vaccines referred to in claims 3-5, 12 and 20 is not considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Claims 3-5, 12 and 20 are thus not considered to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the lack of inventive step of their subject-matter.

3. Remark concerning claims 7 and 23-26

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize 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.

Re Item VIII

1. Clarity, Article 6 PCT

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1, 10 and 11 are not clear.

1.1 The term "fragment" used in claims 1, 10 and 11 is vague and unclear and leaves the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/066762

reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

VACUNA

Resumen – Objeto y Finalidad de la Invención

- 5 La invención se refiere a un vector adenovírico de simio deficiente de replicación C7 que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma, por ejemplo como se muestra en la SEC ID N° 1 o la SEC ID N° 3. La invención se refiere también a procedimientos de preparación de dicho vector vírico y al uso del vector vírico
- 10 en el tratamiento/prevención de infección por malaria. Se describen también composiciones, vacunas y kits que comprenden dicho vector vírico. En un aspecto, la invención emplea un vector vírico C7 sintético. El vector vírico C7 según la invención puede coadministrarse o coformularse con un antígeno de la malaria tal como RTS,S, opcionalmente en presencia de un coadyuvante, por
- 15 ejemplo, que comprende 3D-MPL y/o una saponina tal como QS21.

VACUNA

La presente invención se refiere a un vector adenovírico derivado de simio que codifica particularmente un nuevo antígeno de la malaria derivado de la proteína del circunsporozoíto de *Plasmodium falciparum*. La invención se
5 refiere adicionalmente a procedimientos de preparación de dicho vector vírico y al uso del mismo en el tratamiento/prevención de infección por malaria.

La malaria es uno de los mayores problemas sanitarios del mundo, muriendo más de 2 a 4 millones de personas cada año por la enfermedad.

Una de las formas más agudas de la enfermedad está causada por el
10 parásito protozooario *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), que es responsable de la mayoría de la mortalidad atribuible a la malaria.

El ciclo vital de *P. falciparum* es complejo, requiriendo dos hospedadores, hombre y mosquito, para su terminación. La infección del hombre se inicia mediante la inoculación de esporozoítos en la corriente
15 sanguínea mediante la picadura de un mosquito infectado. Los esporozoítos migran al hígado e infectan allí los hepatocitos, donde se diferencian, mediante la fase intracelular exoeritrocítica, en la fase merozoíto que infecta glóbulos rojos (RBC) para iniciar la replicación cíclica en la fase asexual en sangre. Se completa el ciclo mediante la diferenciación de una serie de merozoítos en los
20 RBC en gametocitos de fase sexual, que se ingieren por el mosquito, donde desarrollan una serie de fases en el intestino medio produciendo esporozoítos que migran a la glándula salivar.

La fase esporozoíto de *Plasmodium* se ha identificado como una diana potencial de una vacuna de la malaria. Se ha mostrado que la vacunación con
25 esporozoíto desactivado (irradiado) induce protección frente a malaria humana

experimental (Am. J. Trop. Med. Hyg. 24: 297-402, 1975). Sin embargo, no ha sido posible práctica ni logísticamente fabricar una vacuna de la malaria para la población general basándose en esta metodología, empleando esporozoítos irradiados.

5 La proteína de superficie principal del esporozoíto es conocida como proteína del circunsporozoíto (proteína CS). Se cree que está implicada en la motilidad e invasión del esporozoíto durante su paso desde el sitio inicial de inoculación por el mosquito a la circulación, donde migra al hígado.

 La proteína CS de la especie *Plasmodia* se caracteriza por un dominio
10 repetitivo central (región repetida) flanqueado por fragmentos amino (N-terminales) y carboxilo (C-terminales) no repetitivos.

 Hasta la fecha, la vacuna de la malaria más avanzada en clínica está basada en una partícula lipoproteica (también conocida como partícula similar a virus) designada como RTS,S. Esta partícula contiene una porción de la
15 proteína CS de *P. falciparum* sustancialmente correspondiente a los aminoácidos 207-395 de la proteína CS de *P. falciparum* (cepa NF54[3D7]) fusionada con el extremo N del antígeno S de la hepatitis B. El antígeno S puede comprender una porción de preS2.

 La partícula RTS,S se suministra habitualmente junto con un
20 coadyuvante fuerte.

 No obstante, se han propuesto vacunas de la malaria que emplean vectores adenovíricos recombinantes, por ejemplo, el documento WO 2004/055187 describe ciertos vectores víricos que incluyen adenovectores 5 (Ad5) y 35 (Ad 35) específicos, ambos derivados de adenovirus humanos, que
25 codifican la proteína CS.

Hay más de 40 serotipos diferentes de adenovirus humanos que varían en su patogenicidad, por ejemplo, Ad5 está asociado a infecciones respiratorias leves en niños, Ad4 y Ad7 se cree que están asociados a infecciones respiratorias en adultos y Ad40 se cree que causa diarrea en lactantes.

5 Se cree que la inmunidad ante infecciones adenovíricas es permanente después de la infección. Se cree que la inmunidad preexistente particularmente ante Ad5 y Ad35 puede dar como resultado la neutralización de vectores adenovíricos terapéuticos basados en adenovirus humanos. Esto puede reducir la eficacia terapéutica del vector, ya que se evita que el vector entre en células
10 y fabrique el antígeno pertinente *in vivo*.

La presente invención está pensada para reducir los problemas de inmunidad preexistente proporcionando una vacuna para la prevención y/o el tratamiento de la malaria que comprende:

un vector adenovírico de simio deficiente de replicación C7 (también
15 designado como Pan 7 o CV-33) que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma, por ejemplo como se muestra en la SEC ID N° 1 o SEC ID N° 3.

Breve descripción de las secuencias

SEC ID N° 1: Una secuencia de aminoácidos de una proteína/antígeno
20 derivado de proteína CS de *P. falciparum* (designada en la presente memoria como proteína Ade2).

SEC ID N° 2: Una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína de SEC ID N° 1 (designada en la presente memoria como e gen Ade2).

25 SEC ID N° 3: Una secuencia de aminoácidos alternativa de una

proteína/antígeno derivado de proteína CS de *P. falciparum*
(designada en la presente memoria como proteína Ade1)

- SEC ID N° 4: Una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína
de SEC ID N° 3 (designada en la presente memoria como
5 gen Ade1)
- SEC ID N° 5: Secuencia de proteína de cápsida de Adeno 7 de
chimpancé (SEC ID N° 17 del documento WO 03/046124)
- SEC ID N° 6: Una secuencia de aminoácidos de Adeno 7 de chimpancé
(SEC ID N° 20 del documento WO 03/046124)
- 10 SEC ID N° 7: Una secuencia de aminoácidos de proteína CS de *P.*
falciparum
- SEC ID N° 8: Una secuencia de aminoácidos de proteína CS de *P.*
falciparum
- SEC ID N° 9: Una secuencia de aminoácidos de proteína CS de *P.*
15 *falciparum*
- SEC ID N° 10: Una secuencia de aminoácidos de proteína CS de *P.*
falciparum
- SEC ID N° 11: Secuencia nucleotídica de CpG 1826
- SEC ID N° 12: Secuencia nucleotídica de CpG 1758
- 20 SEC ID N° 13: Secuencia nucleotídica de un CpG
- SEC ID N° 14: Secuencia nucleotídica de CpG 2006
- SEC ID N° 15: Secuencia nucleotídica de CpG 1668
- SEC ID N° 16: Secuencia nucleotídica de CpG 5456
- SEC ID N° 17: Muestra la secuencia nucleotídica de un módulo de
25 expresión alternativo para la expresión del módulo de

- expresión Ade2 y clonada en el vector adenovírico C7
- SEC ID N° 18: Muestra la secuencia nucleotídica del módulo de expresión Ade2 clonada en el vector adenovírico C7
- SEC ID N° 19: Muestra la secuencia nucleotídica completa del vector recombinate sintético C7 de Ade2.
- 5

Breve descripción de las figuras

- La Figura 1 muestra un mapa plasmídico de pCR2.1-Ade2.
- La Figura 2 muestra el mapa plasmídico de pShuttle6-Ade2.
- 10 La Figura 3 muestra mapas plasmídicos de pC7000 de Ade2 de CMV.
- Las Figuras 4 a 7 muestran la comparación entre las respuestas de células T específicas de CS inducidas por C7 de Ade1 y C7 de Ade2 en ratones C57Bl/6.
- Las Figuras 8 a 11 muestran la comparación entre las respuestas de células T específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 y Ad5 de Ade2 en ratones C57Bl/6.
- 15 Las Figuras 12 a 15 muestran la comparación entre las respuestas de células T específicas de CS inducidas por C7 de Ade1 y Ad5 de Ade1 en ratones C57Bl/6.
- 20 La Figura 16 muestra las respuestas de anticuerpo anti-CS determinadas por ELISA en ratones C57Bl/6.
- Las Figuras 17 y 18 muestran la cinética de las respuestas de células T CD8 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en ratones CB6F1.
- 25 Las Figuras 19 y 20 muestran la cinética de las respuestas de células T CD4

específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en ratones CB6F1.

Las Figuras 21 y 22 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células T CD8 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en ratones CB6F1.

Las Figuras 23 y 24 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células T CD4 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en ratones CB6F1.

Las Figuras 25 y 26 muestran la cinética de las respuestas de células T CD8 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.

Las Figuras 27 y 28 muestran la cinética de las respuestas de células T CD4 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.

La Figura 29 muestra la cinética de las respuestas de células T CD8 específicas de HBs inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.

La Figura 30 muestra la cinética de las respuestas de células T CD4 específicas de HBs inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.

Las Figuras 31 y 32 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células

- T CD8 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Figura 33. Perfil de citocina de las respuestas de células T CD8 específicas de HBs inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Figuras 34 y 35. Perfil de citocina de las respuestas de células T CD4 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Figura 36. Perfil de citocina de las respuestas de células T CD4 específicas de HBs inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Las Figuras 37 y 38 muestran las respuestas de anticuerpo inducidas por C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Las Figuras 39 a 41 muestran la cinética de las respuestas de células T CD8 específicas de CS y HBs inducidas por coformulación con C7 de Ade2 + RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Las Figuras 42 a 44 muestran la cinética de las respuestas de células T CD4 específicas de CD y HBs inducidas por coformulación con C7 de Ade2 + RTS,S/AS01B en ratones CB6F1.
- Las Figuras 45 a 47 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células

T CD8 específicas de CS y HBs inducidas por
coformulación con C7 de Ade2 + RTS,S/AS01B en ratones
CB6F1.

5 Las Figuras 48 a 50 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células
T CD4 específicas de CS y HBs inducidas por
coformulación con C7 de Ade2 + RTS,S/AS01B en ratones
CB6F1.

10 Las Figuras 51 y 52 muestran las respuestas de anticuerpo inducidas por
coformulación con C7 de Ade2 + RTS,S/AS01B en ratones
CB6F1.

Las Figuras 53 a 55 muestran la cinética de las respuestas de células T CD8
específicas de CS y HBs inducidas por C7 de Ade2, RTS,S
y las respuestas de AS01B en ratones CB6F1.

15 Las Figuras 56 y 58 muestran la cinética de las respuestas de células T CD4
específicas de CS y HBs inducidas por C7 de Ade2, RTS,S
y respuestas de AS01B en ratones CB6F1.

Las Figuras 59 a 61 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células
T CD8 específicas de CS y HBs inducidas por C7-Ade2,
RTS,S y respuestas de AS01B en ratones CB6F1.

20 Las Figuras 62 a 64 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células
T CD4 específicas de CS y HBs inducidas por C7 de Ade2,
RTS,S y respuestas de AS01B en ratones CB6F1.

25 Las Figuras 65 y 66 muestran las respuestas de anticuerpo inducidas por C7
de Ade2, RTS,S y respuestas de AS01B en ratones
CB6F1.

Las Figuras 67 y 68 muestran la cinética de las respuestas de células T CD8 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 sintético en ratones CB6F1.

5 Las Figuras 69 y 70 muestran la cinética de las respuestas de células T CD4 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 sintético en ratones CB6F1.

Las Figuras 71 y 72 muestran el perfil de citocina de las respuestas de células T CD8 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 sintético en ratones CB6F1.

10 Las Figuras 73 y 74 muestran el perfil de citosina de las respuestas de células T CD4 específicas de CS inducidas por C7 de Ade2 sintético en ratones CB6F1.

La secuencia y preparación de C7 se describe en el documento WO 2003/046124. Las SEC ID N°: 6 (secuencia de pentón), 9 (secuencia de ácido nucleico), 10 y 11 (secuencia de hexón) y 12 (proteína de fibra) del documento
15 WO 2003/046124 se incorporan como referencia. El número de depósito para C7 es [ATCC VR-593].

Las características y propiedades de cualquier vector adenovírico dado son a menudo individuales, aunque existe la hipótesis de que los vectores
20 pueden agruparse en familias y de que los vectores adenovíricos dentro de una familia dada pueden tener características similares.

Se cree que el empleo de C7 es particularmente ventajoso ya que parece ser más estable una vez se inserta el gen que codifica proteína que ciertos otros vectores conocidos, por ejemplo C6, también descrito en el
25 documento WO 2003/046124. Es decir, que se cree que C7 tiende menos a la

reorganización. Por supuesto, es muy importante que cualquier vector adenovírico empleado en una vacuna sea estable porque los productos farmacéuticos tienen que estar bien caracterizados y mostrar que son estables y seguros antes de poder comercializarse.

5 Se cree que la inmunidad preexistente ante C7 es muy baja y por tanto el riesgo de neutralización del vector vírico después de la primera administración a un paciente es bajo.

Además, se cree que son una o más de otras propiedades de C7 las que probablemente lo hacen particularmente adecuado para administración a seres
10 humanos y/o para generar una respuesta inmunitaria favorable *in vivo*.

En un aspecto, la invención emplea un vector vírico C7 sintético que puede ser particularmente adecuado para conseguir la aprobación reguladora para administración a seres humanos.

En un aspecto, el componente de antígeno de malaria de la proteína CS
15 tiene los últimos 12 a 14 aminoácidos eliminados.

En un aspecto, el antígeno de la malaria codificado por el vector adenovírico está modificado para eliminar los sitios de glucosilación potenciales, por ejemplo, el aminoácido alanina puede reemplazar a una serina, tal como se muestra en la posición aproximadamente 379 de la SEC ID
20 N° 1.

En un aspecto de la invención, la proteína/antígeno empleado comprende los siguientes aminoácidos:

NNGDNGREGKDEDKRDGNN [SEC ID N° 7]

opcionalmente localizados aproximadamente en los aminoácidos 81 a 99.

25 En un aspecto, la proteína/antígeno codificado comprende los

aminoácidos

AIGL [SEC ID N° 8]

por ejemplo en el extremo C.

En un aspecto, la invención emplea una proteína que comprende los
5 siguientes aminoácidos:

PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNVDPN
ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN
PNANPNANPNANPNANPNANPN

[SEC ID N° 9]

En un aspecto, la invención emplea una proteína que comprende los
siguientes aminoácidos:

10 NANP NVDF NANP NVDP NANP NVDP NANP NANP NANP NANP
NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NVDP NANP NANP
NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP
NANP NANP NANP NANP NANP NANP

[SEC ID N° 10]

En un aspecto adicional, la proteína/antígeno empleado comprende las
secuencias de SEC ID N° 7 y/o SEC ID N° 8 y/o SEC ID N° 9.

En un aspecto adicional, la proteína/antígeno empleado comprende las
15 secuencias SEC ID N° 7 y/o SEC ID N° 8 y/o SEC ID N° 10.

En un aspecto, la proteína/antígeno codificado es de SEC ID N° 1 ó 3.

La secuencia proteica dada en la SEC ID N° 1 es nueva y forma un
aspecto de la invención.

El polinucleótido que codifica la secuencia proteica de SEC ID N° 1
20 forma también un aspecto de la invención, en particular la secuencia
polinucleotídica de SEC ID N° 2. Esta secuencia polinucleotídica (ID N° 2) está
ya optimizada de codón para expresión en seres humanos.

Opcionalmente, puede optimizarse de codón una secuencia polinucleotídica que codifica la proteína de SEC ID N° 1.

La invención se extiende también a vectores/plásmidos/hospedadores empleados en la preparación de la novedosa proteína de fusión híbrida de SEC ID N° 1 o se emplea en la preparación de un vector vírico según la invención.

Cuando se requiere la preparación y aislamiento de la proteína, puede emplearse un plásmido adecuado para insertar la secuencia que codifica la proteína en un hospedador adecuado para la síntesis. Es un ejemplo de un plásmido adecuado pRIT15546, un vector de base de 2 µm para portar un módulo de expresión adecuado. El plásmido contendrá generalmente un marcador integrado para ayudar a la selección, por ejemplo, un gen que codifica resistencia a antibiótico o auxotrofia LEU2 o HIS.

Las células hospedadoras pueden ser procarióticas o eucarióticas, pero preferiblemente son de levadura, por ejemplo, *Saccharomyces* (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae* tales como DC5 en la base de datos ATCC (número de acceso 20820), con el nombre RIT DC5 cir(o). Depositante: SmithKline-RIT) y levaduras no *Saccharomyces*. Estas incluyen *Schizosaccharomyces* (por ejemplo, *Schizosaccharomyces pombe*) *Kluyveromyces* (por ejemplo, *Kluyveromyces lactis*), *Pichia* (por ejemplo, *Pichia pastoris*), *Hansenula* (por ejemplo, *Hansenula polymorpha*), *Yarrowia* (por ejemplo, *Yarrowia lipolytica*) y *Schwanniomyces* (por ejemplo, *Schwanniomyces occidentalis*).

En un aspecto, la invención proporciona el uso de vectores según la invención o una proteína de SEC ID N° 1 para el tratamiento o la prevención de la malaria.

En un aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica

que comprende un vector vírico según la invención y un excipiente tal como un vehículo isotónico adecuado para inyección. Se discuten los excipientes adecuados con más detalle a continuación.

En una realización, una formulación comprende:

- 5 • un vector adenovírico según la invención,
- un antígeno de la malaria tal como una partícula lipoproteica, particularmente RTS,S, y
- opcionalmente un coadyuvante, por ejemplo, que comprende una saponina y/o 3D-MPL.

10 Cuando el vector codifica la secuencia de SEC ID N° 1, el vector es particularmente adecuado para uso en un régimen de tratamiento con la proteína conocida como RTS,S. Esto es debido a que la proteína codificada por el vector adenovírico corresponde lo más estrechamente posible al componente "RT" de RTS,S. Se cree que el uso del vector en un régimen con
15 RTS,S tiene la capacidad de reforzar eficazmente la eficacia de RTS,S.

 Los vectores víricos descritos en la presente memoria son adecuados para uso como componente para una vacuna de la malaria. Los vectores víricos de la invención pueden tener que usarse en combinación con otros componentes, incluyendo otros antígenos, para proporcionar una protección
20 adecuada contra la infección. No obstante, los vectores de la presente invención son adecuados para uso al menos como un componente de vacuna o régimen de tratamiento.

RTS,S

 La RTS,S puede prepararse como se describe en el documento WO
25 93/10152 (por ejemplo, de la cepa NF54/3D7 de *P. falciparum*). La secuencia

nucleotídica del módulo de expresión de RTS y el producto de traducción predicho se proporcionan en la Figura 9 del documento WO 93/10152 (designado en la presente memoria como RTS*).

En el contexto de esta memoria descriptiva, excipiente designa un
5 componente de una formulación farmacéutica sin efecto terapéutico por sí mismo. Un diluyente o vehículo entra dentro de la definición de excipiente. Los vehículos adecuados incluyen PBS, solución salina y similares. Los coadyuvantes están también dentro de esta definición de excipiente porque,
aunque los coadyuvantes pueden tener un efecto fisiológico *in vivo*, este efecto
10 es genérico y en ausencia de un componente terapéutico no es un efecto terapéutico específico.

Coadyuvantes

Son coadyuvantes particulares aquellos seleccionados del grupo de sales metálicas, emulsiones de aceite en agua, agonista de receptores
15 similares a Toll (en particular, agonista de receptor 2 similar a Toll, agonista de receptor 3 similar a Toll, agonista de receptor 4 similar a Toll, agonista de receptor 7 similar a Toll, agonista de receptor 8 similar a Toll y agonista de receptor 9 similar a Toll), saponinas o combinaciones de los mismos.

En una realización, el coadyuvante es un ligando de receptor 4 similar a
20 Toll (TLR), por ejemplo, un agonista tal como un derivado de lípido A, particularmente monofosforil-lípido A, o más particularmente monofosforil-lípido A 3-desacilado (3D-MPL).

El monofosforil-lípido A 3-desacilado es conocido por la patente de EE.UU. nº 4.912.094 y la solicitud de patente del R.U. nº 2.220.211 (Ribi) y está
25 disponible en Ribi Immunochem, Montana, EE.UU.

El 3D-MPL se comercializa con la marca comercial MPL® por Corixa Corporation y promueve principalmente respuestas de células T CD4+ con un fenotipo IFN-g (Th1). Puede producirse según los procedimientos dados a conocer en el documento GB 2.220.211 A. Químicamente, es una mezcla de
5 monofosforil-lípido A 3-desacilado con 3, 4, 5 ó 6 cadenas aciladas. Generalmente, en las composiciones de la presente invención se usa 3D-MPL de partícula pequeña. El 3D-MPL de partícula pequeña tiene un tamaño de partícula tal que puede esterilizarse por filtración a través de un filtro de 0,22 µm. Dichas preparaciones se describen en el documento WO 94/21292. Son
10 conocidos derivados sintéticos de lípido A y se cree que son agonistas de TLR 4 incluyendo, pero sin limitación:

OM 174 (dihidrogenofosfato de 2-desoxi-6-O-[2-desoxi-2-[(R)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-4-o-fosfono-β-D-glucopiranosil]-2-[(R)-3-hidroxitetradecanoilamino]-α-D-glucopiranosilo), (documento WO 95/14026).

15 **OM 294** DP (1,10-bis(dihidrogenofosfato) de (3S,9R)-3-[(R)-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-4-oxo-5-aza-9(R)-[(R)-3-hidroxitetradecanoilamino]decano-1,10-diol (documentos WO99 /64301 y WO 00/0462).

OM 197 MP-Ac DP 1-dihidrogenofosfato-10-(6-aminohexanoato) de (3S,9R)-3-[(R)-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-4-oxo-5-aza-9-[(R)-3-hidroxitetradecanoilamino]decano-1,10-diol (documento WO 01/46127).
20

Típicamente, cuando se usa 3D-MPL, el antígeno y 3D-MPL se suministran en una emulsión de aceite en agua o múltiples emulsiones de aceite en agua. La incorporación de 3D-MPL es ventajosa, puesto que es un estimulante de las respuestas de células T efectoras.

25 Otros ligandos de TLR4 que pueden usarse son los fosfatos de

alquilglucosaminida (AGP) tales como los dados a conocer en los documentos WO 9850399 o US 6303347 (se dan a conocer también procedimientos para la preparación de AGP), o sales farmacéuticamente aceptables de los AGP como se dan a conocer en el documento US 6764840. Algunos AGP son agonistas de TLR4, y algunos son antagonistas de TLR4. Se cree que ambos son útiles como coadyuvantes.

Otro inmunoestimulante para uso en la presente invención es Quil A y sus derivados. La Quil A es una preparación de saponina aislada a partir del árbol sudamericano *Quillaja saponaria molina* y se describió por primera vez por tener actividad coadyuvante por Dalsgaard *et al.* en 1974 ("Saponin adjuvants", "Archiv. für die gesamte Virusforschung", Vol. 44, Springer Verlag, Berlín, pág. 243-254). Se han aislado fragmentos purificados de Quil A mediante HPLC que retienen la actividad coadyuvante sin la toxicidad asociada a Quil A (documento EP 0.362.278), por ejemplo, QS7 y QS21 (también conocidos como QA7 y QA21). La QS21 es una saponina natural derivada de la corteza de *Quillaja saponaria molina* que induce células T citotóxicas CD8+ (CTL), células Th1 y una respuesta de anticuerpo predominantemente IgG2a.

Se han descritos formulaciones particulares de QS21 que comprenden adicionalmente un estero (documento WO 96/33739). La relación de QS21:estero será típicamente del orden de 1:100 a 1:1 en peso. Generalmente, está presente un exceso de estero, siendo la relación de QS21:estero de al menos 1:2 en peso. Típicamente, para administración humana QS21 y estero estarán presentes en una vacuna en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg, tal como de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg por dosis.

Las formulaciones liposómicas contienen generalmente un lípido neutro, por ejemplo, fosfatidilcolina, que es habitualmente no cristalino a temperatura ambiente, por ejemplo, fosfatidilcolina de yema de huevo, dioleilfosfatidilcolina o dilaurilfosfatidilcolina. Los liposomas pueden contener también un lípido
5 cargado que aumenta la estabilidad de la estructura liposoma-QS21 para liposomas compuestos por lípidos saturados. En estos casos, la cantidad de lípido cargado es a menudo de 1-20% p/p, tal como de 5-10%. La relación de esterol a fosfolípido es de 1-50% (mol/mol), tal como de 20-25%.

Estas composiciones pueden contener MPL (monofosforil-lípido A 3-
10 desacilado, también conocido como 3D-MPL). El 3D-MPL es conocido por el documento GB 2.220.211 (Ribi) como una mezcla de tres tipos de monofosforil-lípido A des-O-acilado con 4, 5 ó 6 cadenas aciladas y se fabrica por Ribi Immunochem, Montana.

Las saponinas pueden estar en forma de micelas, micelas mixtas
15 (generalmente, pero no exclusivamente, con sales biliares) o pueden estar en forma de matrices ISCOM (documento EP 0.109.942), liposomas o estructuras coloidales relacionadas tales como complejos multiméricos vermiformes o anulares o estructuras lipídicas/en capas y láminas cuando se formulan con colesterol y lípido, o en forma de una emulsión de aceite en agua (por ejemplo,
20 como en el documento WO 95/17210).

Habitualmente, la saponina se presenta en forma de una formulación liposómica, ISCOM o una emulsión de aceite en agua.

Pueden usarse también oligonucleótidos inmunoestimulantes. Los ejemplos de oligonucleótidos para uso en coadyuvantes o vacunas de la
25 presente invención incluyen oligonucleótidos que contienen CpG, generalmente

que contienen dos o más motivos CpG dinucleotídicos separados por al menos tres, más preferiblemente al menos seis o más nucleótidos. Un motivo CpG es un nucleótido de citosina seguido por un nucleótido de guanina. Los oligonucleótidos CpG son típicamente desoxinucleótidos. En una realización, el internucleótido en el oligonucleótido es fosforoditioato, o más preferiblemente un enlace fosforotioato, aunque los enlaces fosfodiéster y otros internucleótidos están dentro del alcance de la invención. Se incluyen también dentro del alcance de la invención los oligonucleótidos con engarces internucleotídicos mixtos. Se describen procedimientos para producir oligonucleótidos de fosforotioato o fosforoditioato en los documentos US 5.666.153, US 5.278.302 y WO 95/26204.

Son ejemplos de oligonucleótidos los siguientes:

TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT (CpG 1826) [SEC ID N° 11]
TCT CCC AGC GTG CGC CAT (CpG 1758) [SEC ID N° 12]
15 ACC GAT GAC GTC GCC GGT GAC GGC ACC ACG [SEC ID N° 13]
TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT (CpG 2006) [SEC ID N° 14]
TCC ATG ACG TTC CTG ATG CT (CpG 1668) [SEC ID N° 15]
TCG ACG TTT TCG GCG CGC GCC G (CpG 5456). [SEC ID N° 16]

Las secuencias pueden contener engarces internucleotídicos modificados con fosforotioato.

Los oligonucleótidos CpG alternativos pueden comprender una o más de las secuencias anteriores que tienen deleciones o adiciones a las mismas sin consecuencias.

Los oligonucleótidos CpG pueden sintetizarse mediante cualquier

procedimiento conocido en la técnica (por ejemplo, véase el documento EP 468520). Convenientemente, dichos oligonucleótidos pueden sintetizarse utilizando un sintetizador automatizado.

Los ejemplos de un agonista de TLR2 incluyen peptidoglicanos o
5 lipoproteínas.

Las imidazoquinolinas, tales como imiquimod y resiquimod, son agonistas de TLR7 conocidos. El ARN monocatenario es también un agonista de TLR conocido (TLR8 en seres humanos y TLR7 en ratones), mientras que el ARN bicatenario y el poli-IC (ácido poliinosínico-ácido policitidílico, un mimético
10 sintético comercial de ARN vírico) son ilustrativos de agonistas de TLR3. El 3D-MPL es un ejemplo de un agonista de TLR4, mientras que el CpG es un ejemplo de un agonista de TLR9.

Puede incluirse como alternativa o además un inmunoestimulante. En una realización, este inmunoestimulante será monofosforil-lípido A 3-desacilado
15 (3D-MPL).

En un aspecto, el coadyuvante comprende 3D-MPL.

En un aspecto, el coadyuvante comprende QS21.

En un aspecto, el coadyuvante comprende CpG.

En un aspecto, el coadyuvante se formula en forma de una emulsión de
20 aceite en agua.

En un aspecto, el coadyuvante se formula en forma de liposomas.

Las combinaciones de coadyuvantes incluyen emulsiones de aceite en agua con 3D-MPL y QS21 (documento EP 0.671.948 B1) o formulaciones liposómicas que comprenden 3D-MPL y QS21 o 3D-MPL formulado con otros
25 vehículos (documento EP 0.689.454 B1). Otros sistemas coadyuvantes

preferidos comprenden una combinación de 3D-MPL, QS21 y un oligonucleótido CpG como se describe en los documentos US 6558670 y US 6544518.

Formulaciones

- 5 La preparación de vacunas se describe en general en "New Trends and Developments in Vaccines", editado por Voller *et al.*, University Park Press, Baltimore, Maryland, EE.UU., 1978. La encapsulación en liposomas se describe, por ejemplo, por Fullerton, patente de EE.UU. 4.235.877.

- 10 Las formulaciones de la presente invención pueden usarse tanto con fines profilácticos como terapéuticos. En consecuencia, la invención proporciona una composición de vacuna como se describe en la presente memoria para uso en medicina, por ejemplo, para el tratamiento y/o la profilaxis de la malaria.

- 15 En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un vector adenovirico C7 según la invención y un antígeno de la malaria tal como RTS,S o el antígeno novedoso de SEC ID N° 1 o partículas similares a virus del mismo y un excipiente, opcionalmente en presencia de un coadyuvante.

- 20 Por inmunogénico en el contexto de esta memoria descriptiva, se tiene la intención de designar la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria, siendo dicha respuesta específica de un componente de la malaria en la formulación en cuestión. Esta respuesta puede requerir la presencia de un coadyuvante y/o recuerdo adecuado. Por ejemplo, puede ser necesario un recuerdo que comprenda una dosis similar o menor que la dosis original para
25 obtener una respuesta inmunogénica apropiada.

La composición/formulaciones farmacéuticas según la invención pueden incluir también mezclados uno o más antígenos adicionales tales como los derivados de *P. falciparum* y/o *P. vivax*, por ejemplo, en las que el antígeno se selecciona de DBP, PvTRAP, PvMSP2, PvMSP4, PvMSP5, PvMSP6, PvMSP7, 5 5 PvMSP8, PvMSP9, PvAMA1 y RBP o fragmentos de los mismos.

Otros ejemplos de antígenos derivados de *P. falciparum* incluyen PfEMP-1, antígeno Pfs 16, MSP-1, MSP-3, LSA-1, LSA-3, AMA-1 y TRAP. Otros antígenos de *Plasmodium* incluyen EBA, GLURP, RAP1, RAP2, secuestrina, Pf332, STARP, SALSA, PfEXP1, Pfs25, Pfs28, PFS27/25, 10 Pfs48/45, Pfs230 de *P. falciparum* y sus análogos en otras *Plasmodium spp.*

La invención se refiere también al uso de C7 para codificar un antígeno de la malaria, por ejemplo, particularmente como se describe en la presente memoria para el tratamiento y/o la prevención de la malaria, o para la fabricación de un medicamento para lo mismo.

15 La invención incluye también un procedimiento de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más aspectos de la invención. Opcionalmente, el vector vírico C7 según la invención puede coadministrarse o coformularse con un antígeno de la malaria tal como RTS,S o el antígeno de SEC ID N° 1, opcionalmente en presencia de un 20 coadyuvante, por ejemplo, que comprende 3D-MPL y/o una saponina tal como QS21.

El vector C7 puede coadministrarse o coformularse también con otro vector adenovírico de un serotipo y/u origen diferente que codifica los mismos o diferentes antígenos.

25 La invención se extiende también al uso de cualquier aspecto definido en

la presente memoria en un régimen de sensibilización-recuerdo, por ejemplo, en el que la dosis o las dosis de sensibilización se proporcionan en el punto temporal cero (y las sensibilizaciones posteriores en el curso de, por ejemplo, 3 meses) y se proporciona un recuerdo, por ejemplo, aproximadamente 4, 5, 6, 7, 5 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas después de la última dosis de sensibilización, opcionalmente con una inyección o inyecciones adicionales de recuerdo proporcionadas hasta un año después de dicha primera inyección de recuerdo.

Ventajosamente, uno o más aspectos de la invención, incluyendo la vacuna de combinación descrita anteriormente, estimulan respuestas 10 específicas humorales (es decir, respuestas de anticuerpo) y/o respuestas inmunitarias celulares (tales como CD8+ y/o CD4+) tales como respuestas de anticuerpo y respuestas CD8+ y/o CD4+, particularmente CD8+ y respuestas de anticuerpo. Es decir, respuestas específicas de la proteína CS y/o el antígeno S (según sea apropiado).

15 Este tipo de respuesta inmunitaria equilibrada puede ser necesaria para proporcionar la denominada protección estéril contra infección por malaria.

Además, las respuestas de anticuerpo ante las combinaciones pueden aumentarse con respecto a las respuestas de anticuerpo ante esquemas de régimen de sólo proteína coadyuvada.

20 En una realización, la invención proporciona el uso de C7 como sensibilización o recuerdo en un tratamiento de sensibilización-recuerdo con:

- un vector adenovírico C7 que codifica el mismo o diferente antígeno de la malaria,
- otro vector vírico tal como un vector adenovírico humano tal como Ad5 o 25 Ad35 que codifica un antígeno de la malaria tal como una proteína CS

de *P. falciparum* o vector adenovirico de simio de un serotipo diferente (concretamente no C7), y/o

- un antígeno de la malaria tal como RTS,S y un coadyuvante, por ejemplo que comprende una saponina y/o 3D-MPL,

5 como componente complementario del tratamiento.

La invención proporciona también cualquiera de los aspectos descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de infección por malaria.

Cantidades

10 La cantidad de 3D-MPL usada es generalmente pequeña, pero dependiendo de la formulación de vacuna, puede estar en la región de 1-1.000 µg por dosis, por ejemplo de 1-500 µg por dosis, tal como en el intervalo de 1 a 100 µg por dosis, tal como de 50 ó 25 µg/dosis.

15 La cantidad de CpG u oligonucleótidos inmunoestimulantes en los coadyuvantes o vacunas de la presente invención es generalmente pequeña, pero dependiendo de la formulación de vacuna, puede estar en la región de 1-1.000 µg por dosis, por ejemplo, de 1-500 µg por dosis, tal como en el intervalo de 1 a 100 µg por dosis.

20 La cantidad de saponina para uso en los coadyuvantes de la presente invención puede estar en la región de 1-1.000 µg por dosis, por ejemplo de 1-500 µg por dosis, tal como de 1-250 µg por dosis, y particularmente en el intervalo de 1 a 100 µg por dosis, tal como de 50 ó 25 µg por dosis.

25 Cuando se administra proteína, la dosis puede ser, por ejemplo, de 1 a 500 µg, tal como de 10 a 100 µg, particularmente de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 µg por dosis.

Cuando se administran vectores adenovíricos, la dosis puede ser, por ejemplo, de 10^3 a 10^{16} upv, tal como de 10^6 a 10^{10} upv.

Cuando se emplea una combinación, entonces las cantidades empleadas para cada componente de la combinación pueden corresponder a la
5 dosis dada para ese componente solo.

La invención se extiende también a kits que comprenden los elementos empleados en combinaciones según la invención.

La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para preparar un vector adenovírico según la invención y a formulaciones que comprenden el
10 mismo.

La invención se refiere también a un procedimiento de producción de la proteína de SEC ID N° 1.

En el contexto de esta memoria descriptiva, comprender ha de interpretarse como incluir.

15 La invención se extiende a realizaciones que se corresponden con realizaciones descritas en la presente memoria que comprenden ciertos elementos, pero que consisten o consisten esencialmente en los elementos relevantes.

La discusión de la sección de antecedentes de esta memoria descriptiva
20 se proporciona con el fin de poner en contexto la invención. No ha de tomarse como una admisión sobre lo que es conocido en la técnica, y particularmente no es una admisión de lo que constituye el conocimiento general común.

Los ejemplos siguientes se muestran para ilustrar la metodología que puede emplearse en la invención.

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se preparó el gen sintético por la compañía Medigenomix. Se clonó el gen en el vector de clonación pCR2.1-TOPO-TA (Invitrogen, véase la Figura 1). Se digirió este vector con *NotI* y *BamHI* y se creó un plásmido lanzadera recombinate (-Ade2). Se muestra el mapa del plásmido lanzadera en la Figura 2.

Descripción del módulo de expresión y metodología para el rescate de virus

El módulo de expresión contiene el promotor temprano de citomegalovirus (CMV) y el primer exón, un intrón derivado del plásmido pCI (adquirido en Promega), ADN que codifica Ade2, y la señal de poliadenilación de globina de conejo. El módulo completo está flanqueado por sitios de reconocimiento de las enzimas de restricción I-CeuI y PI-SceI, respectivamente. Se escindieron los módulos de expresión del plásmido lanzadera usando I-CeuI y PI-SceI y se introdujeron en un clon molecular plasmídico de un genoma de SAdV-24 con E1 eliminado (concretamente C7) – pC7000 pkGFP como se ha descrito (Roy *et al.* Hum. Gene Ther. (2004) 5: 519-530), obteniéndose el plásmido mostrado en la Figura 3. Se linealizó el ADN del clon molecular plasmídico digiriendo con la enzima de restricción PacI y se transfectó en células HEK 293 para rescatar el adenovirus recombinate. Se propagaron los adenovirus, se amplificaron y se purificaron usando técnicas estándar.

Se muestran en la SEC ID N° 18 las secuencias del módulo de expresión de (Ade2) desde los sitios de reconocimiento de I-CeuI a PI-SceI.

25 Ejemplo 2

Inmunogenicidad de C7 de Ade1 y C7 de Ade2 en ratones C57Bl/6

Se inmunizaron ratones C57Bl/6 una vez por vía intramuscular con un intervalo de dosis (10^{10} , 10^9 , 10^8 partículas víricas) de C7 de adenovirus de chimpancé que expresa el constructo Ade1 o Ade2. Como controles positivos, 5 se inmunizaron algunos ratones con el adenovirus humano 5 (a la dosis de 10^9 y 10^8) que expresa el constructo Ade1 o Ade2. Como controles negativos, se inmunizaron algunos ratones con vectores víricos C7 vacíos y Ad5 vacíos.

Se recogió sangre periférica y se agrupó los días 14, 28, 34 y 49 después de la inmunización y se midieron las respuestas de células T CD4 y 10 CD8 específicas de Ag productoras de IL-2 y/o IFN-gamma mediante citometría de flujo, después de reestimulación durante una noche *in vitro* con conjuntos de péptidos de 15 unidades que cubren las secuencias de interés, concretamente, la región N-terminal (extremo N) o la región C-terminal (extremo C) de la proteína CS. Como controles negativos, se cultivaron también algunas células 15 durante una noche *in vitro* en medio de cultivo (no estimulado). Se calcularon las respuestas específicas de Ag restando la respuesta de citocina media producida por células no estimuladas de la respuesta de citocina media producida por las células estimuladas por péptido.

Los resultados indican que, en las condiciones experimentales descritas 20 anteriormente, ambos constructos inducían respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS (Figuras 4 a 15). Ha de observarse que las respuestas de células T CD8 específicas del extremo C se detectaban sólo en ratones inmunizados con adenovirus que portaban el inserto Ade2 (Figuras 4 y 8). En particular, estas respuestas de células T CD8 específicas de extremo C eran 25 similares en ratones inmunizados con 10^{10} upv de C7 de Ade2 o 10^9 upv de

Ad5 de Ade2 (Figura 8).

Además, se determinaron las respuestas de anticuerpo anti-CS mediante ELISA en sueros recogidos 48 días después de la inmunización. En particular, lo que se midió es la respuesta de Ig total contra el polipéptido R32LR (concretamente, que cubre la porción media de CSP de *P. falciparum*) (Mettens *et al.*, Vaccine 2008). Los resultados indican que una sola inmunización con C7 de Ade1 o C7 de Ade2 induce bajos niveles de respuesta de anticuerpo específica de R32LR. La intensidad de esta respuesta se correlaciona con el número de partículas víricas usadas para la inmunización (efecto del intervalo de dosis).

Ejemplo 3

Inmunogenicidad de C7 de Ade2 en ratones CB6F1

Se inmunizaron ratones CB6F1 una vez por vía intramuscular con un intervalo de dosis (10^{10} , 10^9 , 10^8 partículas víricas) de C7 de adenovirus de chimpancé que expresa el constructo Ade2 (5 conjuntos de ratones/grupo). Se recogió la sangre periférica y se agrupó los días 21, 28 y 35 después de la inmunización y se midieron las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo C de CS y extremo N de CS productoras de IL-2 y/o IFN-gamma mediante citometría de flujo, después de reestimulación *in vitro* durante una noche con conjuntos de péptidos de 15 unidades que cubren las secuencias de interés, concretamente, la región N-terminal (extremo N) o la región C-terminal (extremo C) de la proteína CS. Como controles negativos, se cultivaron también algunas células durante una noche *in vitro* en medio de cultivo (no estimulado). Se calcularon las respuestas específicas de Ag restando la respuesta de citocina media producida por células no estimuladas de la

respuesta de citocina media producida por células estimuladas por péptido.

Los resultados indican que, en esta cepa de ratón, una sola inmunización con 10^9 upv o 10^{10} upv de C7 de Ade2 induce respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo C y extremo N (Figuras 17 a 20).

- 5 En particular, la intensidad de la respuesta media observada es igual, si no mayor, cuando se usa la dosis de 10^9 upv. Las respuestas de células T CD8 específicas de CS son principalmente específicas de extremo N, mientras que las respuestas de células T CD4 específicas de CS se dirigen igualmente a la región N-terminal y C-terminal de la proteína CS.

- 10 Se determinó también el perfil de citocina de la respuesta de células T CD4 y CD8 específica de CS, y era similar a lo largo de todos los puntos temporales ensayados. El perfil exhibido el día 28 después de la inmunización se muestra en las Figuras 21 a 24, y es representativo de los otros puntos temporales ensayados. Brevemente, las respuestas de células T CD8
- 15 específicas de CS están compuestas mayoritariamente por células T CD8 productoras de IFN γ sólo (Figuras 21 y 22). Las respuestas de células T CD4 específicas de CS están también compuestas por células T CD4 productoras de IFN γ , pero también y en una menor medida por células T CD4 productoras de IL2 sólo o ambas IL2 e IFN γ (Figuras 23 y 24).

20 Ejemplo 4

Inmunogenicidad de C7 de Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1

Se ha ensayado la inmunogenicidad de C7 de adenovirus de chimpancé que expresa el constructo Ade2 en sensibilización/recuerdo o coformulación

- 25 (combo) con RTS,S/AS01B en ratones CB6F1 (4 conjuntos de ratones/grupo).

El AS01B es un sistema coadyuvante que contiene 3D-MPL y QS21 formulados con liposomas. Se inmunizaron por vía intramuscular ratones los días 0, 14 y 28 del modo siguiente:

	D0	D14	D28
Grupo 1	A	P	P
Grupo 2	P	P	A
Grupo 3	P	P	P
Grupo 4	C	C	C

en los que

- 5
- A = 10⁹ upv de C7 de Ade2
P = 5 µg de RTS,S/5 µl de AS01B
C = 10¹⁰ upv de C7 de Ade2 + 5 µg de RTS,S/50TI AS01B

- 10
- Se recogió sangre periférica y se agrupó los días 21 (7d pII), 35 (7d pIII), 49 (21d pIII), 63 (35d pIII), 77 (49d pIII) después de la inmunización, y se midieron las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo C de CS, extremo N de CS y HBs productoras de IL-2 y/o IFN-gamma mediante citometría de flujo, después de reestimulación *in vitro* durante una noche con conjuntos de péptidos de 15 unidades que cubren las secuencias de interés (extremo N de CS, extremo C de CS o HBs). Como controles negativos, se cultivaron también algunas células durante una noche *in vitro* en medio de cultivo (no estimulado). Se calcularon las respuestas específicas de Ag restando la respuesta de citocina media producida por células no estimuladas de la respuesta de citocina media producida por células estimuladas por péptido.

- 20
- Los resultados indican que:

- APP, PPA y CCC inducen todas respuestas de células T CD8 específicas de extremo N. En el punto temporal 7d pII, se observan respuestas de células T CD8 específicas de extremo N en el grupo CCC, seguido del grupo APP. En los puntos temporales posteriores ensayados (21d pIII, 35d pIII y 49d pIII), estas respuestas son de intensidad similar en los grupos APP, PPA y CCC y permanecen así (Figura 25).
- APP, PPA y CCC inducen respuestas de células T CD8 específicas del extremo C que siguen persistiendo 49 días después de la 3ª inmunización (Figura 26).
- Las respuestas de células T CD4 específicas del extremo N se detectan principalmente en ratones inmunizados con APP o CCC, con mayores intensidades de dichas respuestas en el grupo APP (Figura 27).
- Todos los grupos exhiben respuestas de células T CD4 específicas de extremo C. Sin embargo, APP y CCC inducen altos niveles similares de respuestas de células T CD4 específicas de extremo C y éstas son aproximadamente 2 a 3 veces mayores que las inducidas por PPA y PPP en todos los puntos temporales ensayados (Figura 28).
- Las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de HBs son mayores en los animales inmunizados con PPP que con APP, PPA o CCC (Figuras 29 y 30).
- El régimen de tratamiento con CCC es el único que está asociado a la inducción simultánea de respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de HBs.

Se determinaron también los perfiles de citocina de las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS y HBs, y eran similares a lo largo de

los puntos temporales ensayados. Aquellas del punto temporal 21d pIII se muestran a continuación como representativas de todos los puntos temporales ensayados (Figuras 31 a 36). Brevemente, las respuestas de células T CD8 específicas de Ag están compuestas mayoritariamente por células T CD8 productoras de IFN γ (Figuras 31 a 33). En contraposición, las respuestas de células T CD4 específicas de Ag están compuestas por una mezcla de células T CD4 productoras de IFN γ , IFN γ e IL-2 y en menor medida células T CD4 productoras de IL-2 (Figuras 34 a 36).

Además, se determinaron las respuestas de anticuerpo específicas de Ag mediante ELISA en sueros recogidos 14 y 42 días después de la 3ª inmunización. En particular, se midieron las respuestas de Ig totales contra el polipéptido R32LR (concretamente, que cubre la porción media de CSP de *P. falciparum*) y contra HBs (Mettens *et al.*, Vaccine 2008). Todos los regímenes de inmunización desencadenaron respuestas de anticuerpo específicas de R32LR y HBs que persistían hasta el último punto temporal ensayado, concretamente, 42 días después de la 3ª inmunización (Figuras 37 y 38).

Ejemplo 5

Inmunogenicidad de la coformulación de C7 de Ade2 + RTS,S/AS01B en ratones CB6F1

En este experimento, se compararon la inmunogenicidad de C7 de Ade2 de adenovirus de chimpancé coformulado (combo) con RTS,S/AS01B. En particular, se comparó la respuesta inmunitaria desencadenada por 1, 2 ó 3 inyecciones del combo en ratones CB6F1 (4 conjuntos de ratón/grupo). Además, se evaluaron diferentes intervalos entre las dos inyecciones del combo (concretamente, 14 y 21 días). Finalmente, un grupo de ratones

inmunizados con A-P-P sirvió como control en el experimento. El diseño experimental puede resumirse del modo siguiente:

		d0	d7	d14	d28
Grupo 1	C				C
Grupo 2	C-C (intervalo de 14 días)			C	C
Grupo 3	C-C (intervalo de 21 días)		C		C
Grupo 4	C-C-C	C		C	C
Grupo 5	A-P-P	A		P	P

en los que

A = 10^9 upv de C7 de Ade2

5 P = 5 µg de RTS,S/50 µl de AS01B

C = 10^9 upv de C7 de Ade2 + 5 µg de RTS,S/50 µl de AS01B

Se recogió sangre periférica y se agrupó los días 35, 42, 49, 63 y 98 y se midieron las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo C de CS, extremo N de CS y HBs productoras de IL-2 y/o IFN-gamma mediante

- 10 citometría de flujo, después de reestimulación *in vitro* durante una noche con grupos de péptidos de 15 unidades que cubren las secuencias de interés, concretamente, la región N-terminal (extremo N), la región C-terminal (extremo C) de la proteína CS o HBs. Como controles negativos, se cultivaron también algunas células *in vitro* durante una noche en medio de cultivo (no estimulado).
- 15 Se calcularon las respuestas específicas de Ag restando la respuesta de citocina media producida por células no estimuladas de la respuesta de citocina media producida por células estimuladas por péptido.

Los resultados indican que, en estas condiciones experimentales, se requerían dos inmunizaciones del combo para inducir simultáneamente

respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo C de CS, extremo N de CS y HBs. El intervalo entre las dos inmunizaciones del combo no parecía afectar significativamente los niveles detectados de respuestas de células T específicas de Ag. Había una tendencia a mayores respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de HBs en ratones inmunizados 3 veces con el combo. Se muestra la cinética de las respuestas de células T específicas de Ag en las Figuras 39 a 44.

Se determinaron también los perfiles de citocina de las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS y HBs, y eran similares a lo largo de los puntos temporales ensayados. Aquellas del día 42 del estudio se muestran a continuación como representativas de todos los puntos temporales ensayados (Figuras 42 a 47). Brevemente, las respuestas de células T CD8 específicas de Ag están compuestas mayoritariamente por células T CD8 productoras de IFN γ (Figuras 45 a 47). En contraposición, las respuestas de células T CD4 específicas de Ag están compuestas por una mezcla de células T CD4 productoras de IFN γ , IFN γ y IL-2 y en menor medida de células T CD4 productoras de IL-2 (Figuras 48 a 50).

Además, se determinaron las respuestas de anticuerpo específicas de Ag mediante ELISA en sueros recogidos los días 56 y 99 del estudio. En particular, se midieron las respuestas de Ig totales contra el polipéptido R32LR (concretamente, que cubre la porción media de CSP de *P. falciparum*) y contra HBs (Mettens *et al.*, Vaccine 2008). Todos los regímenes de inmunización desencadenaron respuestas de anticuerpo específicas de R32LR y HBs: dentro de cada grupo, estas respuestas eran de intensidad similar en ambos puntos temporales ensayados. Además, cuando se compararon los grupos

inmunizados con el combo, había una tendencia a mayores respuestas en grupos inmunizados con 3 dosis del combo (Figuras 51 y 52).

Ejemplo 6

Evaluación de la necesidad de cada componente del combo, concretamente C7 de Ade2, RTS,S y AS01B, para desencadenar tanto respuestas de células T de CS y HBs como de Ab simultáneamente en ratones CB6F1.

En este experimento, se evaluó la necesidad de cada componente del combo (concretamente, C7 de Ade2, RTS,S y AS01B) para desencadenar respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS y HBs simultáneamente. En este experimento, se inmunizaron ratones CB6F1 (6 conjuntos de ratones/grupo) dos veces por vía intramuscular (los días 0 y 14) con el combo o componentes del mismo como se muestra a continuación:

	d0	d14
Grupo 1	C	C
Grupo 2	P	P
Grupo 3	RTS,S/tampón	RTS,S/tampón
Grupo 4	RTS,S/A/tampón	RTS,S/A/tampón
Grupo 5	A	A
Grupo 6	A/AS01B	A/AS01B
Grupo 7	RTS,S/C7 vacío/AS01B	RTS,S/C7 vacío/AS01B
Grupo 8	RTS,S/C7 vacío/tampón	RTS,S/C7 vacío/tampón

en los que:

15 A = 10^9 upv de C7 de Ade2

P = 5 µg de RTS,S/50 µl de AS01B

C = 10^9 upv de C7 de Ade2 + 5 μ g de RTS,S/50 μ l de AS01B

C7 vacío = 10^9 upv de vector C7 vacío (sin inserto)

RTS,S = 5 μ g de RTS,S

AS01B = sistema coadyuvante 1B propiedad de GSK

5 tampón = tampón AS01B (sin inmunoestimulante)

Se recogió sangre periférica y se agrupó los días 14, 28, 70, 91 y 112 y se midieron las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo C de CS, extremo N de CS y HBs productoras de IL-2 y/o IFN-gamma mediante citometría de flujo, después de reestimulación *in vitro* durante una noche con
10 conjuntos de péptidos de 15 unidades que cubren las secuencias de interés, concretamente, la región N-terminal (extremo N), la región C-terminal (extremo C) de la proteína CS o HBs. Como controles negativos, se cultivaron también algunas células *in vitro* durante una noche en medio de cultivo (no estimulado). Se calcularon las respuestas específicas de Ag restando la respuesta de
15 citocina media producida por células no estimuladas de la respuesta de citocina media producida por células estimuladas por péptido.

Además, se determinaron las respuestas de anticuerpo específicas de Ag mediante ELISA en sueros recogidos los días 42 y 84 del estudio. En particular, se midieron las respuestas de Ig totales contra el polipéptido R32LR
20 (concretamente, que cubre la porción media de CSP de *P. falciparum*) y contra HBs (Mettens *et al.*, Vaccine 2008).

Los resultados indican que es necesario cada componente del combo para desencadenar simultáneamente respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS (extremo N y extremo C) (Figuras 53 a 58), así como
25 respuestas de anticuerpo R32LR y HBs (Figuras 65 y 66).

Se determinaron también los perfiles de citocina media de las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS y HBs en cada punto temporal del estudio, y se muestran éstas en las Figuras 59 a 64. Brevemente, las respuestas de células T CD8 específicas de Ag están compuestas mayoritariamente por células T CD8 productoras de IFN γ (Figuras 59 a 61). En contraposición, las respuestas de células T CD4 específicas de Ag están compuestas por una mezcla de células T CD4 productoras de IFN γ , IFN γ e IL-2 y en menor medida células T CD4 productoras de IL-2 (Figuras 62 a 64).

Ejemplo 7

10 **Inmunogenicidad de un C7 de Ade2 sintético en ratones CB6F1**

Se puso a disposición un C7 sintético de adenovirus de chimpancé que expresaba el constructo Ade2 y se comparó su inmunogenicidad en ratones con la del C7 de Ade2 original. En este experimento, se inmunizaron ratones CB6F1 (6 conjuntos de ratones/grupo) con 10^9 upv del C7 de Ade2 original o su contrapartida sintética.

Se recogió la sangre periférica, y se agrupó los días 21, 28 y 35 después de la inmunización, y se midieron las respuestas de células T CD4 y CD8 de extremo C de CS y extremo N de CS productoras de IL-2 y/o IFN- γ mediante citometría de flujo, después de reestimulación *in vitro* durante una noche con conjuntos de péptidos de 15 unidades que cubrían las secuencias de interés, concretamente, la región N-terminal (extremo N), la región C-terminal (extremo C) de la proteína CS. Como controles negativos, se cultivaron también algunas células *in vitro* durante una noche en medio de cultivo (no estimulado). Se calcularon las respuestas específicas de Ag restando la respuesta de citosina media producida por células no estimuladas

de la respuesta de citocina media producida por células no estimuladas de la respuesta de citosina media producida por células estimuladas por péptido.

Los resultados indican que ambos C7 de adenovirus desencadenaban niveles similares de respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de extremo N y extremo C. En particular, e independientemente del vector usado (original o sintético), las respuestas de células T CD8 específicas de Ag eran principalmente específicas de extremo N (Figuras 67 y 68). Las respuestas de células T CD4 específicas de extremo N y extremo C eran de intensidad similar independientemente del vector vírico usado (Figuras 69 y 70).

Se determinaron también los perfiles de citocina de las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de CS y se muestran en las Figuras 71 a 74. Brevemente, las respuestas de células T CD8 específicas de Ag estaban compuestas mayoritariamente por células T CD8 productoras de IFNg (Figuras 71 y 72). En contraposición, las respuestas de células T CD4 específicas de Ag estaban compuestas por una mezcla de células T CD4 productoras de IFNg, IFNg e IL-2 y en menor medida células T CD4 productoras de IL-2 (Figuras 73 a 74).

SEC ID Nº 1

Secuencia de aminoácidos

MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNE	50
LEMNYYGKQENWYSLKKNSRSLGENDDGNNNNGDNGREGKDEDKRDGNNE	100
DNEKLRLKPKHKKLKQPADGNFDPNANPNVDPNANPNVDPNANPNVDPNAN	150
PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN	200
ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN	250
PNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQGNQGHNMPNDPNRNVDENANANSVKN	300
NNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTGNGIQVRIKPGSANKPK	350
DELDYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSAIGL	382

SEC ID Nº 2

5 Secuencia nucleotídica

ATGATGAGAAACTTGCCATCCTCAGCGTCAGCTCTTTCCTGTTCTGTGGA	50
GGCCCTCTTCCAGGAGTATCAGTGCTACGGAAGCAGCAGCAATACAAGGG	100
TCCTGAACGAGCTCAACTATGACAACGCTGGAACGAACCTGTATAACGAG	150
CTGGAGATGAACTACTATGGCAAGCAGGAGAACTGGTATAGCCTGAAGAA	200
GAACAGCCGGTCCCTGGGCGAGAACGACGACGGCAACAACAACAACGGCG	250
ACAACGGCAGGGAGGGCAAAGATGAGGACAAGAGGGACGGGAACAACGAG	300
GATAACGAGAAGCTGCGGAAGCCCAAGCACAAGAACTCAAGCAGCCCGC	350
CGACGGGAACCCGGACCCCAATGCAAATCCCAACGTCGACCCAAACGCAA	400
ACCCTAACGTGGACCCCAACGCCAATCCCAACGTCGATCCTAATGCCAAT	450
CCAAATGCCAACCCTAACGCAAATCCTAATGCAAACCCCAACGCCAATCC	500
TAACGCCAACCCTAATGCCAACCCTAATGCTAACCCTAACGCTAACCCTA	550
ATGCAAATCCCAATGCTAACCCTAACGCTGACCCCTAACGCTAACCCTAAC	600
GCAAACCCTAACGCCAATCCTAACGCAAACCCCAATGCAAACCCTAACGC	650
AAATCCCAACGCTAACCCTAACGCAAACCCCAACGCCAACCCTAATGCCA	700
ACCCCAATGCTAACCCTAACGCCAATCCAAACGCAAATCCAAACGCCAAC	750
CCAAATGCAAACCCCAACGCTAATCCCAACGCCAACCCTAACGCCAATCC	800
TAACAAGAACAATCAGGGCAACGGGCAGGGCCATAACATGCCGAACGACC	850
CTAATCGGAATGTGGACGAGAACGCCAACGCCAACAGCGCGGTGAAGAAC	900
AACAACAACGAGGAGCCCTCCGACAAGCACATCAAGGAATACCTGAACAA	950
GATCCAGAACAGTCTGAGCACCGAGTGGTCCCCCTGCTCCGTGACCTGCG	1000
GCAACGGCATCCAGGTGAGGATCAAGCCCGGCTCCGCCAACAAGCCCAAG	1050
GACGAGCTGGACTACGCCAACGACATCGAGAAGAAGATCTGCAAGATGGA	1100
GAAATGCAGCTCTGTGTTCAACGTCGTGAACTCCGCCATCGGCCTGTGA	1149

SEC ID N° 3

MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNE	50
LEMNYYGKQENWYSLKKNSRSLGENDDGNNNNGDNGREGKDEDKRDGNNE	100
DNEKLRKPKHKKLKQPADGNPDFNANPNVDFNANPNVDFNANPNVDFNAN	150
PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN	200
ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN	250
PNANPNANPNANKNNQGNQGHNMPNDPNRNVDENANANSVKNNNNEEP	300
SDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDELDTYA	350
NDIEKKICKMEKCSSVFNVVNS	372

SEC ID N° 4

Atgatgaggaaactggccatcctgagcgtgagcagcttctctgttcgtgga	50
Ggccctgttttcaggagtaccagtgtacggcagcagcagcaacacccggg	100
Tgctgaacgagctgaactacgacaacgccggcaccaacctgtacaacgag	150
Ctggagatgaactactacggcaagcaggagaactggtacagcctgaagaa	200
Gaacagccggtctctctgggcgagaacgacgacggcaacaacaacaacggcg	250
Acaacggccgggaggggcaaggacgaggacaagcgggacggcaacaacgag	300
Gacaacgagaagctgcggaagcccaagcacagaacttaagcagcccg	350
Cgacggcaaccccgaccccaacgcccaaccccaacgtggaccccaacgcc	400
Atcctaatagtcgaccccaatgccaatccgaacgttgatcccaatgcgaat	450
Cctaacgctaaccccaatgccaaacccaaatgccaatccaaatgcaaatec	500
Caacgccaatccaaacgcaaaccctaataatgctaataccaaacgctaatec	550
Atgccaatcccaatgctaacccaaacgtcgatcctaacgcaaateccgaac	600
Gctaaccccaacgcaaatecccaacgctaacccgaacgcaaaccctaacgc	650
Caateccgaatgccaaacccaaacgccaaacccgaacgctaateccgaatgcta	700
Acccgaatgctaatecctaacgcaaaccctaatgcaaaccctaatgcaaac	750
Ccgaacgccaatcccaacgccaatcctaataatgccaaacaagaacaatcaggg	800
Caacggccagggccacaacatgcccaacgaccccaacgggaacgtggacg	850
Agaacgccaaacgccaaacagcgccgtgaagaacaacaacaacgaggagccc	900
Agcgacaagcacatcaaggagtacctgaacaagatccagaacagcctgag	950
Caccgagtggagccctgcagcgtgacctgcggcaacggcattcaggtgc	1000
Ggatcaagcccggcagcgccaacaagcccaaggacgagctggactacgcc	1050
Aatgacatcgagaagaagatctgcaagatggagaagtgcagcagcgtgtt	1100
Caacgtggtgaactcctga	1119

SEC ID N° 5

Adeno 7 de chimpancé (SEC ID N° 17 del documento WO 03/046124)

Ala	Pro	Lys	Gly	Ala	Pro	Asn	Thr	Cys	Gln	Trp	Thr	Tyr	Lys	Ala	Gly
1			5						10					15	
Asp	Thr	Asp	Thr	Glu	Lys	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Gly	Asn	Ala	Pro	Val	Gln
		20					25						30		
Gly	Ile	Ser	Ile	Thr	Lys	Asp	Gly	Ile	Gln	Leu	Gly	Thr	Asp	Ser	Asp
	35					40						45			
Gly	Gln	Ala	Ile	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Tyr	Gln	Pro	Glu	Pro	Gln	Val
	50					55					60				
Gly	Asp	Ala	Glu	Trp	His	Asp	Ile	Thr	Gly	Thr	Asp	Glu	Lys	Tyr	Gly
65					70					75					80
Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Pro	Asp	Thr	Lys	Met	Lys	Pro	Cys	Tyr	Gly	Ser
			85						90					95	
Phe	Ala	Lys	Pro	Thr	Asn	Lys	Glu	Gly	Gly	Gln	Ala	Asn	Val	Lys	Thr
			100					105					110		
Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Lys	Glu	Tyr	Asp	Ile	Asp	Met	Ala	Phe	Phe	Asp
		115					120					125			
Asn	Arg	Ser	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Leu	Ala	Pro	Glu	Ile	Val	Leu	Tyr
	130					135					140				
Thr	Glu	Asn	Val	Asp	Leu	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	His	Ile	Val	Tyr	Lys
145					150					155					160
Ala	Gly	Thr	Asp	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ile	Asn	Leu	Gly	Gln	Gln	Ser
			165						170					175	
Met	Pro	Asn	Arg	Pro	Asn	Tyr	Ile	Gly	Phe	Arg	Asp	Asn	Phe	Ile	Gly
		180						185					190		
Leu	Met	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Thr	Gly	Asn	Met	Gly	Val	Leu	Ala	Gly	Gln
	195						200					205			
Ala	Ser	Gln	Leu	Asn	Ala	Val	Val	Asp	Leu	Gln	Asp	Arg	Asn	Thr	Glu
	210				215						220				
Leu	Ser	Tyr	Gln	Leu	Leu	Leu	Asp	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Thr	Arg	Tyr
225					230					235					240
Phe	Ser	Met	Trp	Asn	Gln	Ala	Val	Asp	Ser	Tyr	Asp	Pro	Asp	Val	Arg
			245						250					255	
Ile	Ile	Glu	Asn	His	Gly	Val	Glu	Asp	Glu	Leu	Pro	Asn	Tyr	Cys	Phe
		260						265					270		
Pro	Leu	Asp	Ala	Val	Gly	Arg	Thr	Asp	Thr	Tyr	Gln	Gly	Ile	Lys	Ala
	275						280					285			
Asn	Gly	Asp	Asn	Gln	Thr	Thr	Trp	Thr	Lys	Asp	Asp	Thr	Val	Asn	Asp
	290					295					300				
Ala	Asn	Glu	Leu	Gly	Lys	Gly	Asn	Pro	Phe						
305						310									

SEC ID N° 6

Adeno 7 de chimpancé (SEC ID N° 20 del documento WO 03/046124)

Thr Leu Trp Thr Thr Ala Asp Pro Ser Pro Asn Cys Lys Ile Tyr Ser
1 5 10 15
Glu Lys Asp Ala Lys Leu Thr Leu Cys Leu Thr Lys Cys Gly Ser Gln
20 25 30
Ile Leu Gly Thr Val Thr Val Leu Ala Val Asn Asn Gly Ser Leu Asn
35 40 45
Pro Ile Thr Asn Thr Val Ser Thr Ala Leu Val Ser Leu Lys Phe Asp
50 55 60
Ala Ser Gly Val Leu Leu Ser Ser Ser Thr Leu Asp Lys Glu Tyr Trp
65 70 75 80
Asn Phe Arg Lys Gly Asp Val Thr Pro Ala Glu Pro Tyr Thr Asn Ala
85 90 95
Ile Gly Phe Met Pro Asn Ile Lys Ala Tyr Pro Lys Asn Thr Ser Ala
100 105 110
Ala Ser Lys Ser His Ile Val Ser Gln Val Tyr Leu Asn Gly Asp Glu
115 120 125
Ala Lys Pro Leu Met Leu Ile Thr Phe Asn Glu Thr Glu Asp Ala
130 135 140
Thr Cys Thr Tyr Ser Ile Thr Phe Gln Trp Lys Trp Asp Ser Thr Lys
145 150 155 160
Tyr Thr Gly Glu Thr Leu Ala Thr Ser Ser Phe Thr Phe Ser Tyr Ile
165 170 175
Ala Gln Glu

NNGDNGREGKDEDKRDGNN [SEC ID N° 7]

5 AIGL [SEC ID N° 8]

PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNVDPN
ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN
PNANPNANPNANPNANPNANPN

[SEC ID N° 9]

NANP NVDP NANP NVDP NANP NVDP NANP NANP NANP NANP
NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NVDP NANP NANP
NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP NANP
NANP NANP NANP NANP NANP NANP

[SEC ID N° 10]

10 TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT (CpG 1826) [SEC ID N° 11]

TCT CCC AGC GTG CGC CAT (CpG 1758) [SEC ID N° 12]

ACC GAT GAC GTC GCC GGT GAC GGC ACC ACG [SEC ID N° 13]

TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT (CpG 2006) [SEC ID N° 14]

TCC ATG ACG TTC CTG ATG CT (CpG 1668) [SEC ID N° 15]

68

TCG ACG TTT TCG GCG CGC GCC G (CpG 5456), [SEC ID N° 16]

SEC ID N° 17

Secuencia de un módulo de expresión de una proteína de SEC ID N° 3. La región que codifica la proteína está subrayada.

TAAC TATAACGGTCCTAAGGTAGCGAAAGCTCAGATCGGCTGACCGCCCAACGACCC
CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT
CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCA
AGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCG
CTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTTCTACTTGGCAGTACATCTA
CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTATGCGGTTTTTGGCAGTACACCAATGGGCG
TGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCTAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGG
GAGTTTGTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTGCTAATAACCCCGC
CCCGTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGC
TCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCA
TAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCG
GATTCCCCGTGCCAAGAGTGGCGCCAGCTTTATTGCGGTAGTTTTATCACAGTTAAAT
TGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAAGTTG
GTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCA
ATAGAAACTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTTCTGATAGGCACCTAT
TGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAA
TTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTGGCCGCACCATGATGAGGAAACTGGCCATCCTGAG
CGTGAGCAGCTTCCTGTTTCGTGGAGGCCCTGTTTCAGGAGTACCAAGTGTACGGCAG
CAGCAGCAACACCCGGGTGCTGAACGAGCTGAACTACGACAACGCCGGCACCAACCT
GTACAACGAGCTGGAGATGAACTACTACGGCAAGCAGGAGAAGTGGTACAGCCTGAA
GAAGAACAGCCGGTCTCTGGGCGAGAACGACGACGGCAACAACAACAACGGCGACAA
CGGCCGGGAGGGCAAGGACGAGGACAAGCGGGACGGCAACAACGAGGACAACGAGAA
GCTGCGGAAGCCCAAGCACAAGAACTTAAGCAGCCCGCCGACGGCAACCCCGACCC
CAACGCCAACCCCAACGTGGACCCCAACGCCAATCCTAATGTGACCCCAATGCCAA
TCCGAACGTTGATCCCAATGCGAATCCTAACGCTAACCCCAATGCCAACCCCAATGC
CAATCCAAATGCAAATCCCAACGCCAATCCAAACGCAAACCCCTAATGCTAATCCAAA
CGCTAATCCTAATGCCAATCCCAATGCTAACCCAAACGTCGATCCTAACGCAAATCC
GAACGCTAACCCCAACGCAAATCCCAACGCTAACCCGAACGCAAACCCCTAACGCCAA
TCCGAATGCCAACCCCAACGCCAACCCGAACGCTAATCCGAATGCTAACCCGAATGC
TAATCCTAACGCAAACCCCAATGCAAACCCCAATGCAAACCCGAACGCCAATCCCAA

CGCCAATCCTAATGCCAACAAGAACAATCAGGGCAACGGCCAGGGCCACAACATGCC
CAACGACCCCAACCGGAACGTGGACGAGAACGCCAACGCCAACAGCGCCGTGAAGAA
CAACAACAACGAGGAGCCCAGCGACAAGCACATCAAGGAGTACCTGAACAAGATCCA
GAACAGCCTGAGCACCGAGTGGAGCCCCTGCAGCGTGACCTGCCGCAACGGCATTCA
GGTGCGGATCAAGCCCGGCAGCGCCAACAAGCCCAAGGACGAGCTGGACTACGCCAA
TGACATCGAGAAGAAGATCTGCAAGATGGAGAAGTGCAGCAGCGTGTTC AACGTGGT
GAACTCCTGAGGATCCGATCTTTTTCCCTCTGCCAAAAATTATGGGGACATCATGAA
GCCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGT
GTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGCGATCTGAATTCATCTATGTCGGG
TGCGGAGAAAGAGGTAATGAAATGGCA

SEC ID Nº 18

Secuencia del módulo de expresión Ade2 a continuación. La región que codifica la proteína está subrayada

TAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAAAGCTCAGATCGGCTGACCGCCCAACGACCC
CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT
CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCA
AGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGC
CTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCTTACTTGGCAGTACATCTA
CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACACCAATGGGCG
TGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCTAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGG
GAGTTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGC
CCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGC
TCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCA
TAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCG
GATTCCCCGTGCCAAGAGTGCGGCCAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAAT
TGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAAGTTG
GTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCA
ATAGAAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTTCTGATAGGCACCTAT
TGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCAGTTCAA
TTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTGGCCGCACCATGATGAGAAAACCTGCCATCCTCAG
CGTCAGCTCTTTCTGTTTCGTGGAGGCCCTCTTCCAGGAGTATCAGTGCTACGGAAG
CAGCAGCAATACAAGGGTCCTGAACGAGCTCAACTATGACAACGCTGGAACGAACCT
GTATAACGAGCTGGAGATGAACTACTATGGCAAGCAGGAGAAGTGGTATAGCCTGAA
GAAGAACAGCCGGTCCCTGGGCGAGAACGACGACGGCAACAACAACGCGGACAA
CGGCAGGGAGGGCAAAGATGAGGACAAGAGGGACGGGAACAACGAGGATAACGAGAA
GCTGCGGAAGCCCAAGCACAAGAACTCAAGCAGCCCGCCGACGGGAACCCGACCC
CAATGCAAATCCCAACGTCGACCCAAACGCAAACCCCTAACGTGGACCCCAACGCCAA
TCCCAACGTCGATCCTAATGCCAATCCAAATGCCAACCCTAACGCAAATCCTAATGC
AAACCCCAACGCCAATCCTAACGCCAACCCTAATGCCAACCCTAACGCTAACCCCA
CGCTAACCCAAATGCAAATCCCAATGCTAACCCAAACGTGGACCCCTAACGCTAACCC
CAACGCAAACCCCTAACGCCAATCCTAACGCAAACCCCTAATGCAAACCCCAACGCAA
TCCCAACGCTAACCCCTAACGCAAACCCCTAACGCCAACCCTAATGCCAACCCTAATGC
TAACCCCAACGCCAATCCAAACGCAAATCCAAACGCCAACCCTAATGCAAACCCCA
CGCTAATCCCAACGCCAACCCTAACGCCAATCCTAACCAAGAACAATCAGGGCAACGG
GCAGGGCCATAACATGCCGAACGACCCTAACCGGAATGTGGACGAGAACGCCAACGC
CAACAGCGCCGTGAAGAACAACAACGAGGAGCCCTCCGACAAGCACATCAAGGA
ATACCTGAACAAGATCCAGAACAGTCTGAGCACCGAGTGGTCCCCCTGCTCCGTGAC
CTGCGGCAACGGCATCCAGGTGAGGATCAAGCCCGGCTCCGCCAACAGCCCAAGGA

CGAGCTGGACTACGCCAACGACATCGAGAAGAAGATCTGCAAGATGGAGAAATGCAG
CTCTGTGTTCAACGTCGTGAACTCCGCCATCGGCCTGTGAGGATCCGATCTTTTCC
CTCTGCCAAAAATTATGGGGACATCATGAAGCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTA
ATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTGTGTCTCTCACT
CGGAAGCGATCTGAATTCATCTATGTCGGSTGCGGAGAAAGAGSTAATGAAATGGCA
T

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un vector adenovírico de simio deficiente de replicación C7 que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma.
2. Un vector vírico según la reivindicación 1, en el que la proteína
10 codificada comprende la secuencia de SEC ID N° 7.
3. Un vector vírico según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la proteína codificada comprende la secuencia de SEC ID N° 8.
- 15 4. Un vector vírico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la proteína codificada tiene la secuencia de SEC ID N° 1.
5. Un vector vírico según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que la proteína codificada tiene la secuencia de SEC ID N° 3.
20
6. Una composición que comprende un vector vírico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un excipiente.
7. Una composición de vacuna para el tratamiento o la profilaxis de
25 la malaria, que comprende un vector vírico como se define en una cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 5 y un coadyuvante.

8. Una vacuna como se define en la reivindicación 7, que comprende adicionalmente una proteína.

5

9. Una vacuna como se define en la reivindicación 8, en la que la proteína es RTS,S.

10. Una composición de vacuna que comprende (1) un vector
10 adenovírico de simio deficiente de replicación C7 que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma, (2) un antígeno de la malaria y (3) un coadyuvante.

11. Un kit que comprende (1) un vector adenovírico de simio
15 deficiente de replicación C7 que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* o un fragmento de la misma, (2) un antígeno de la malaria, y (3) un coadyuvante.

12. Una vacuna o kit según la reivindicación 10 o la reivindicación 11,
20 en los que la proteína codificada por el vector adenovírico C7 tiene la secuencia de SEC ID N° 1.

13. Una vacuna o kit según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en los que el antígeno de la malaria es RTS,S.

25

14. Una vacuna o kit según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en los que el coadyuvante comprende 3D-MPL.

5 15. Una vacuna o kit según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en los que el coadyuvante comprende una saponina.

16. Una vacuna o kit según la reivindicación 15, en los que la saponina es QS21.

10 17. Una vacuna o kit según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en los que el coadyuvante comprende 3D-MPL y QS21.

15 18. Una vacuna o kit como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en los que la formulación se proporciona en forma de una emulsión de aceite en agua.

19. Una vacuna como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 ó 12 a 17, siendo la vacuna una formulación liposómica.

20 20. Una composición de vacuna según la reivindicación 10, que comprende (1) un vector adenovírico de simio deficiente de replicación C7 que codifica una proteína que comprende la proteína CS de *P. falciparum* que tiene la secuencia de SEC ID N° 1, (2) el antígeno de la malaria RTS,S, y (3) un coadyuvante que comprende 3D-MPL y QS21.

25

21. Un procedimiento para la preparación de un vector vírico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de:

- a. propagar el vector en una línea celular adecuada, y
- 5 b. recuperar el vector.

22. Un procedimiento para la preparación de una composición de la reivindicación 6 o una vacuna como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 ó 12 a 20, que comprende la etapa de mezclar el vector
10 vírico de las reivindicaciones 1 a 5 con al menos un excipiente/vehículo.

23. Un vector vírico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

15 24. Un vector vírico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para sensibilizar o recordar en un régimen de sensibilización-recuerdo para el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

20 25. Uso de un vector vírico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

26. Un procedimiento de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de:

- 25 a. un vector vírico como se define en una cualquiera de las

FIGURA 1

pCR2.1-ADE2

Nombre del gen: ADE2

Tamaño del gen: 1166 pb

5 Esqueleto del vector: pCR2.1

Cantidad= ~ 50 µg (líoofilizado)

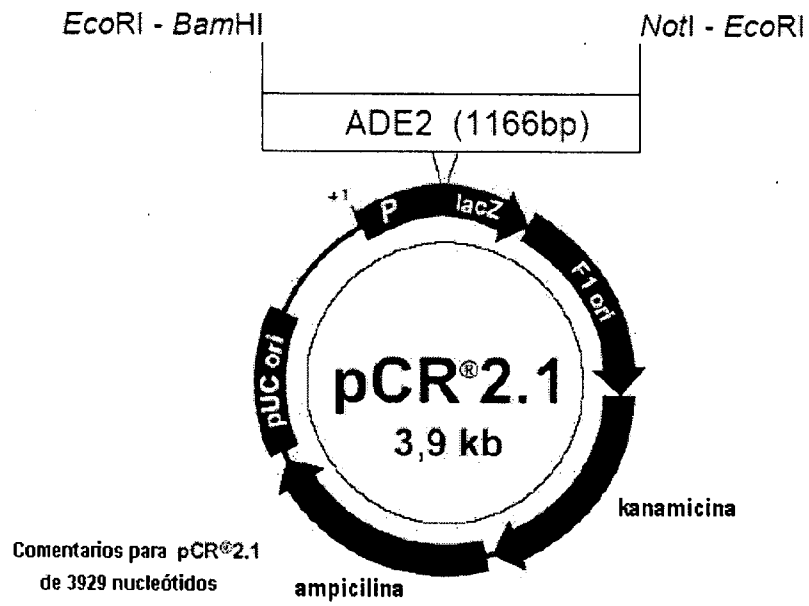


FIGURA 2

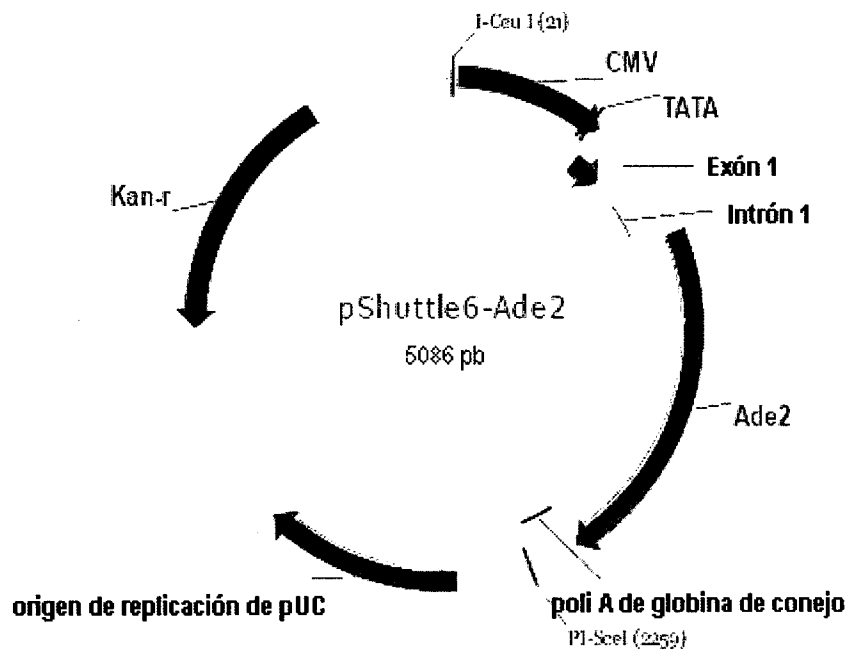


FIGURA 3

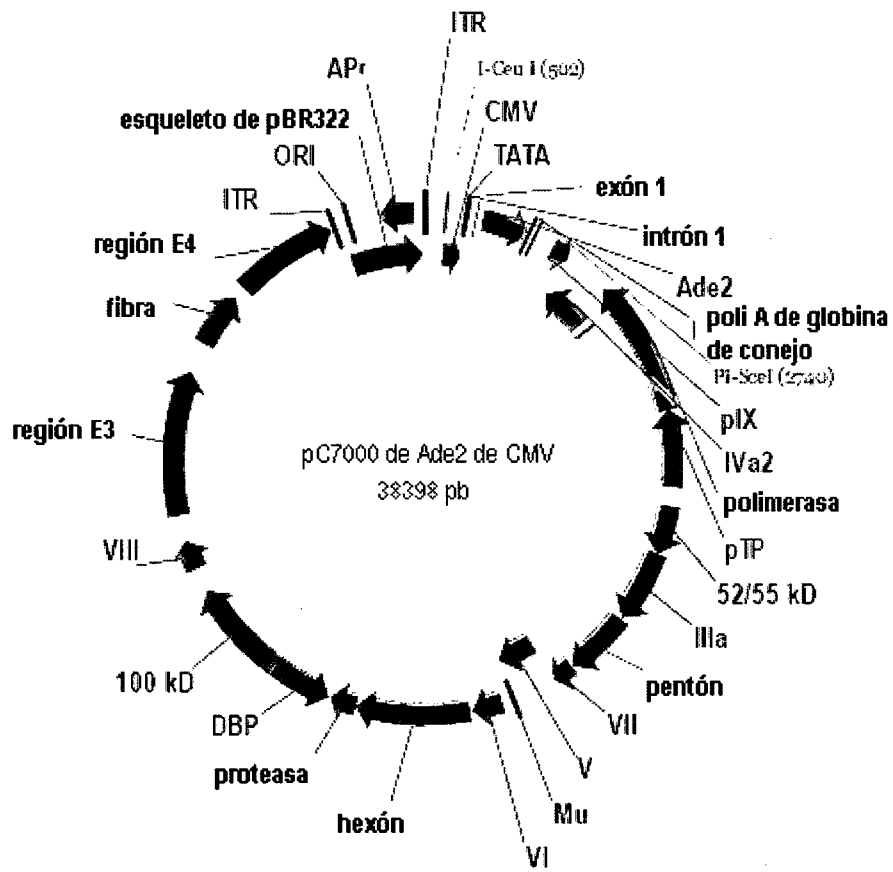


FIGURA 4

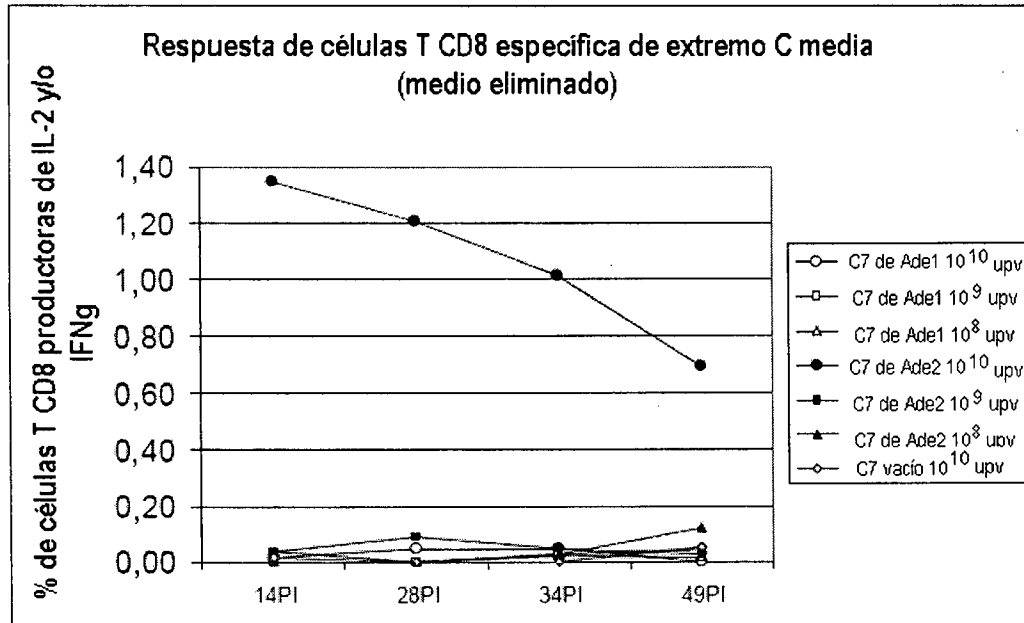


FIGURA 5

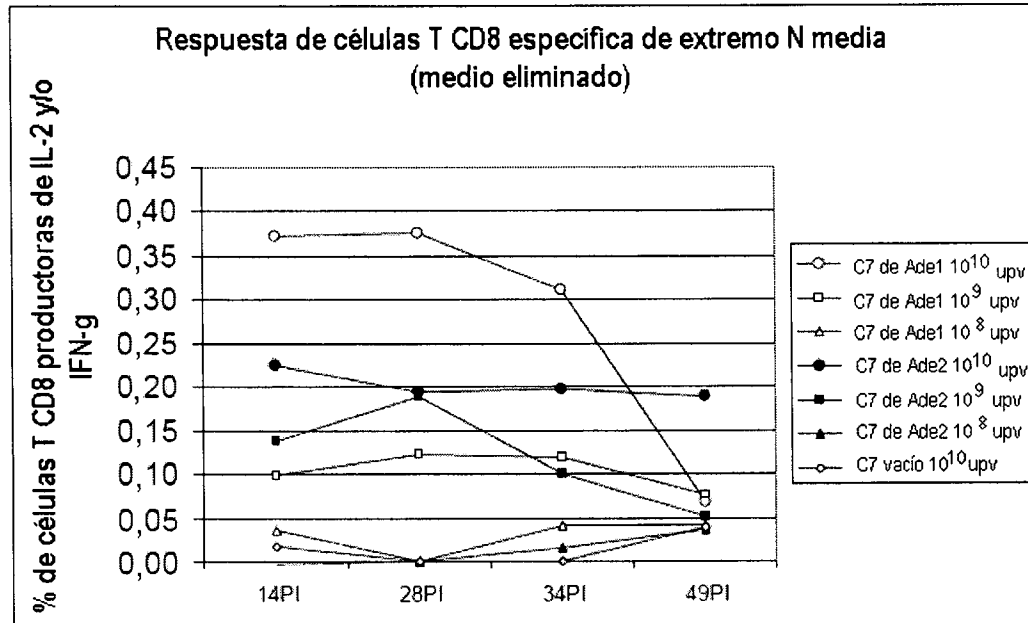


FIGURA 6

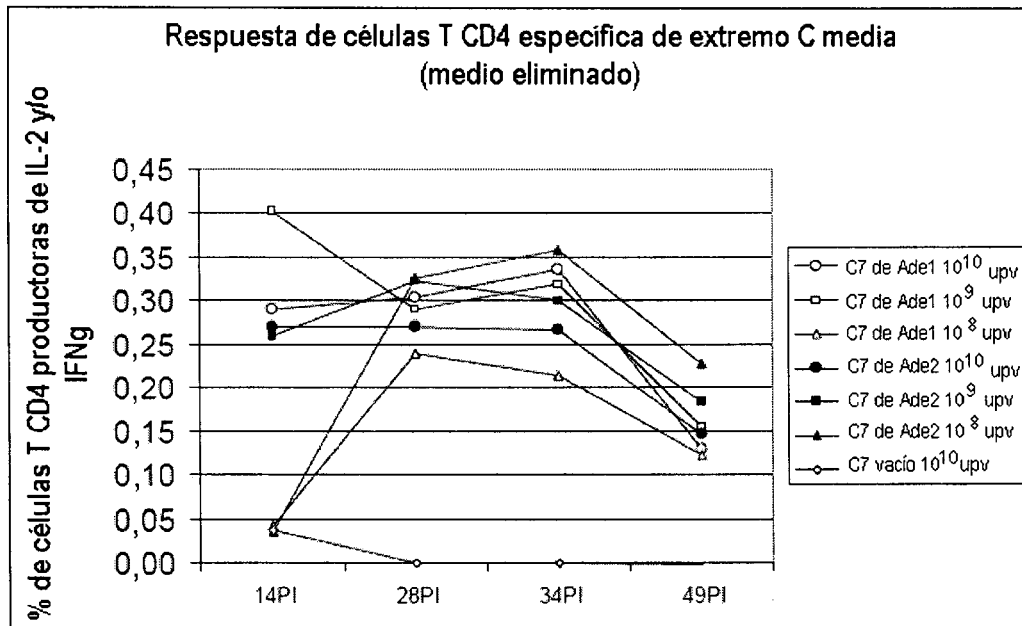


FIGURA 7

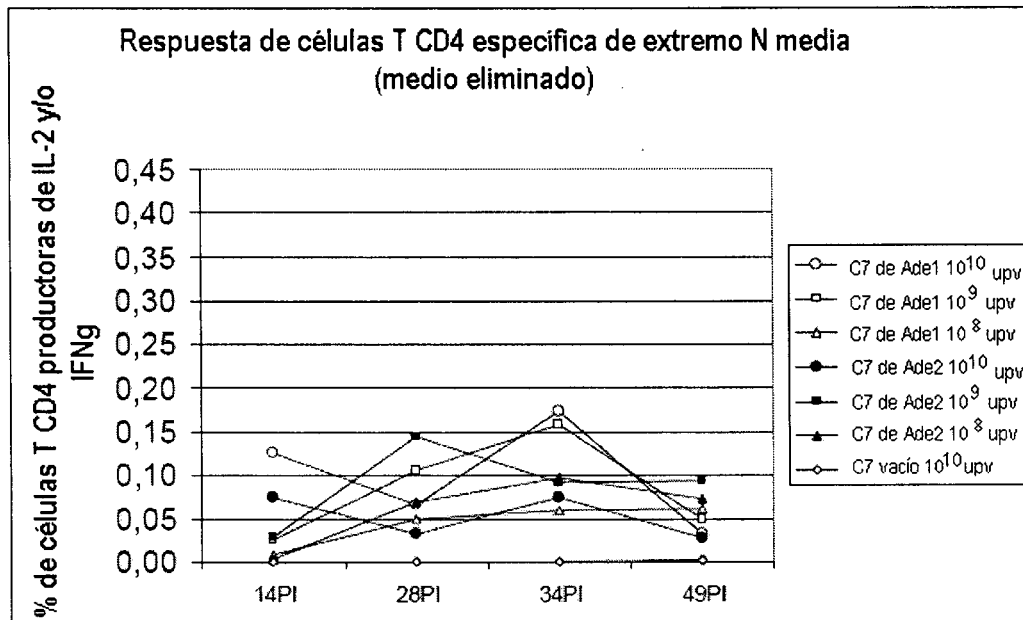


FIGURA 8

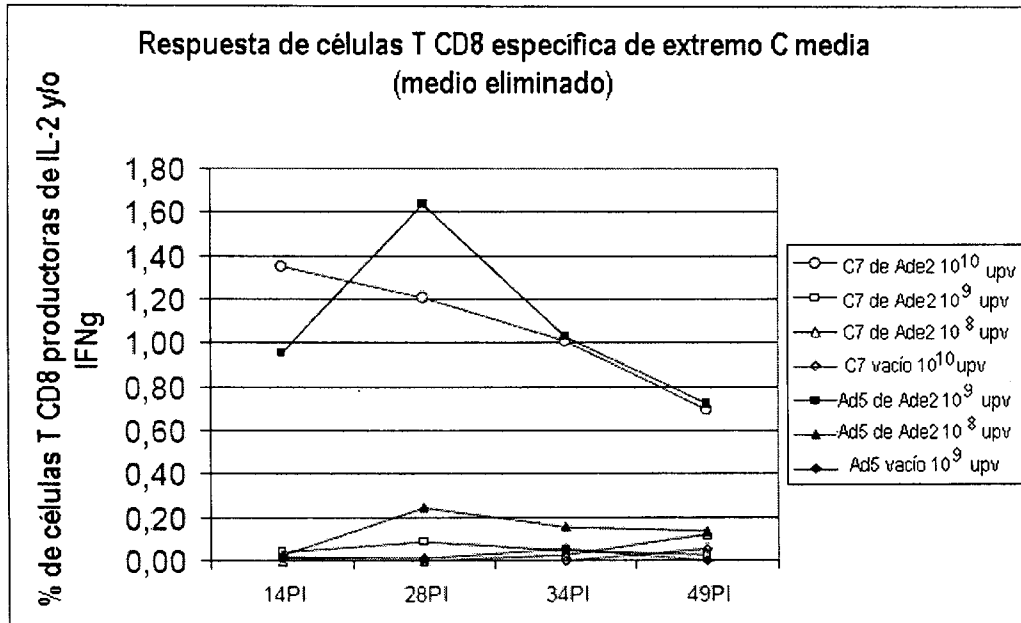


FIGURA 9

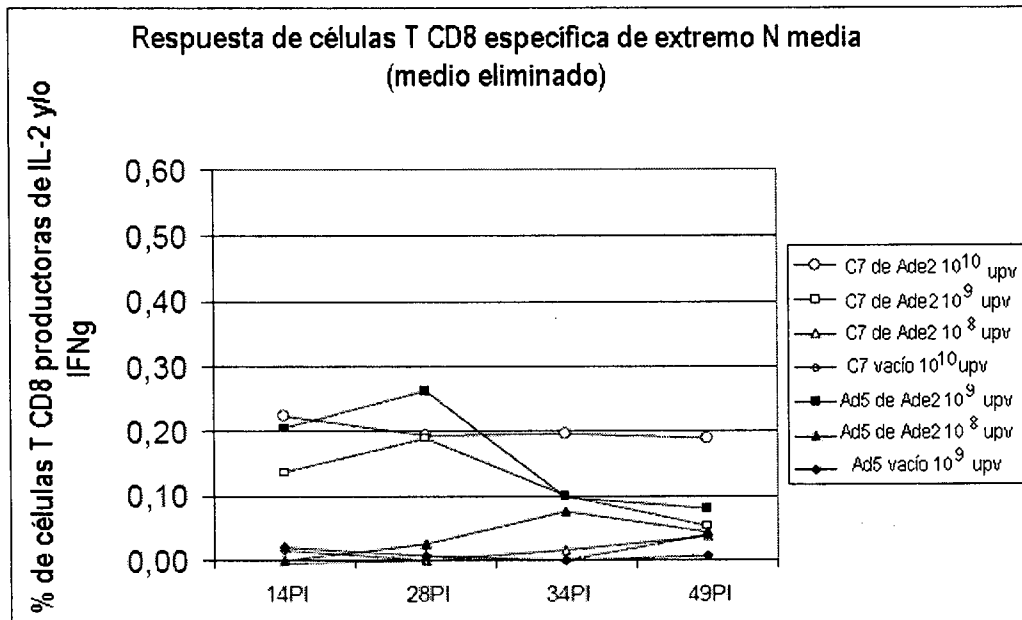


FIGURA 10

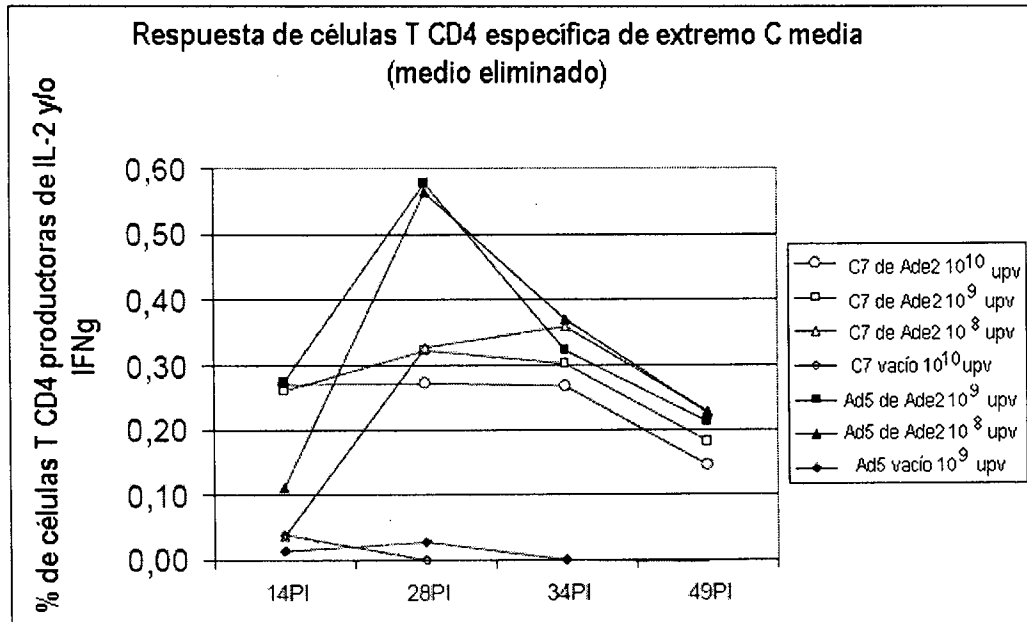


FIGURA 11

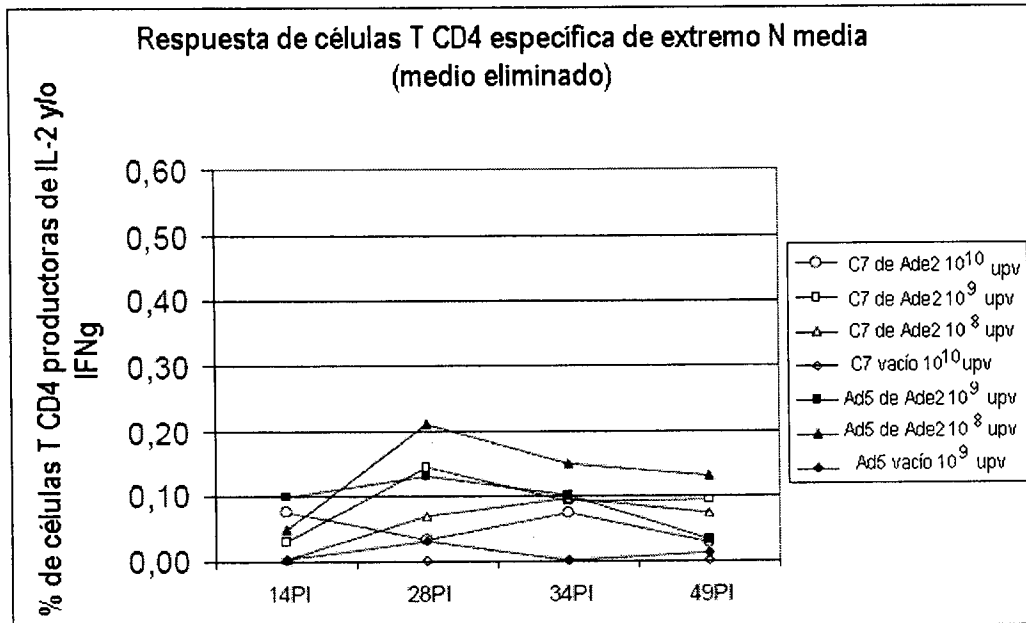


FIGURA 12

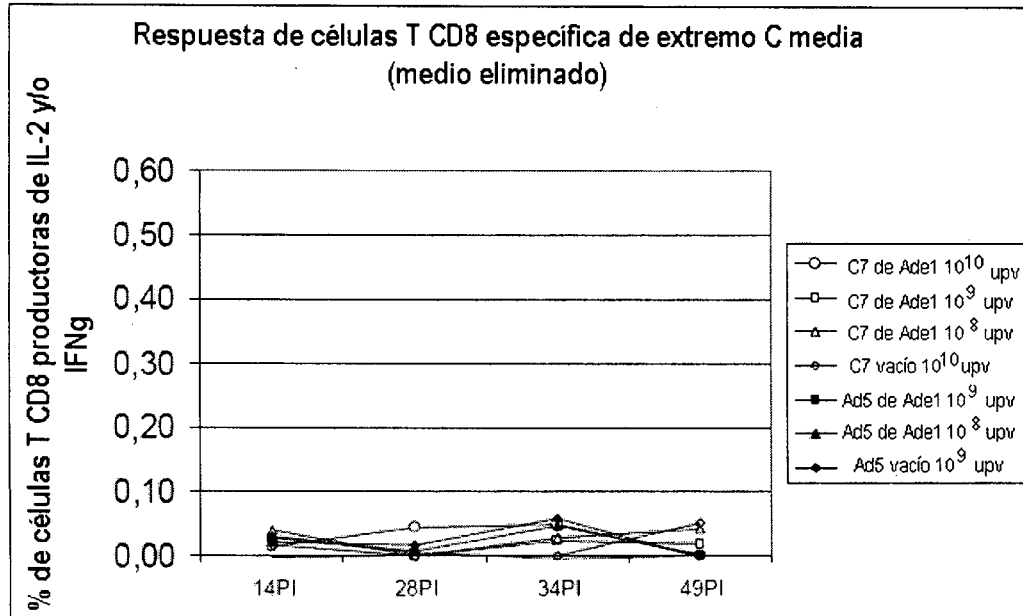


FIGURA 13

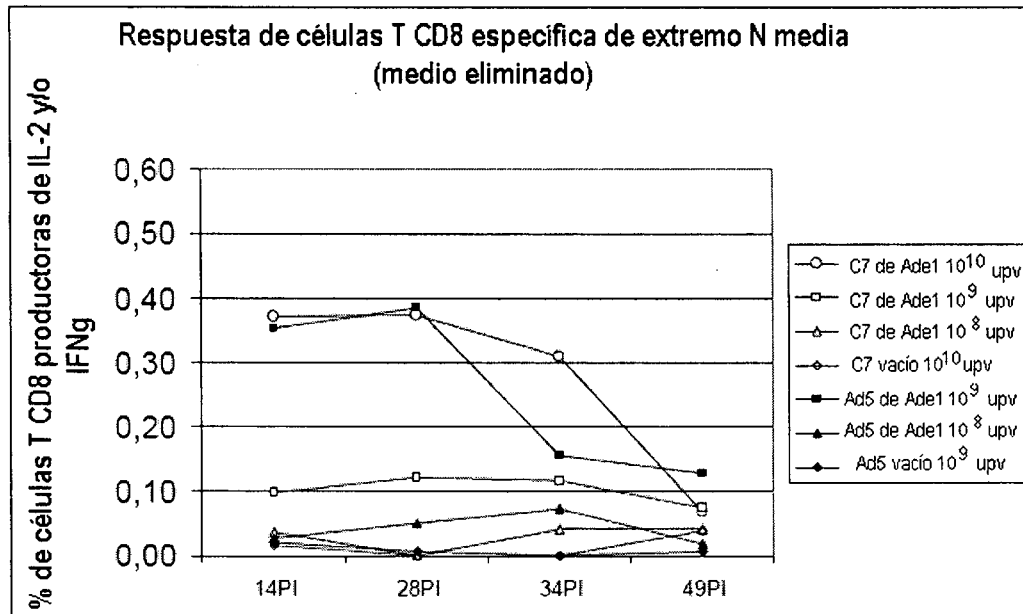


FIGURA 14

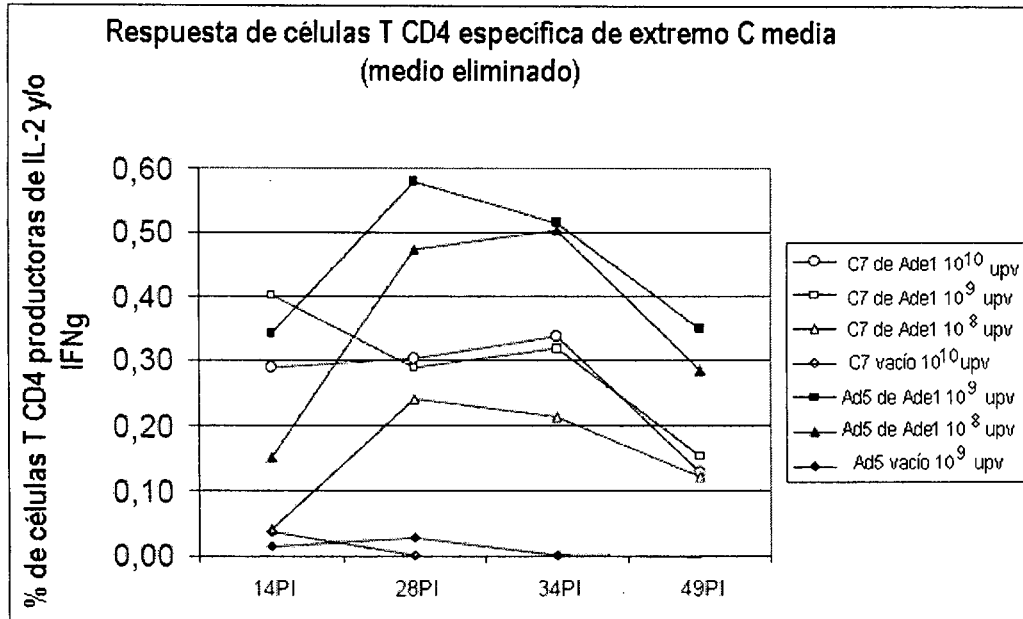


FIGURA 15

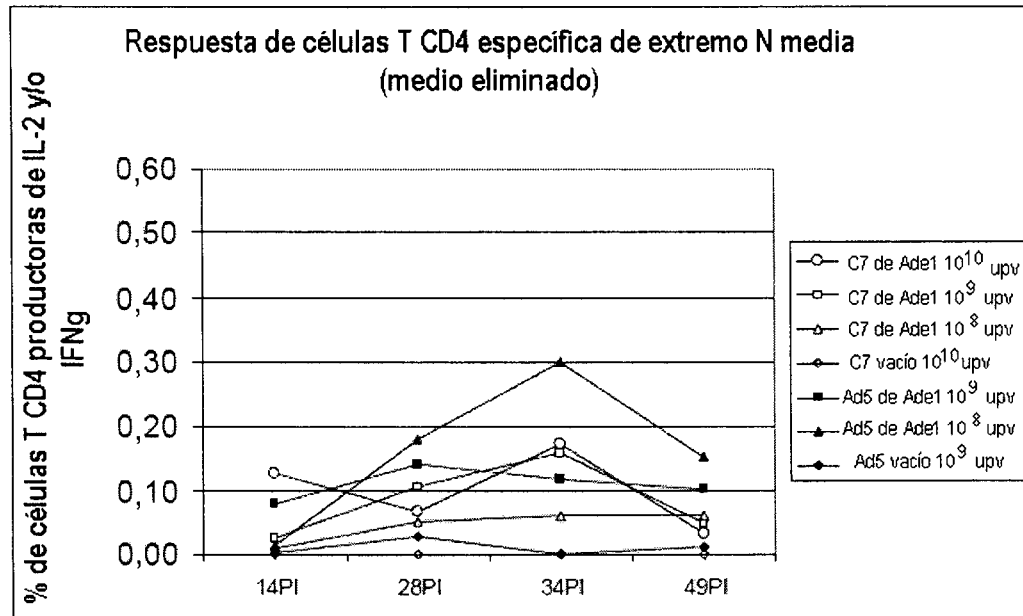


FIGURA 16

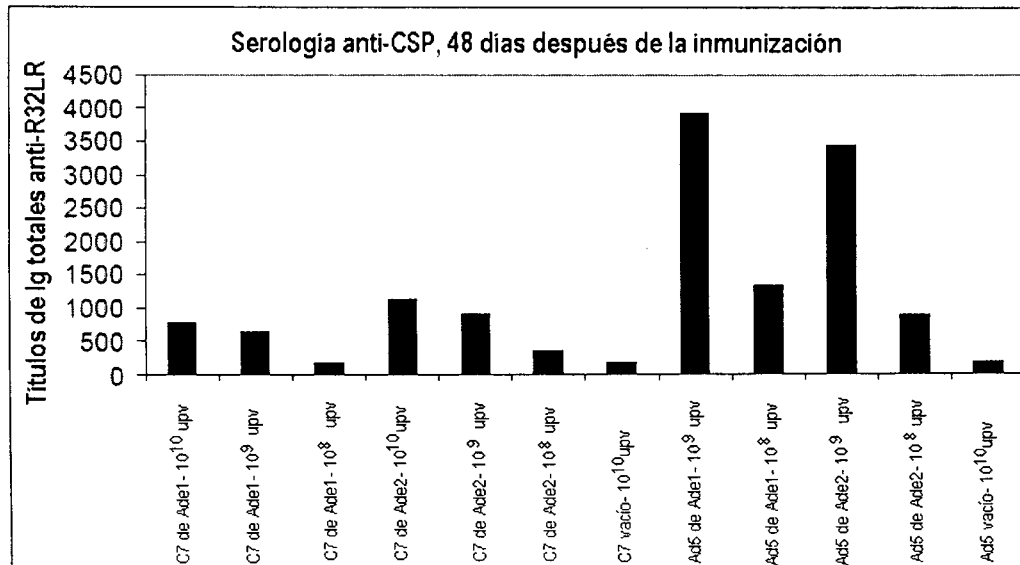


FIGURA 17

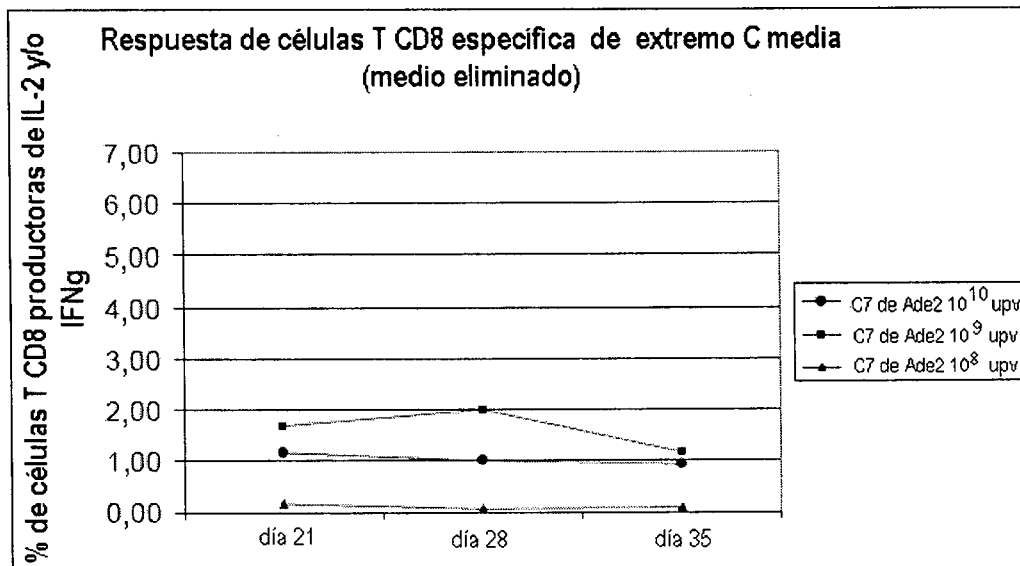


FIGURA 18

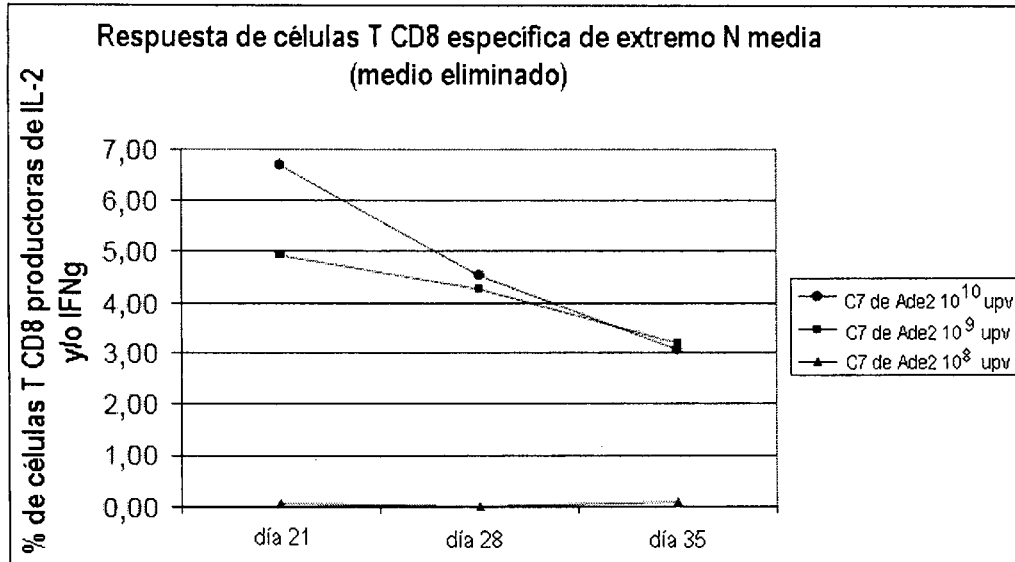


FIGURA 19

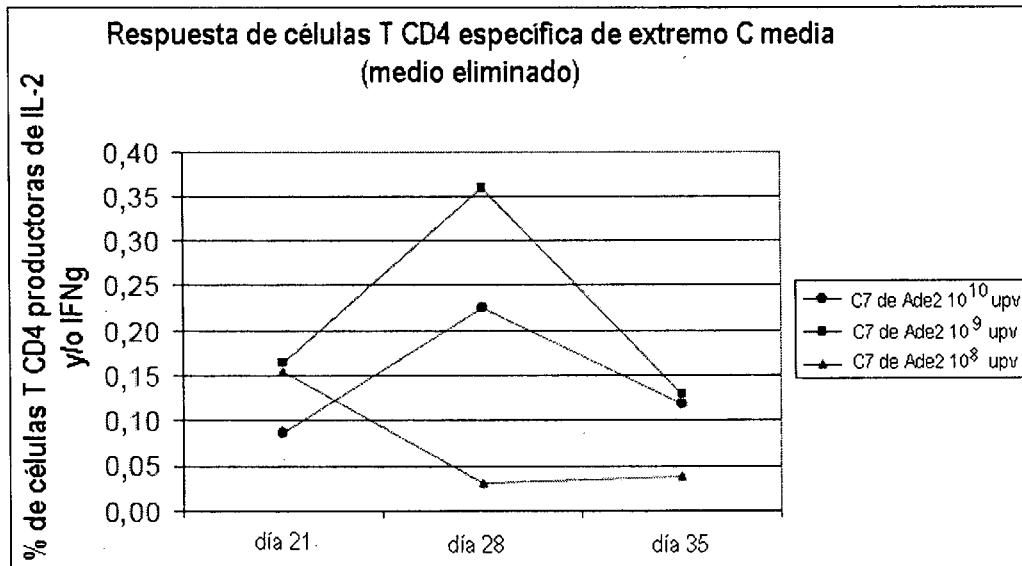


FIGURA 20

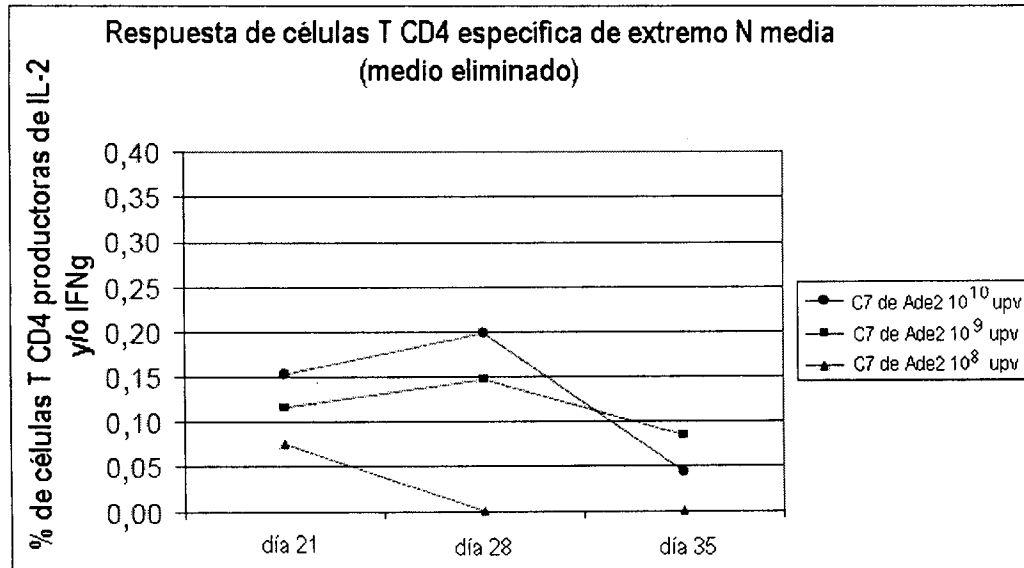


FIGURA 21

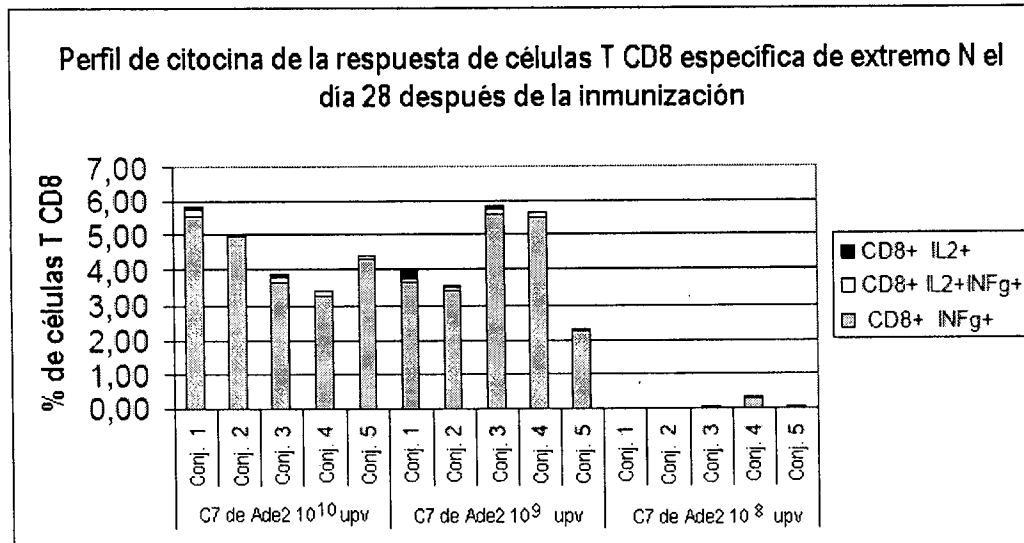


FIGURA 22

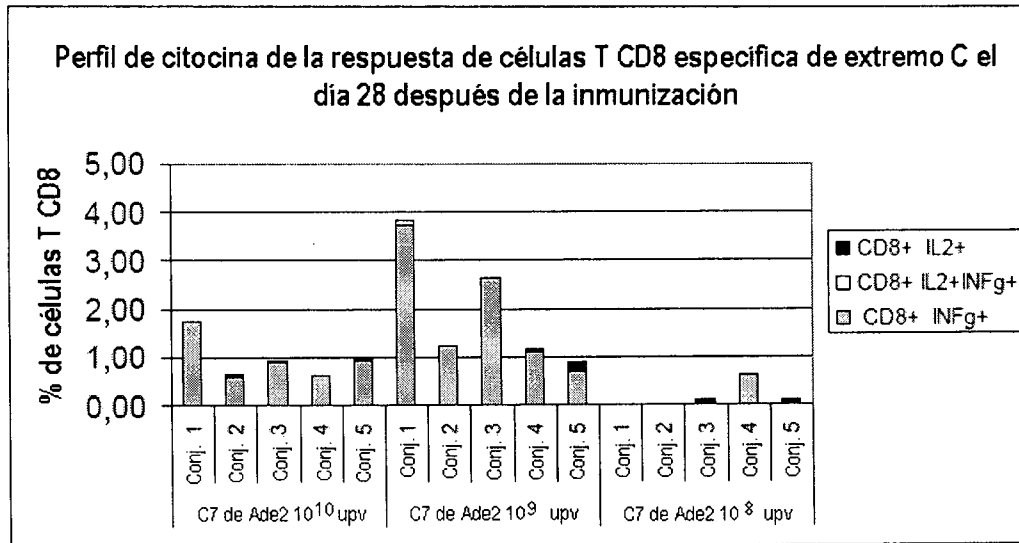


FIGURA 23

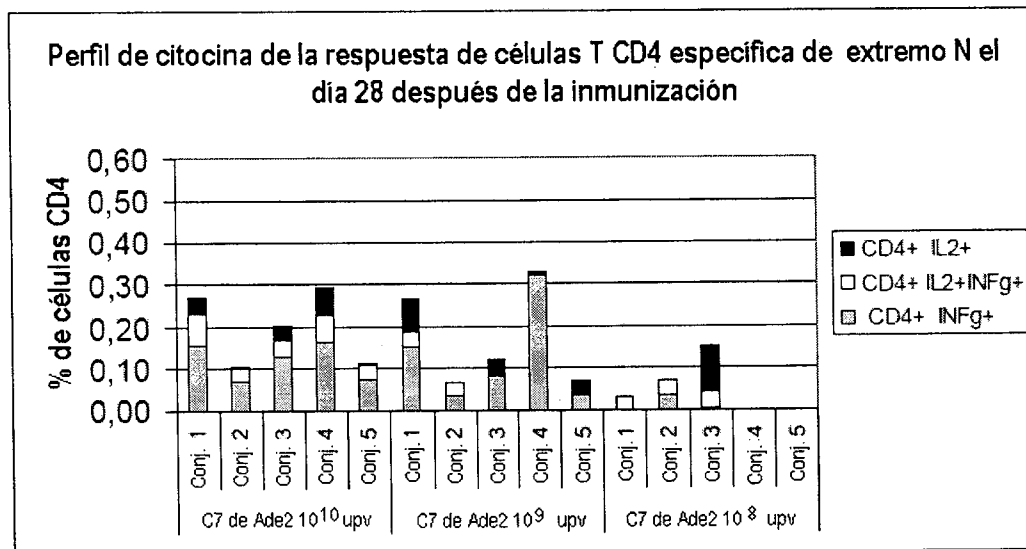


FIGURA 24

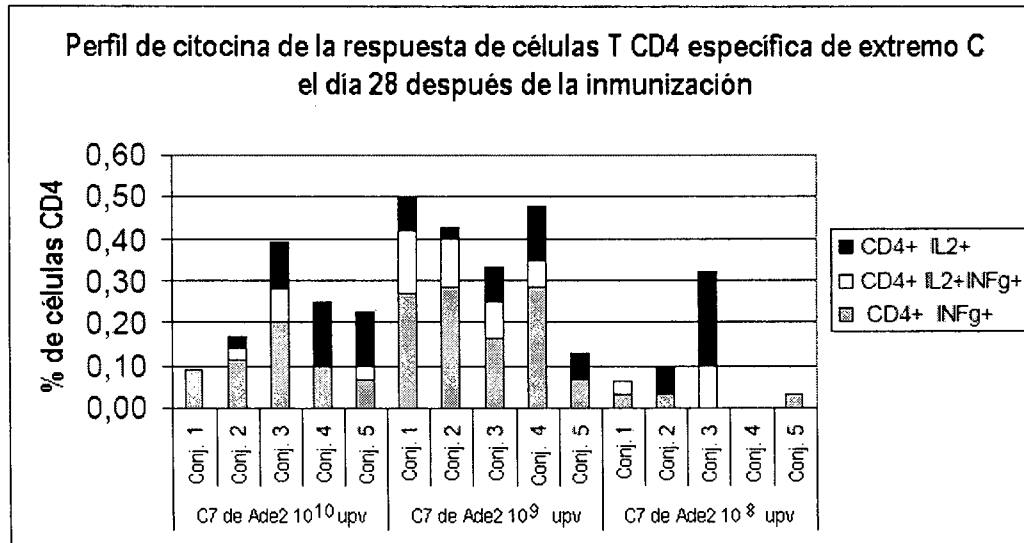


FIGURA 25

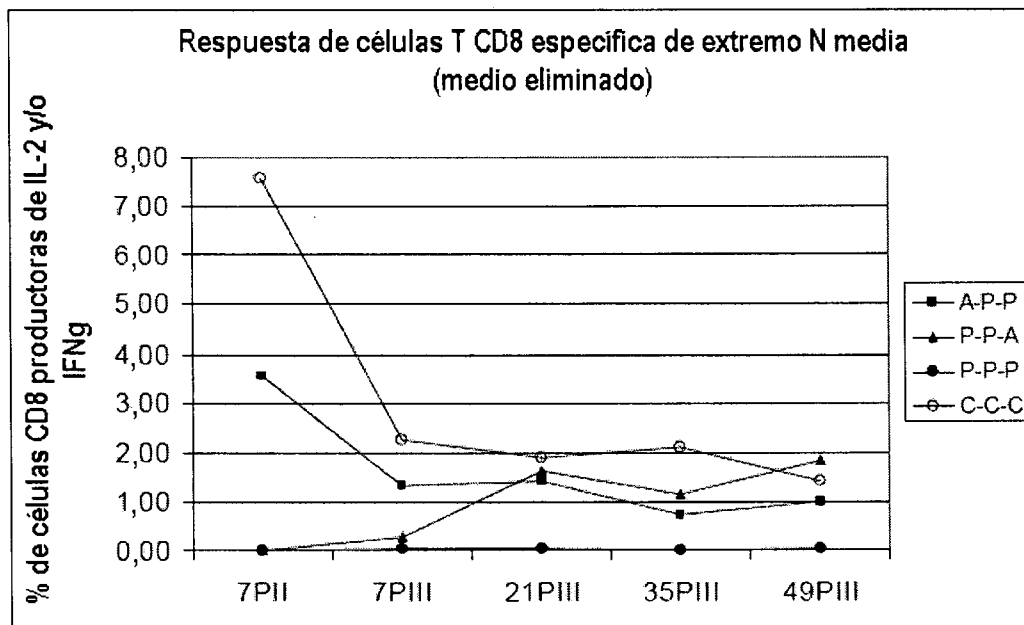


FIGURA 26

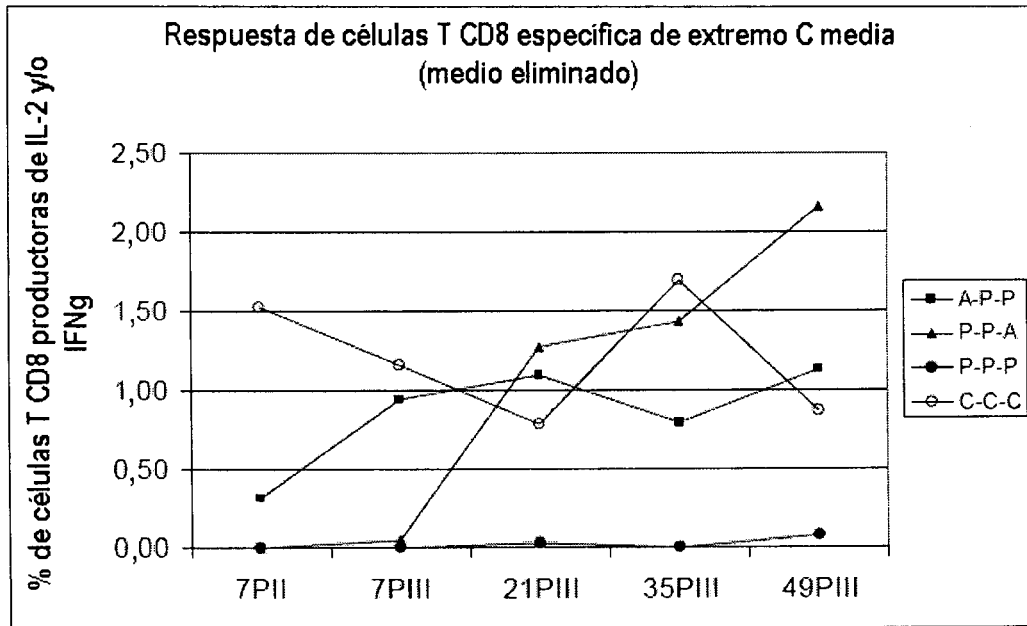


FIGURA 27

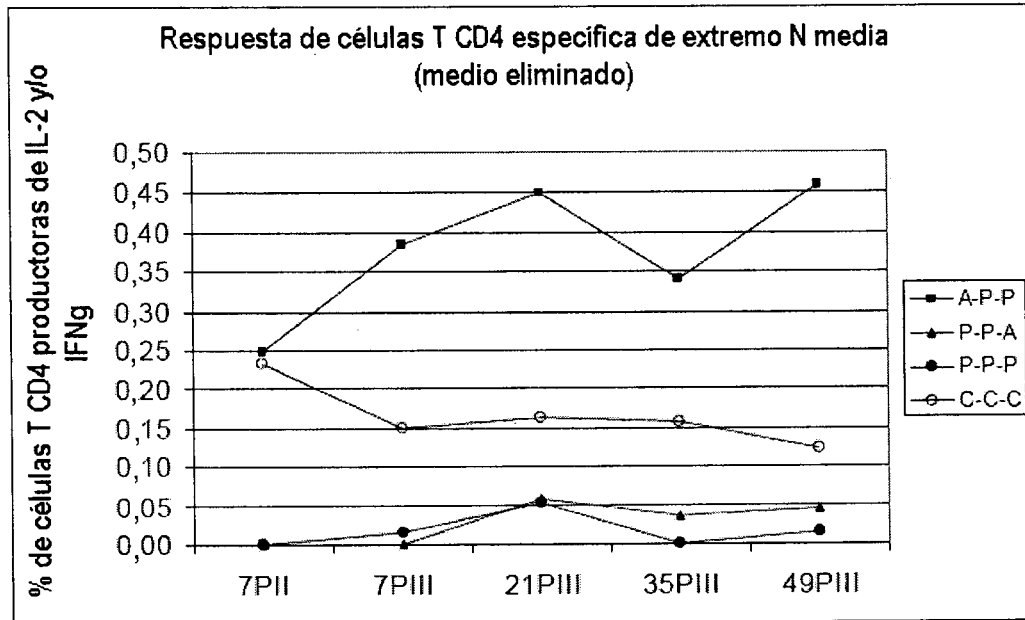


FIGURA 28

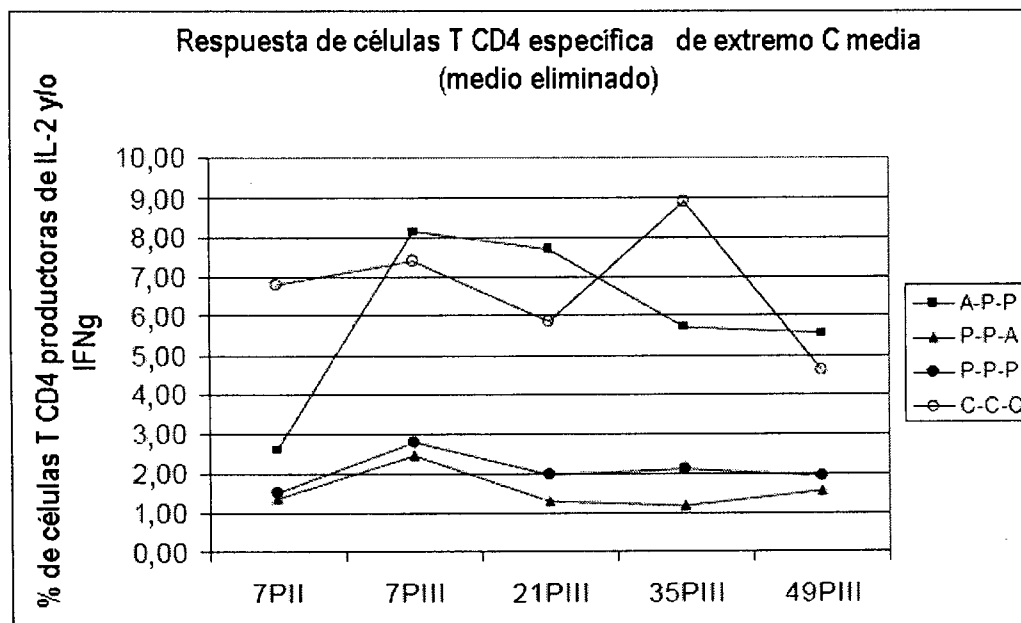


FIGURA 29

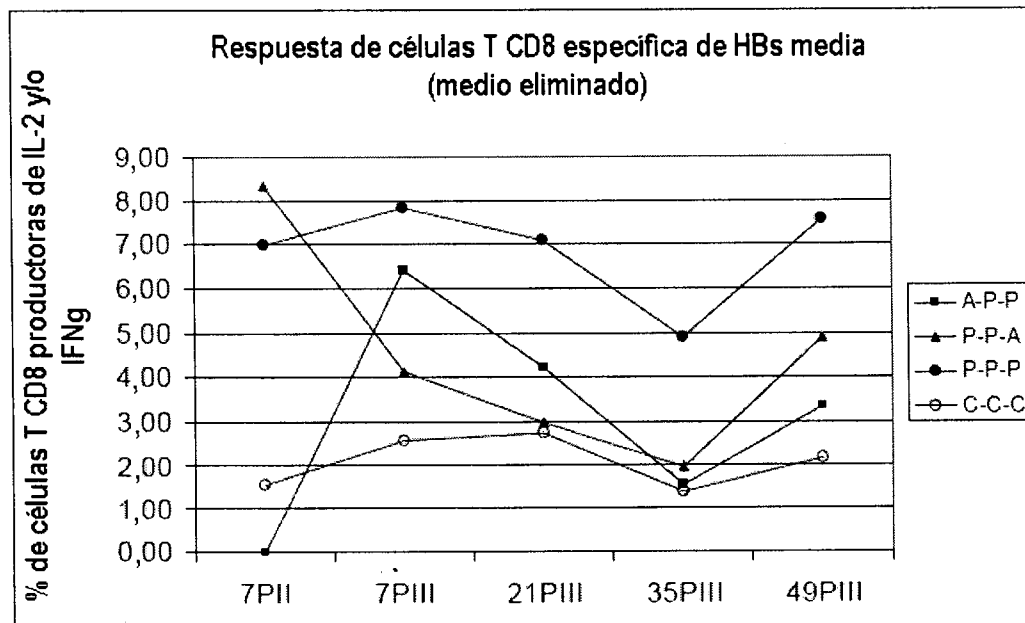


FIGURA 30

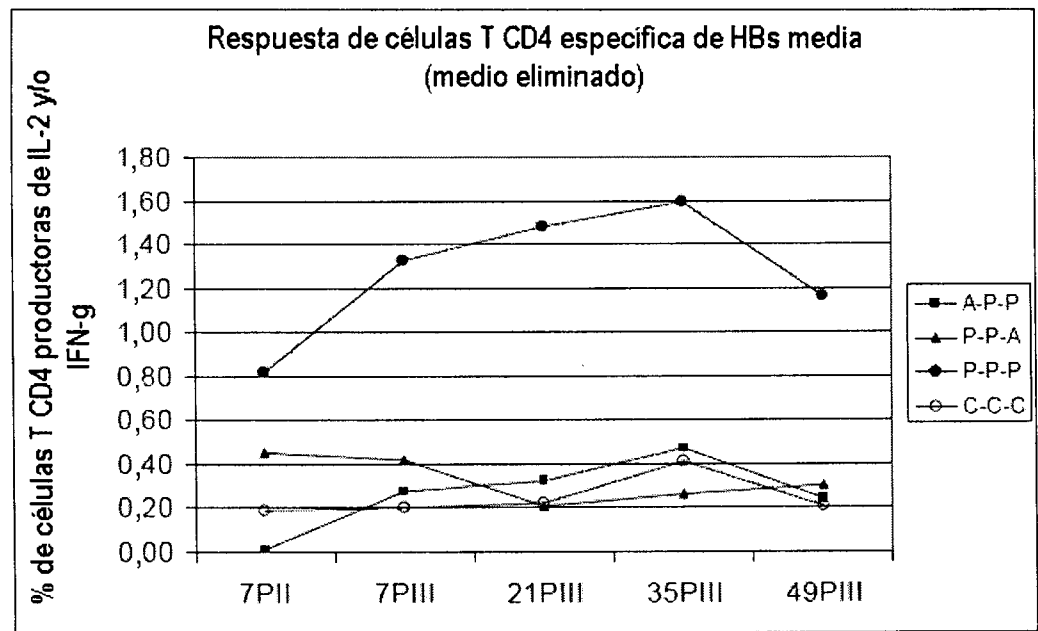


FIGURA 31

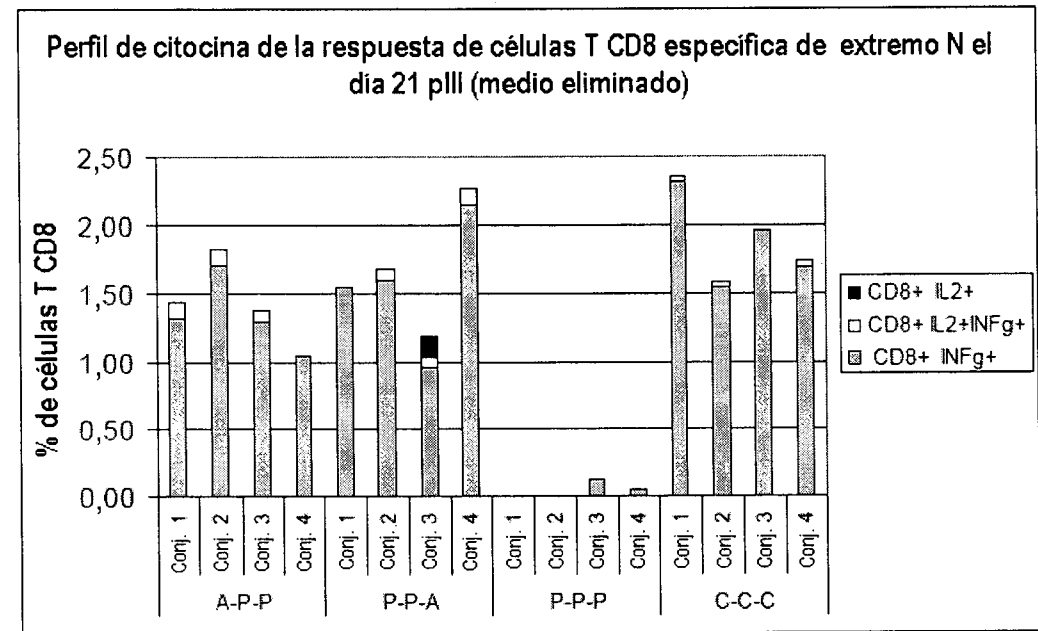


FIGURA 32

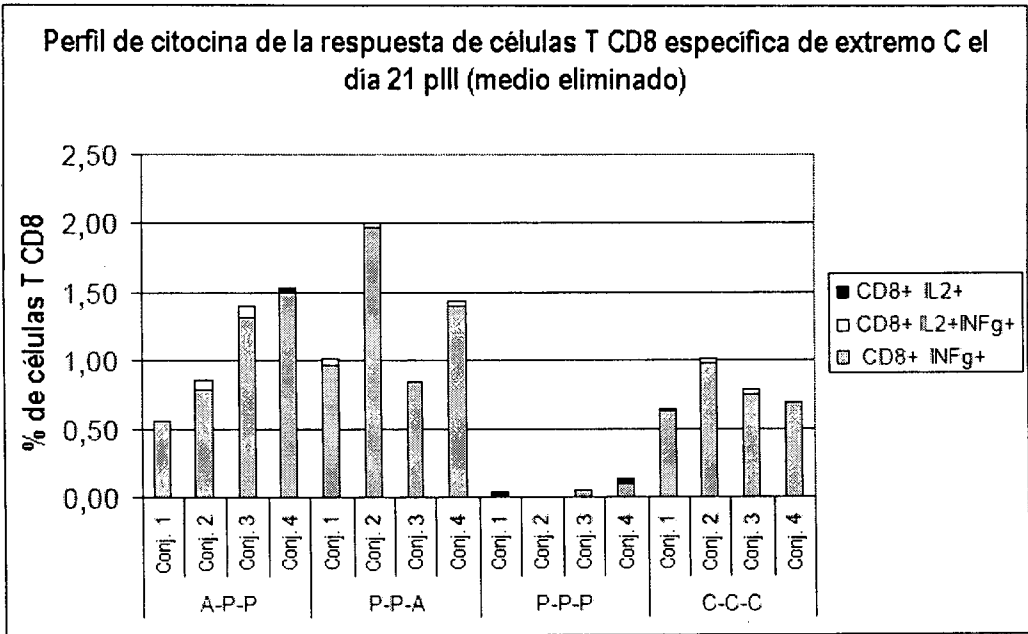


FIGURA 33

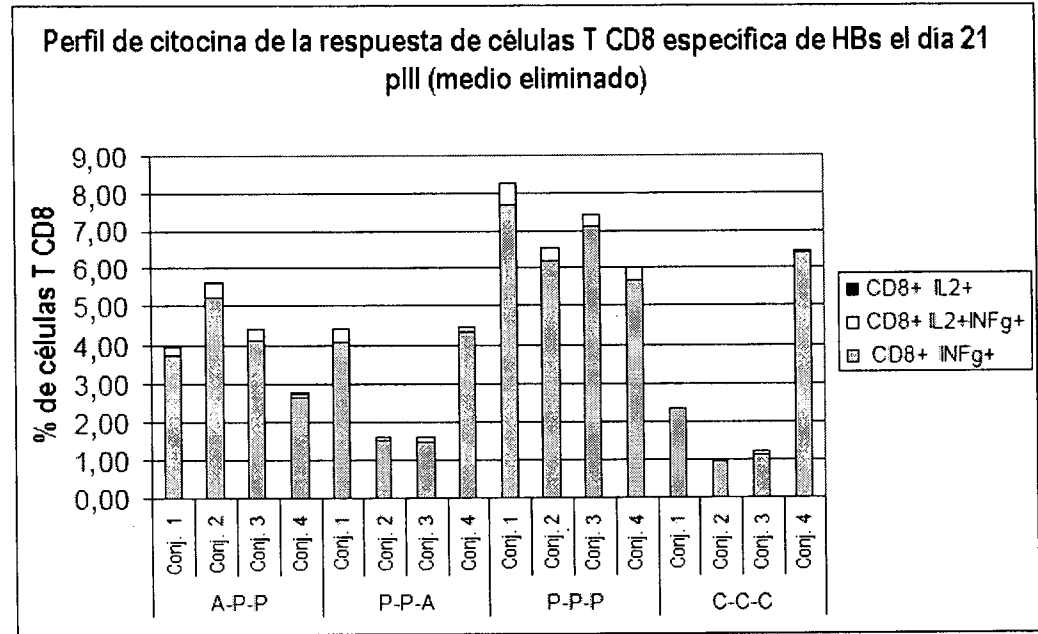


FIGURA 34

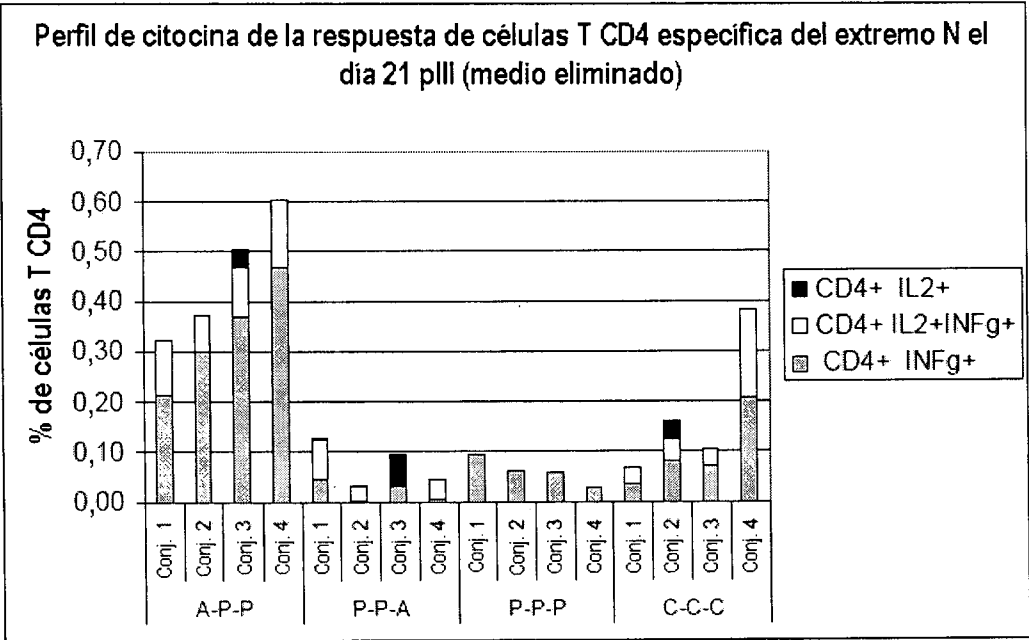


FIGURA 35

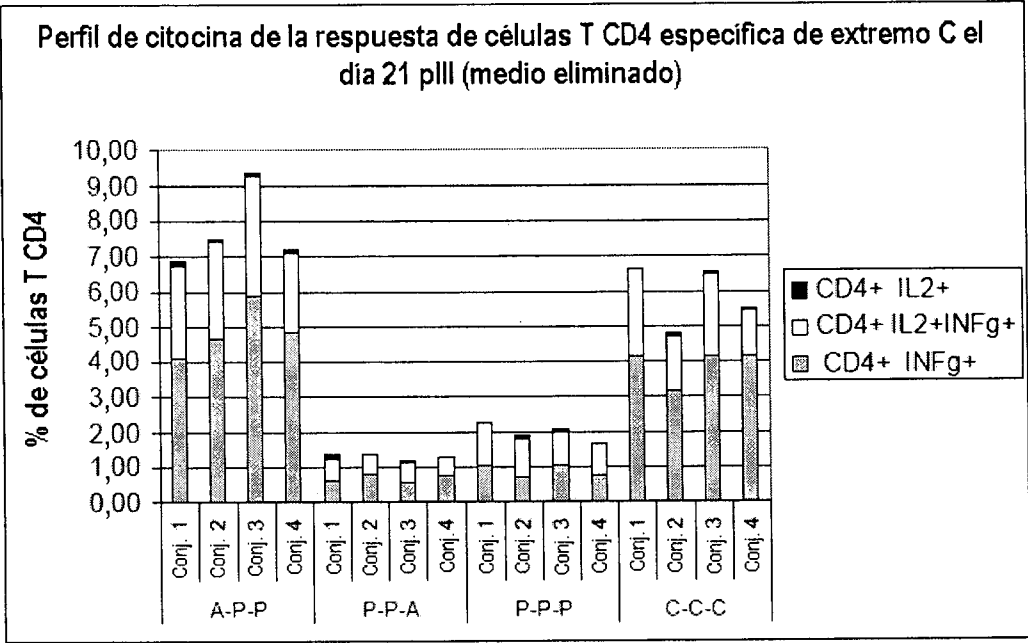


FIGURA 36

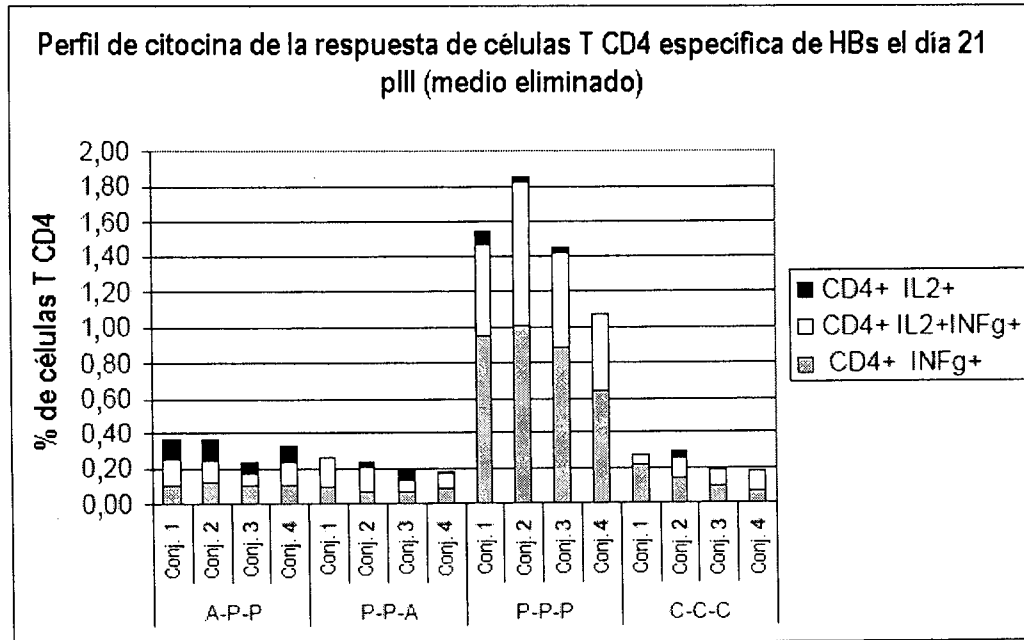


FIGURA 37

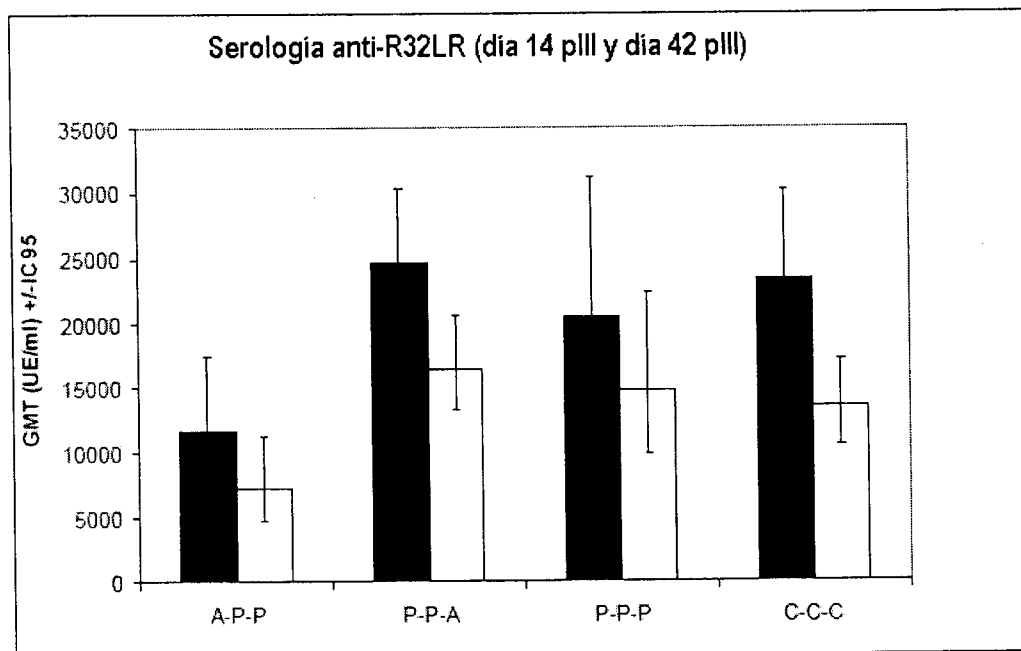


FIGURA 38

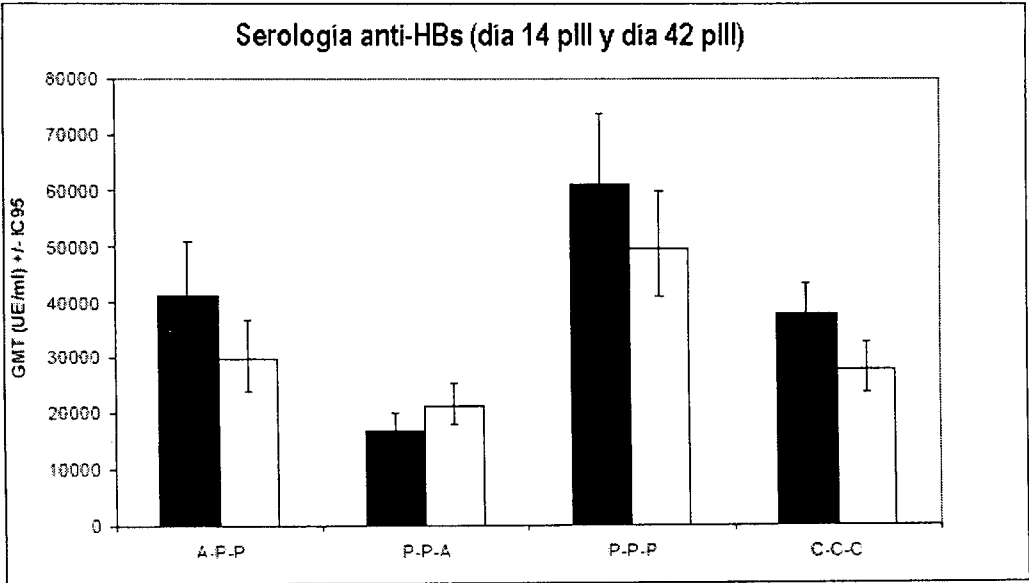


FIGURA 39

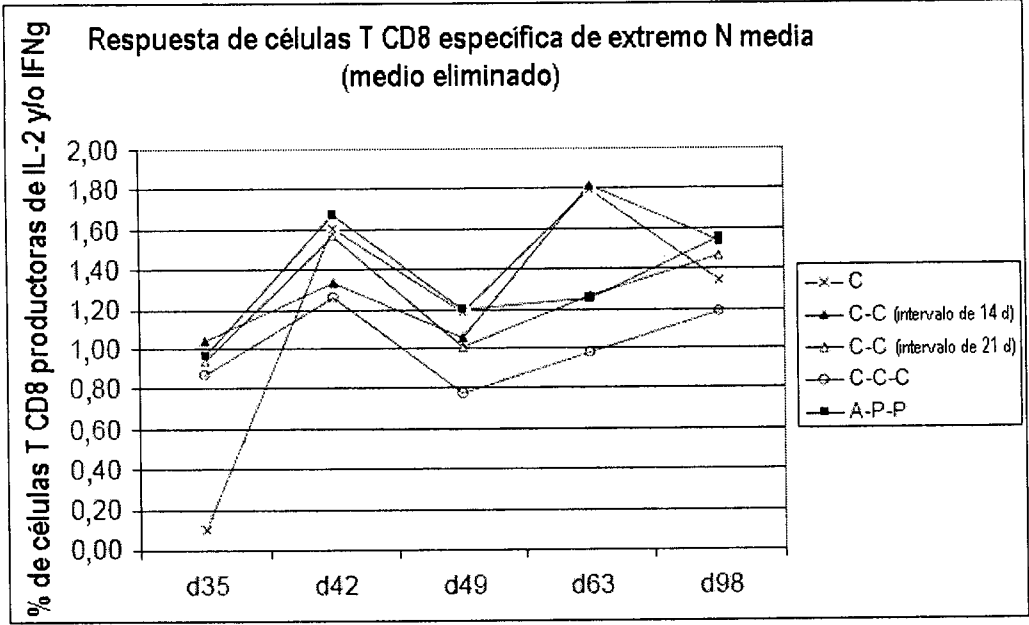


FIGURA 40

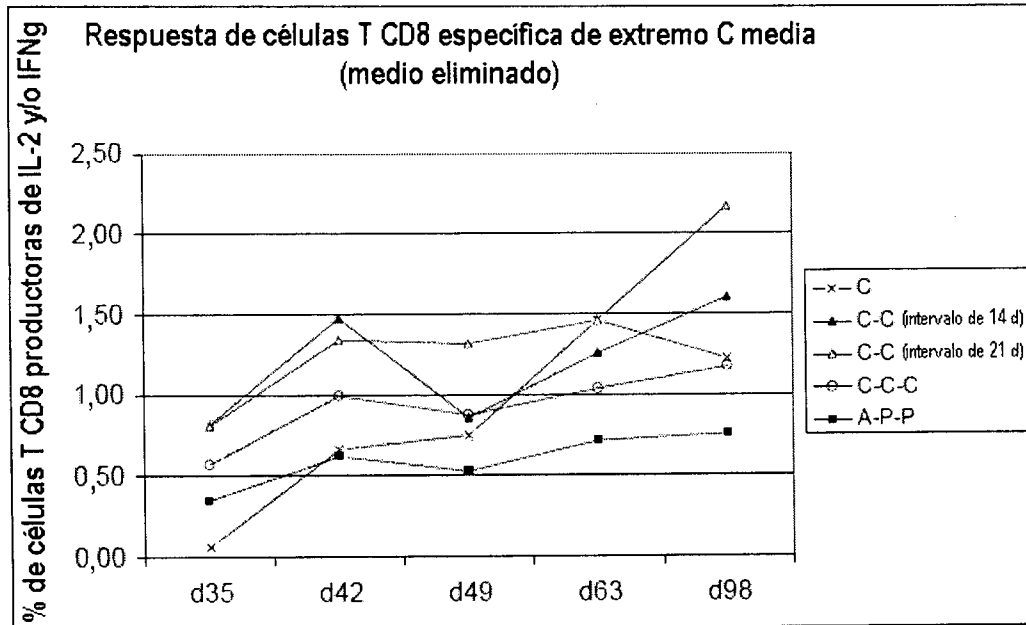


FIGURA 41

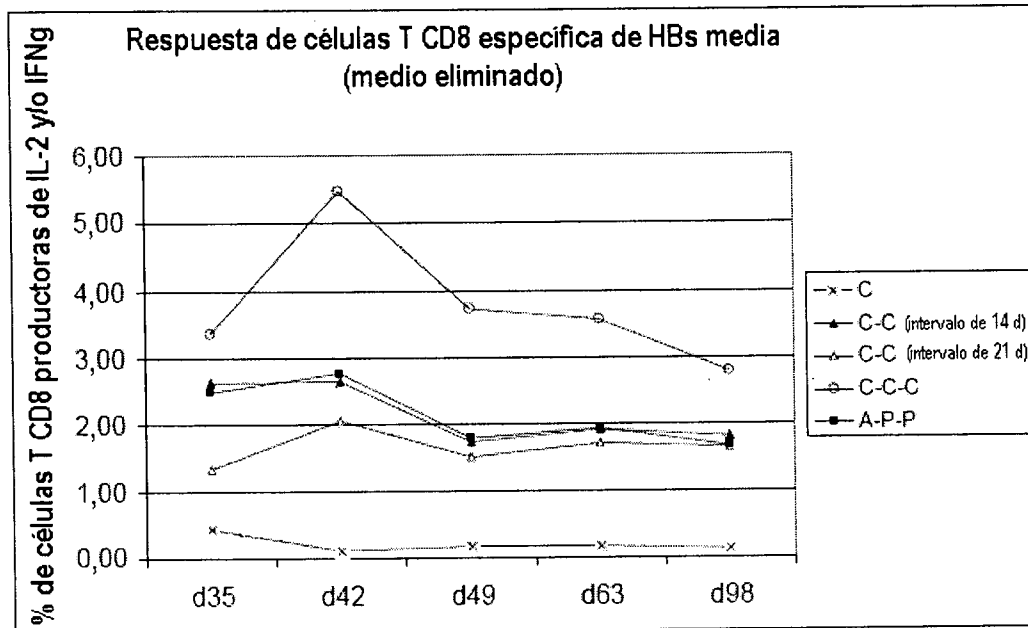


FIGURA 42

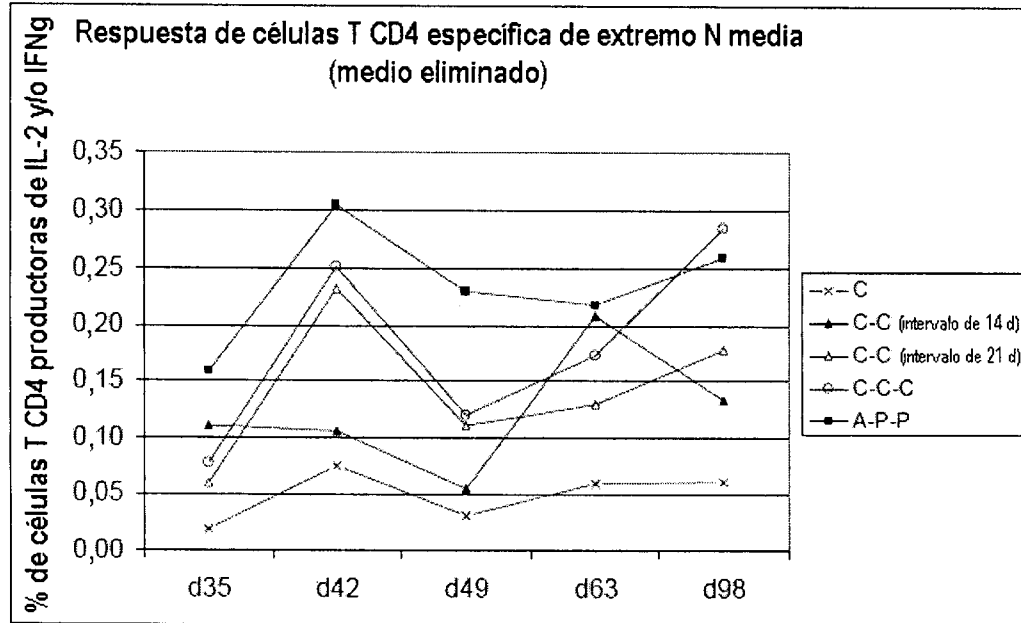


FIGURA 43

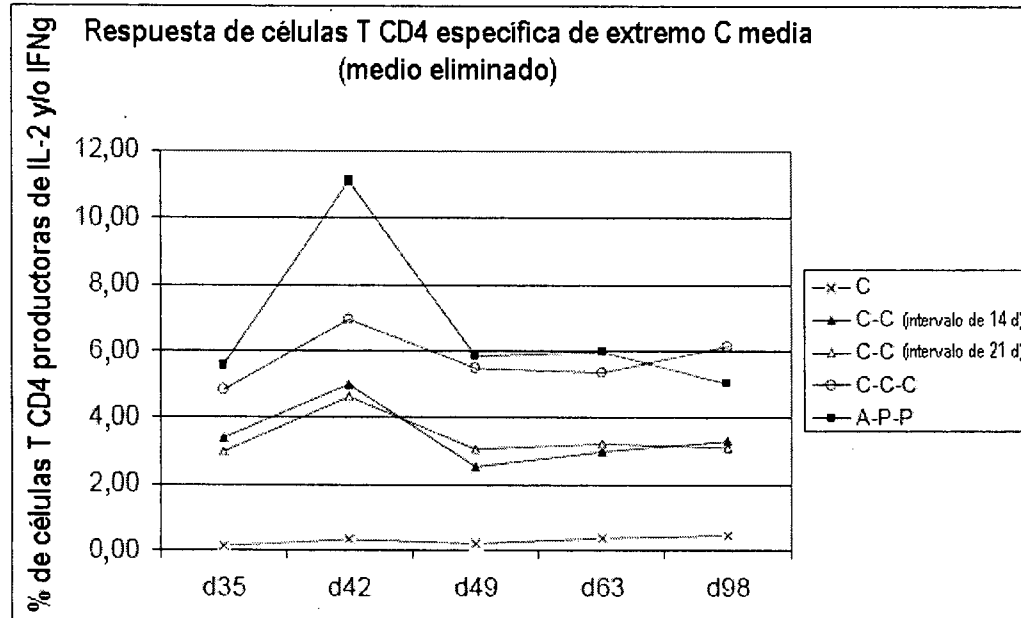


FIGURA 44

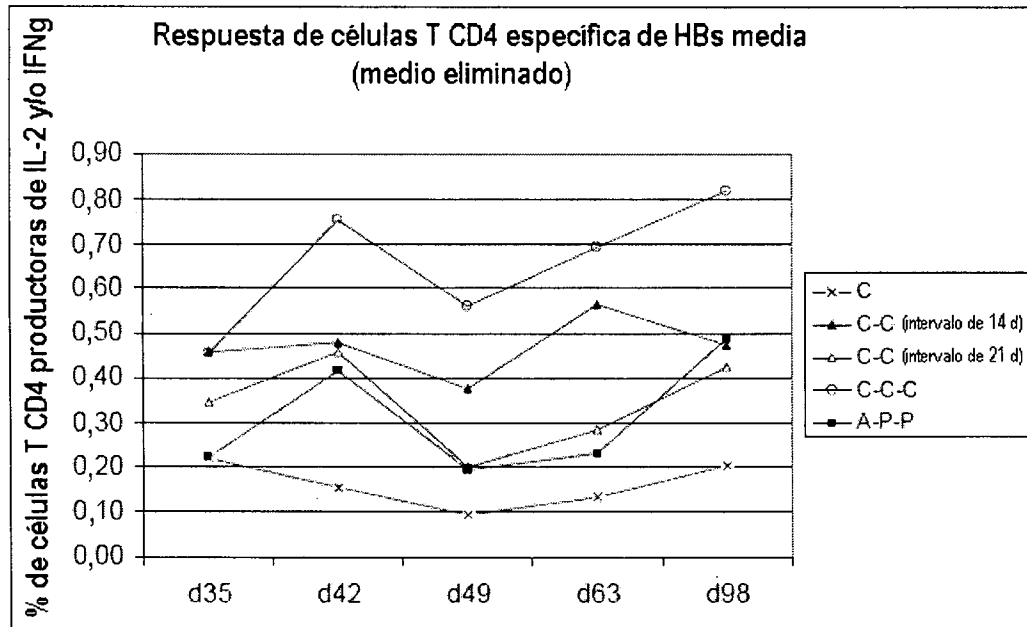


FIGURA 45

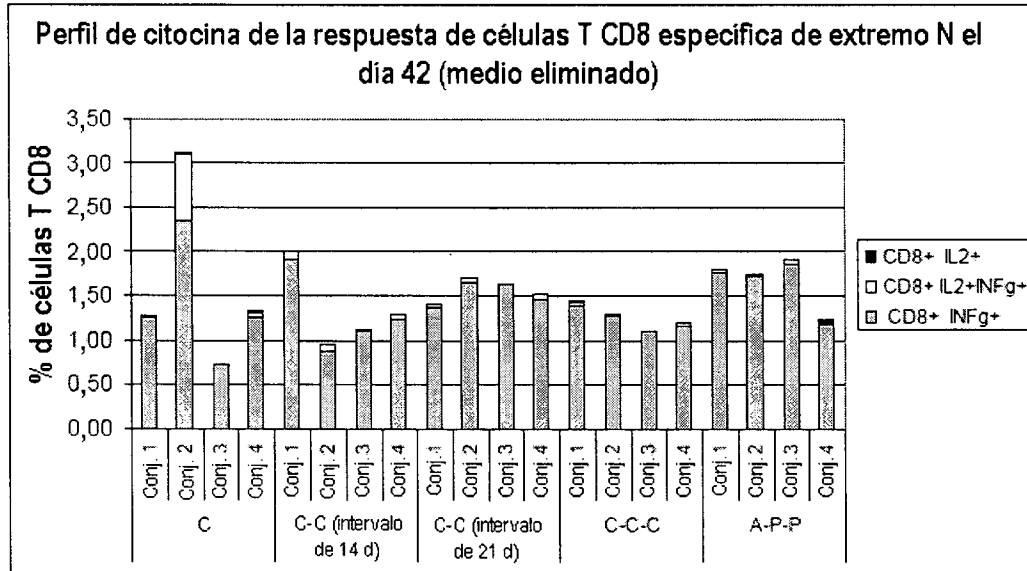


FIGURA 46

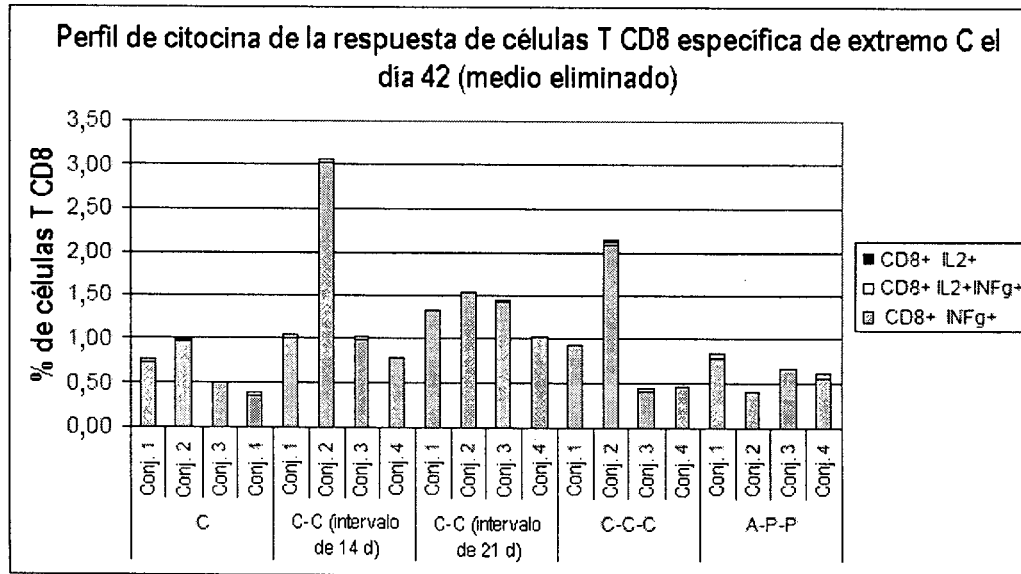


FIGURA 47

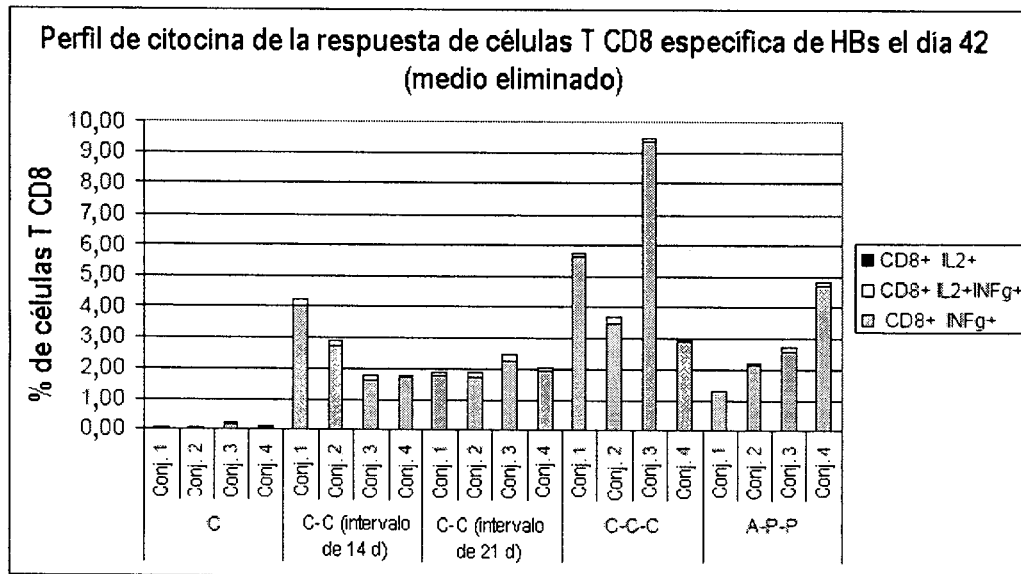


FIGURA 48

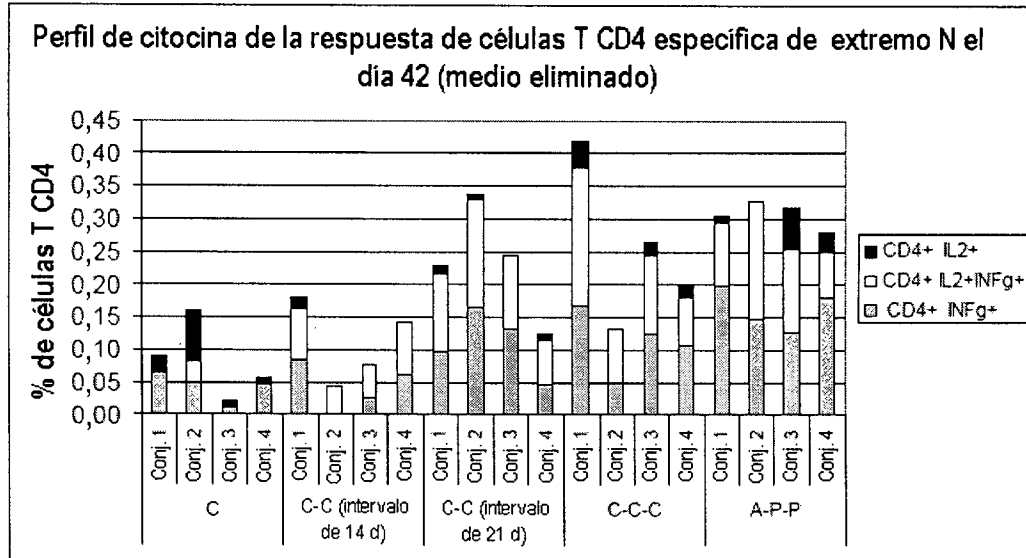


FIGURA 49

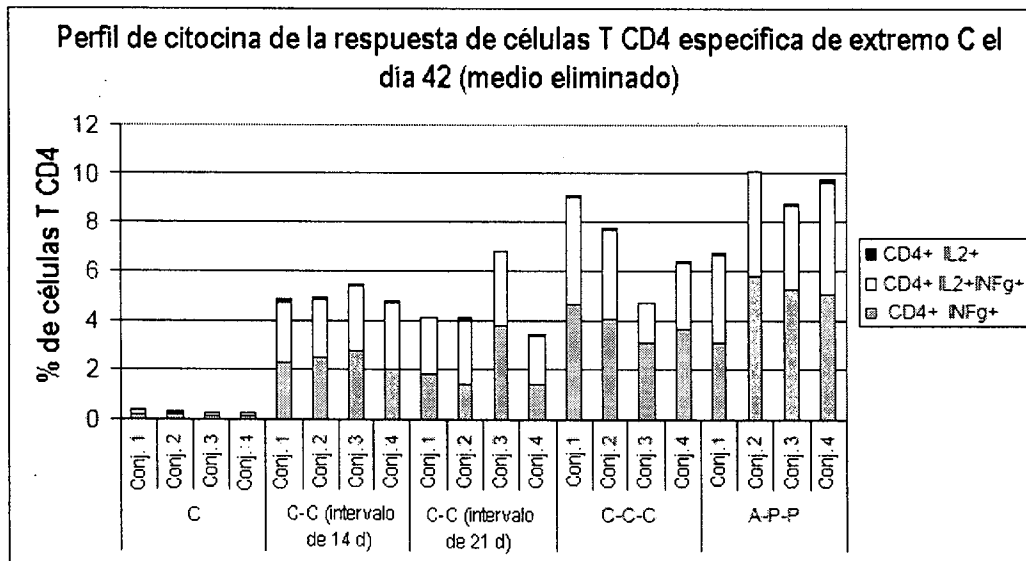


FIGURA 50

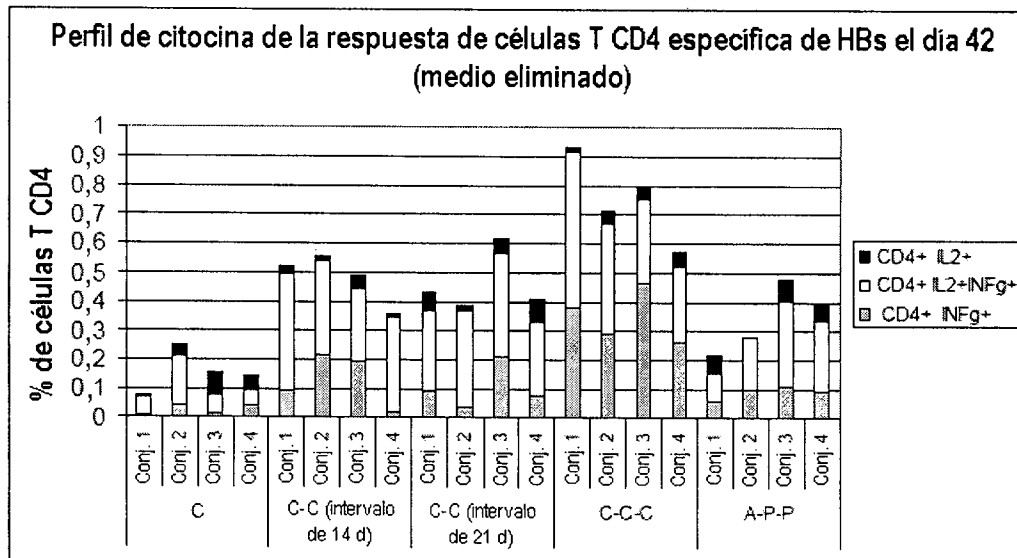
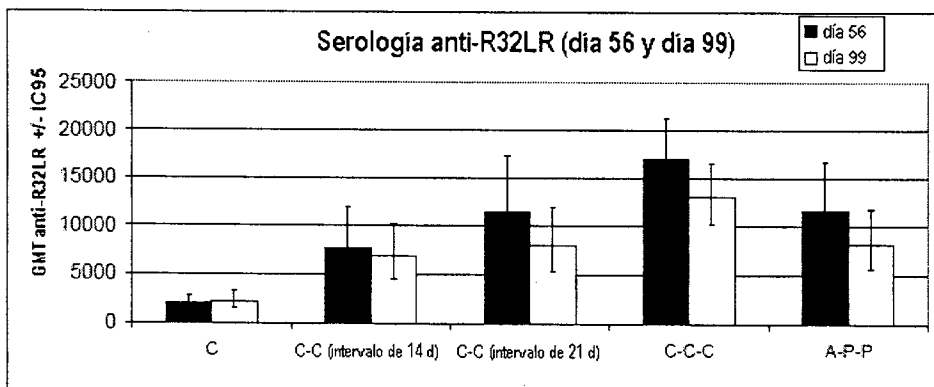


FIGURA 51



5 FIGURA 52

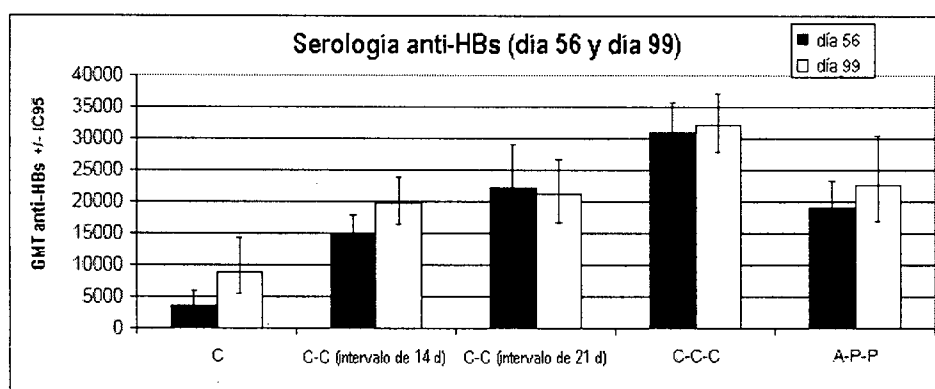


FIGURA 53

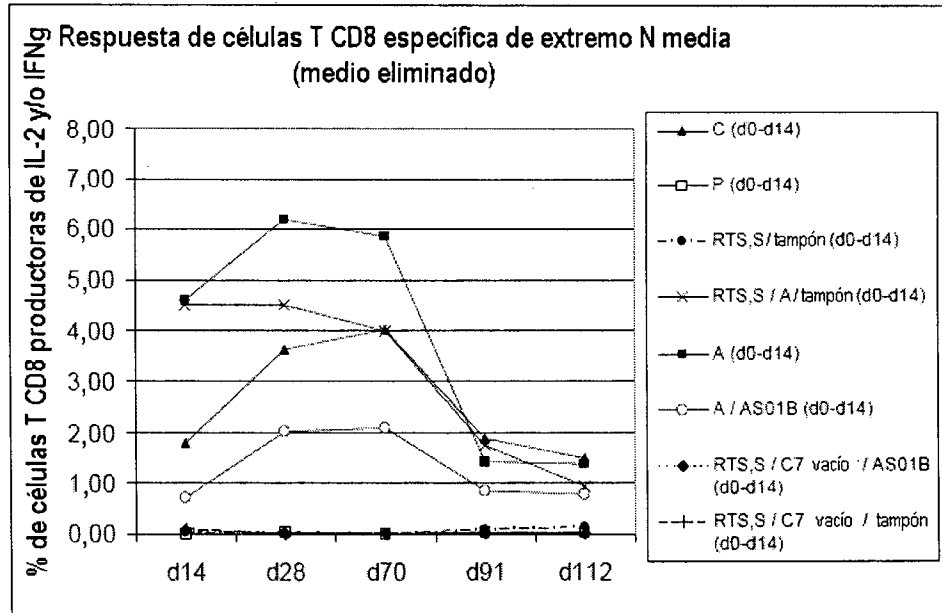


FIGURA 54

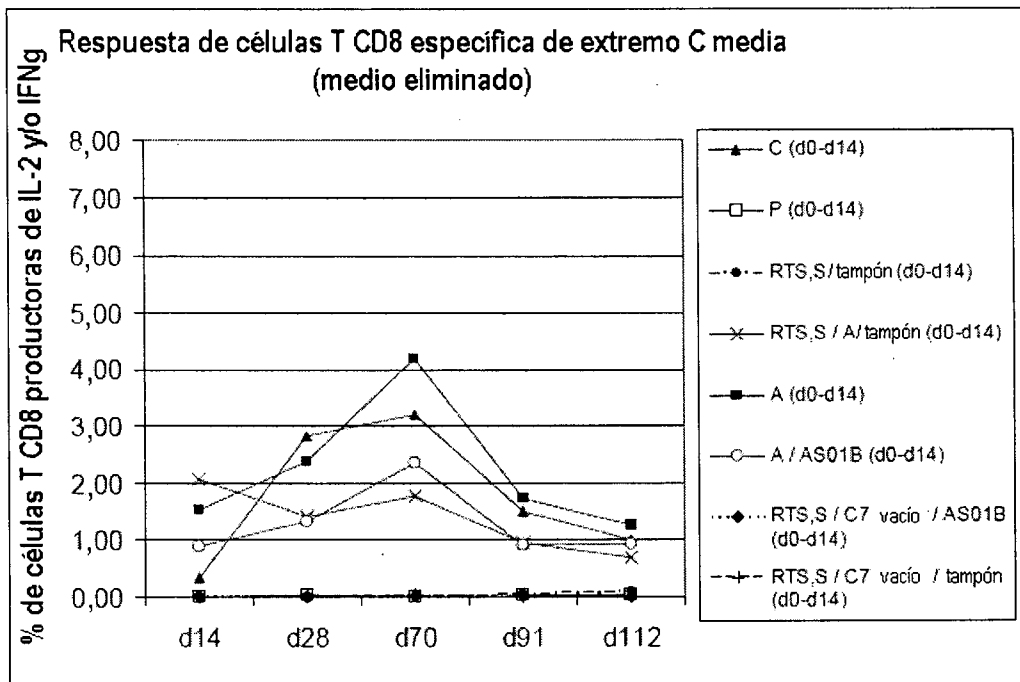


FIGURA 55

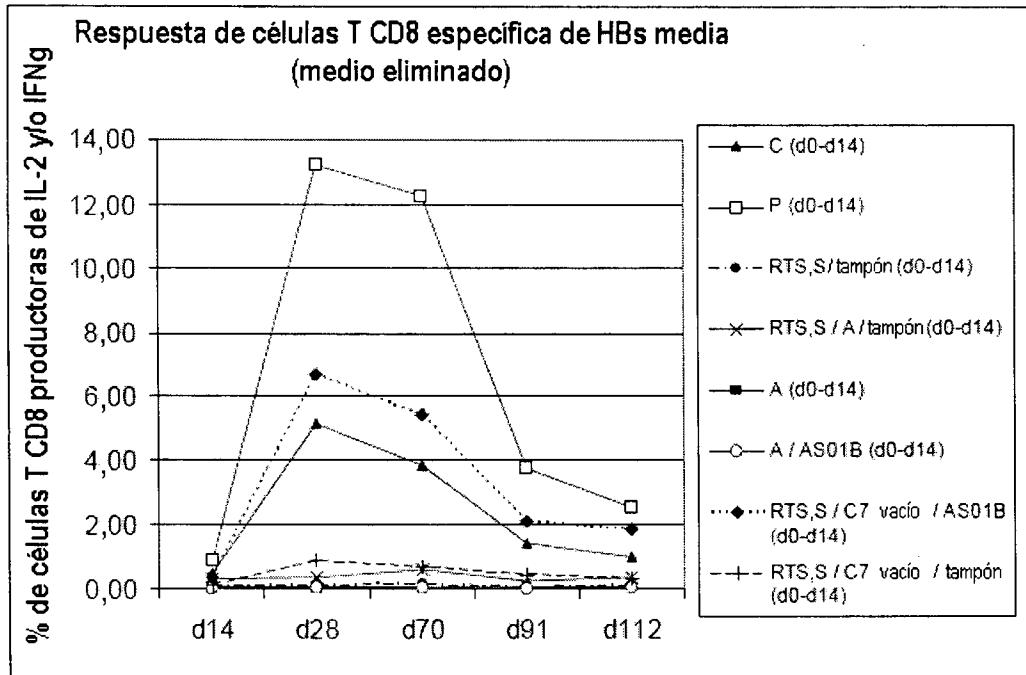


FIGURA 56

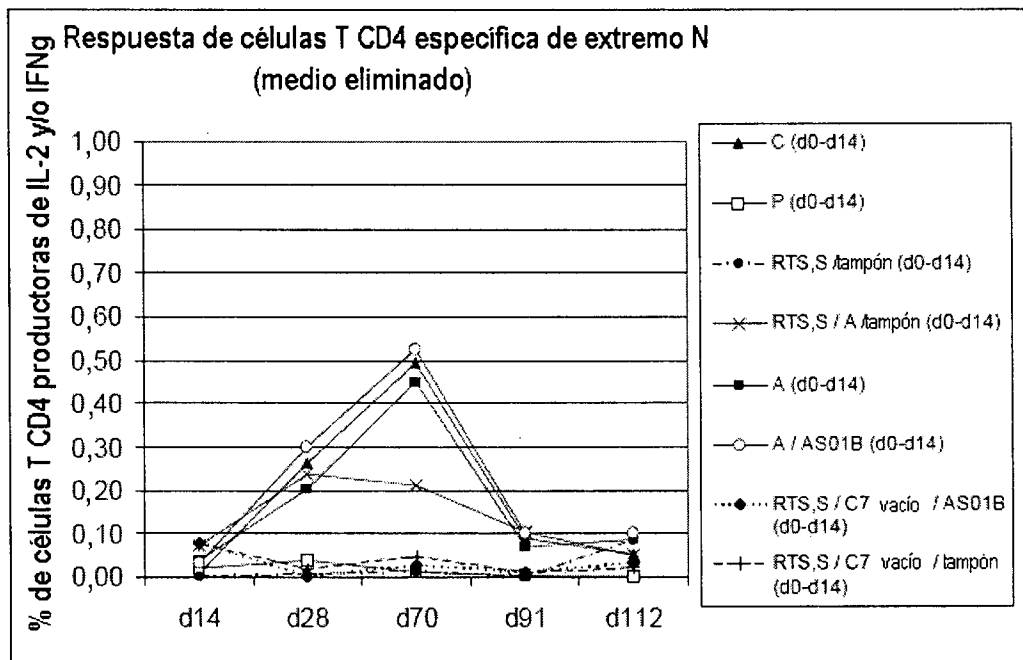


FIGURA 57

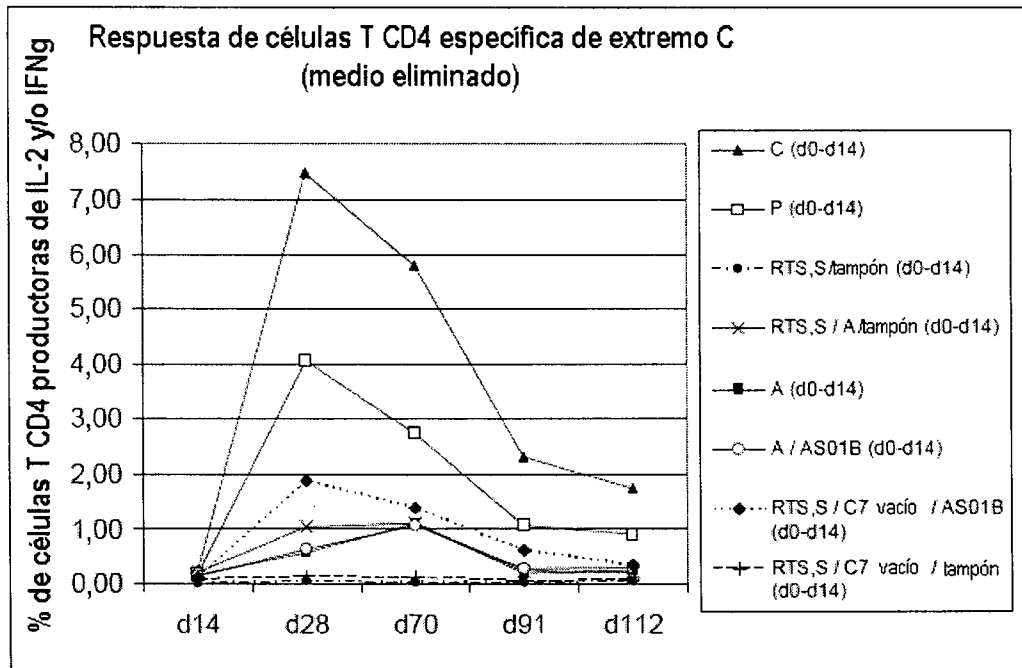


FIGURA 58

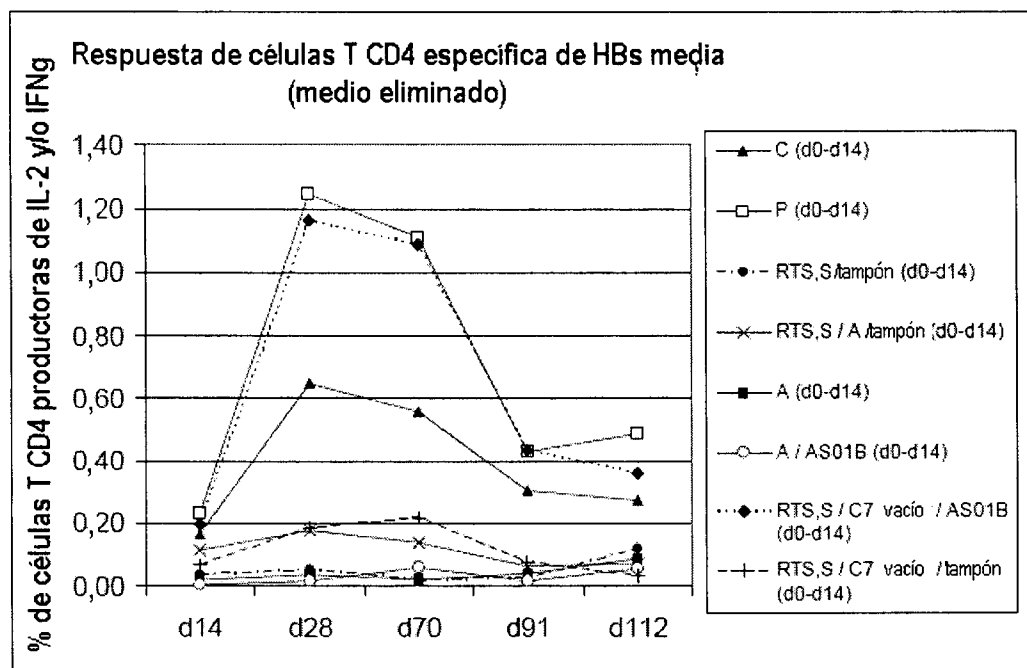


FIGURA 59

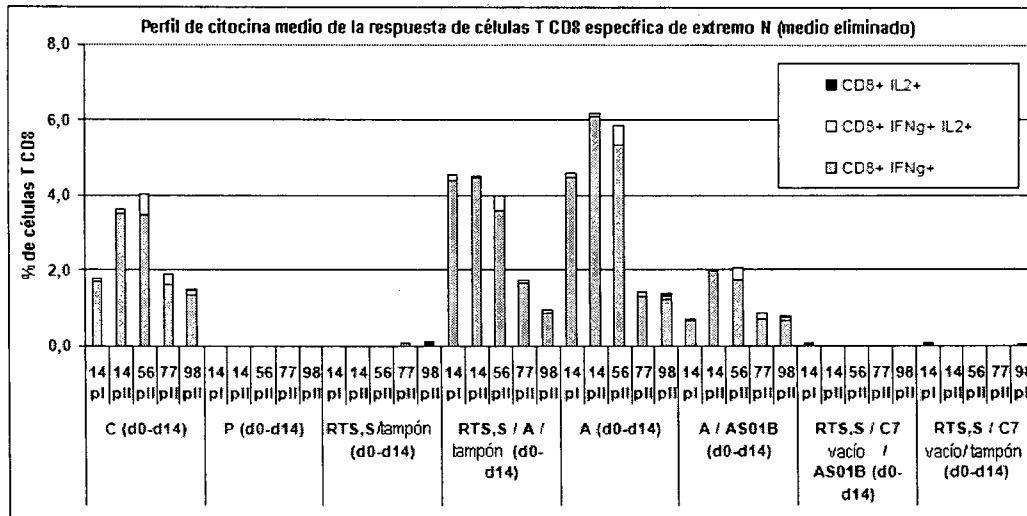


FIGURA 60

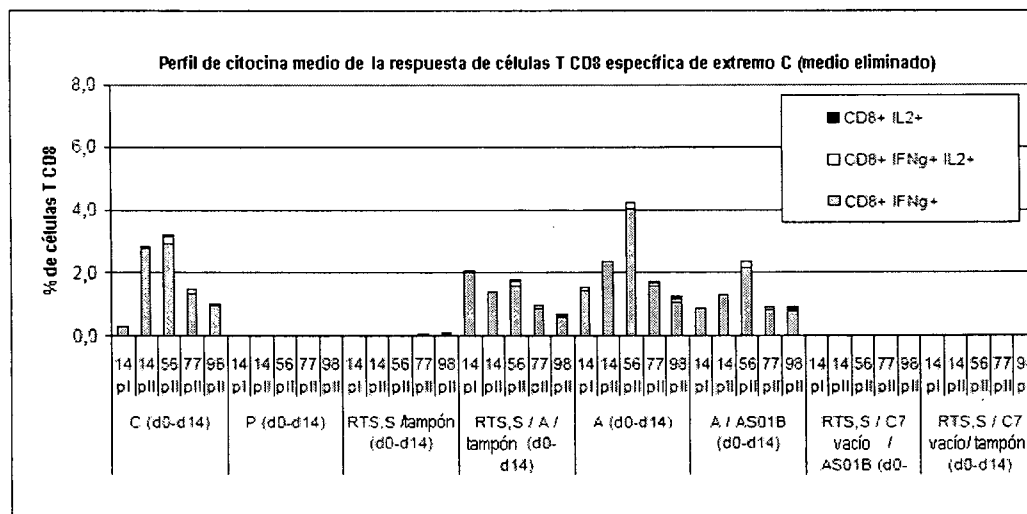


FIGURA 61

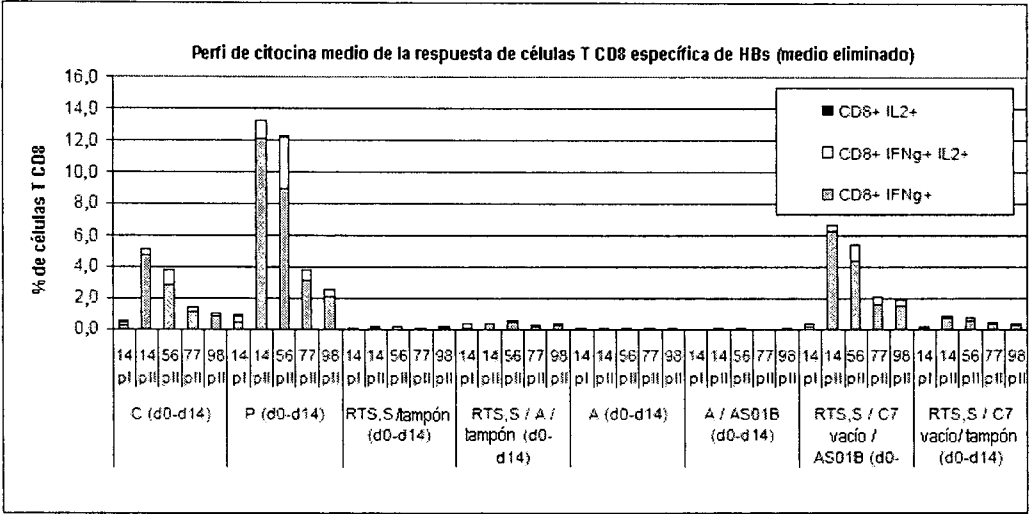


FIGURA 62

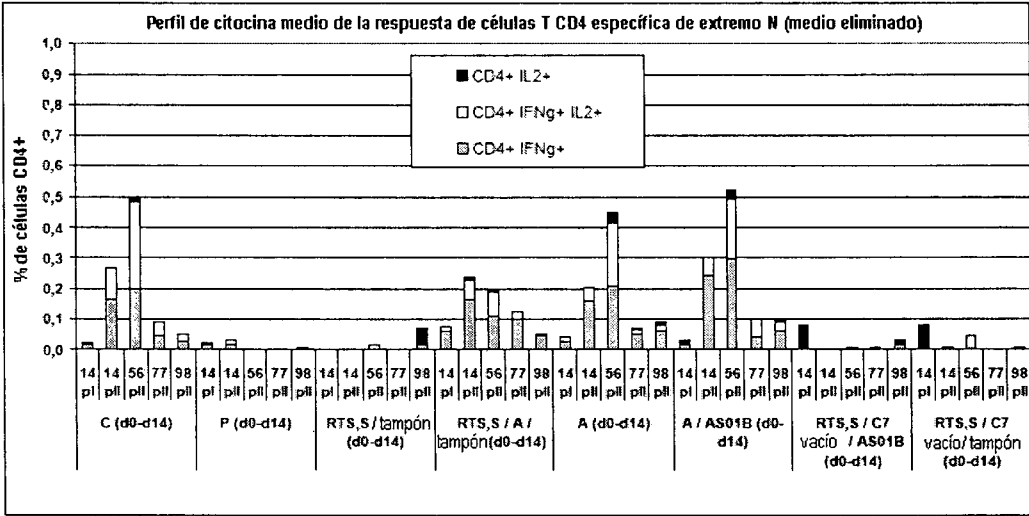


FIGURA 63

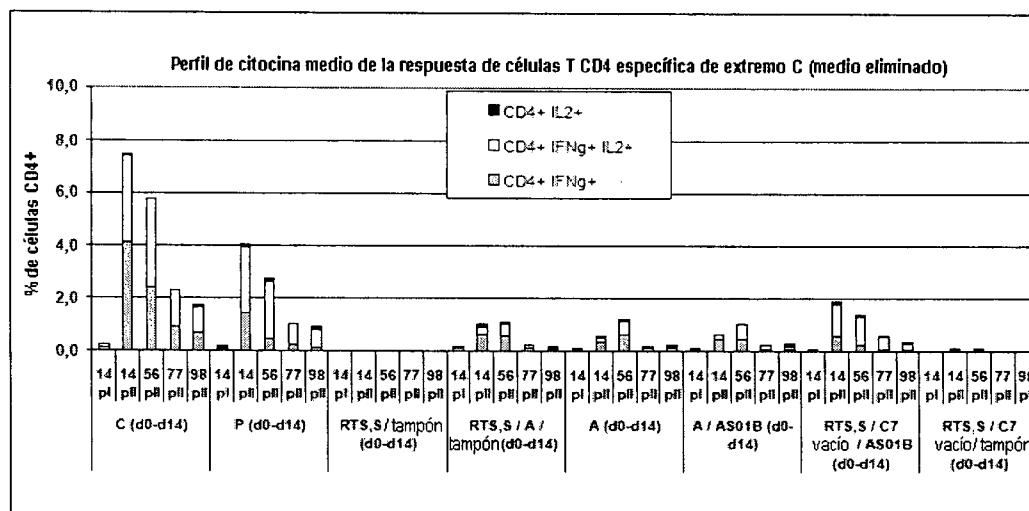


FIGURA 64

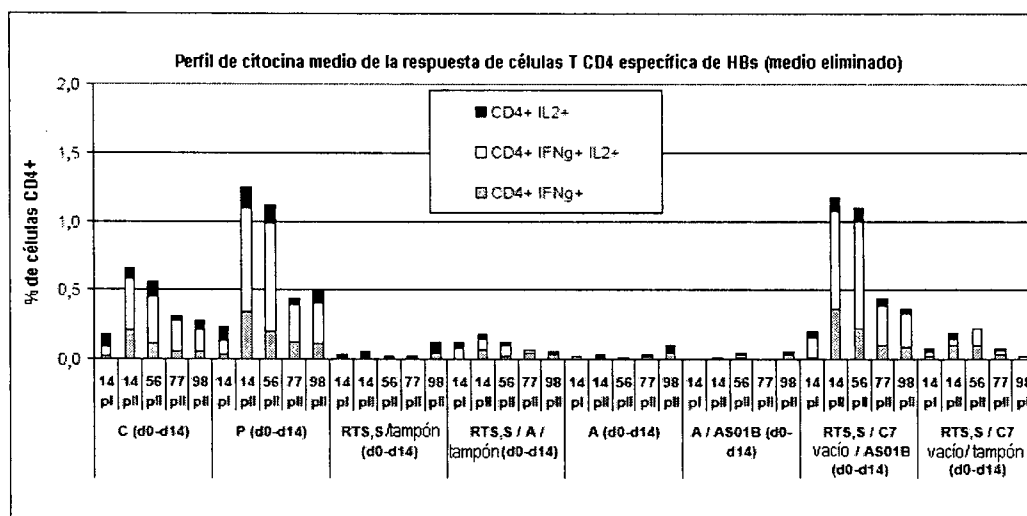


FIGURA 65

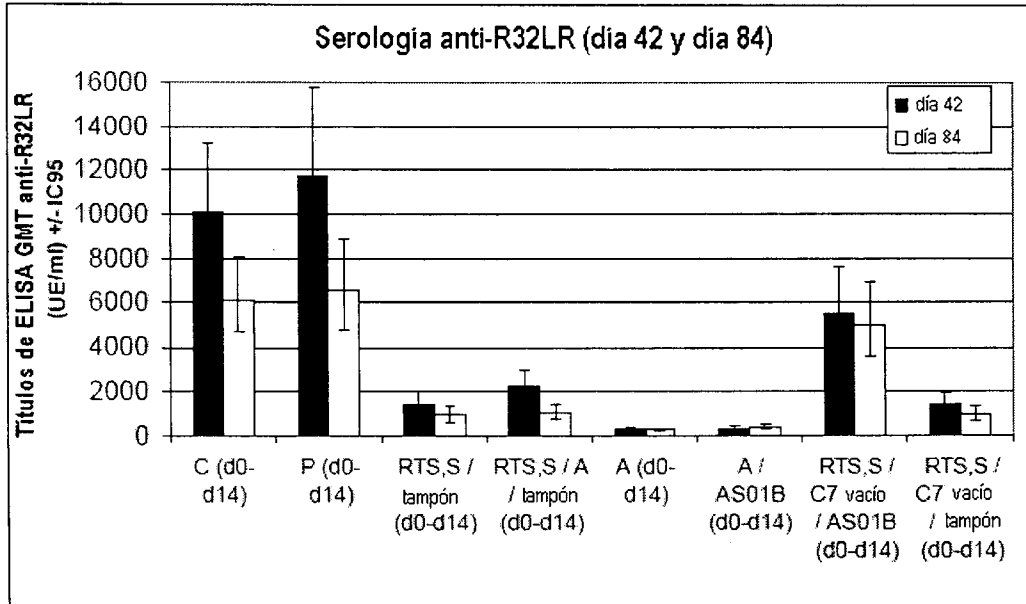


FIGURA 66

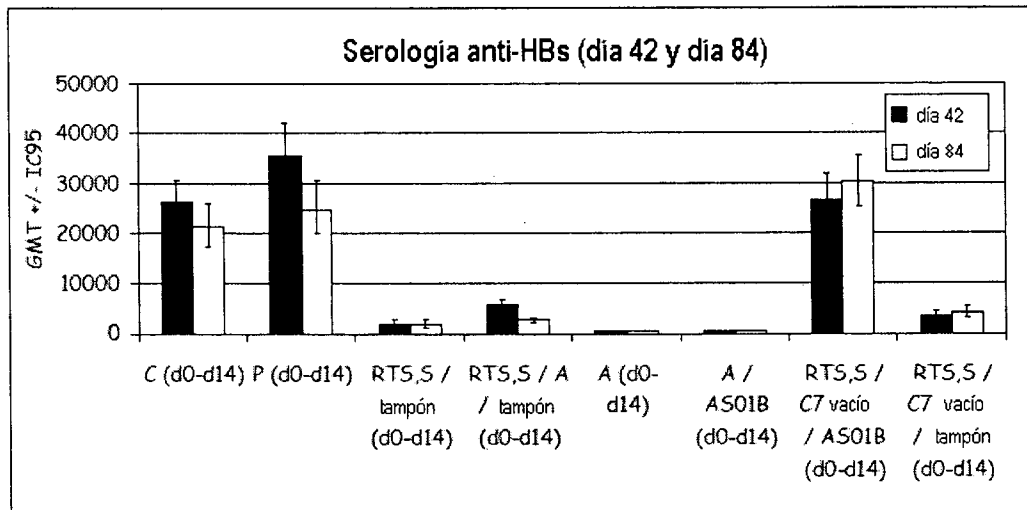


FIGURA 67

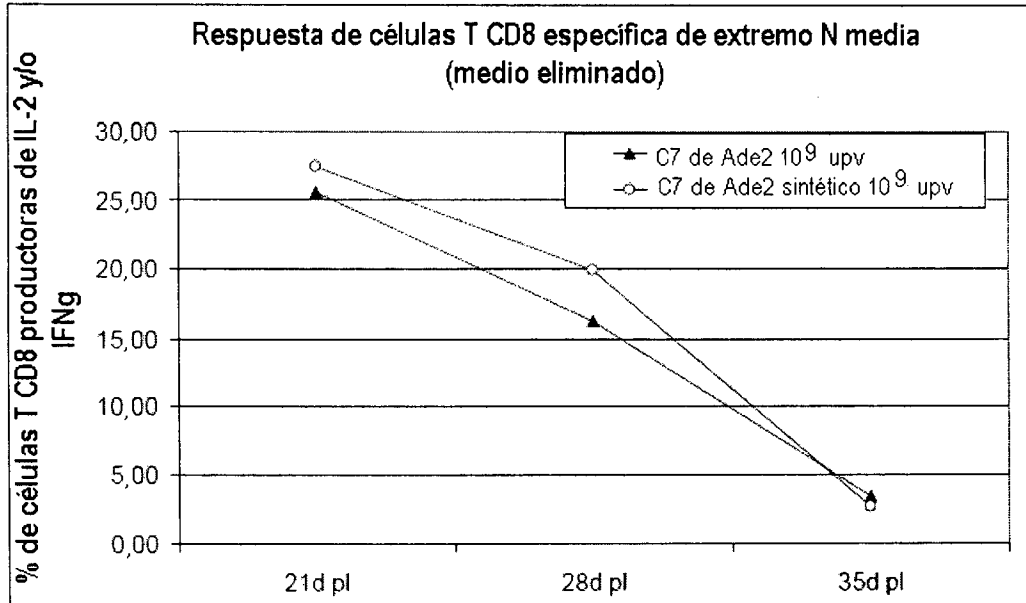


FIGURA 68

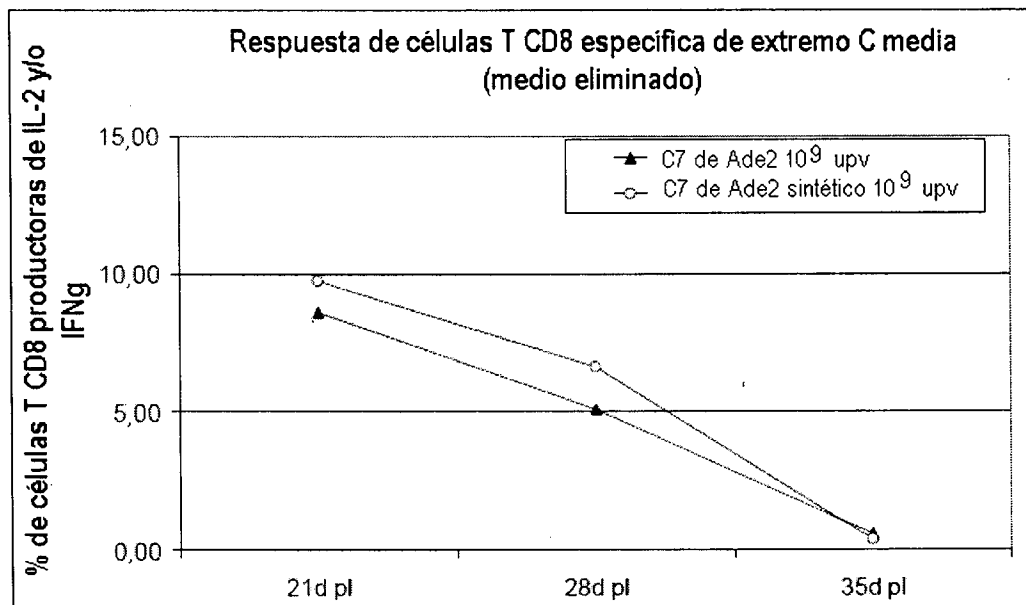


FIGURA 69

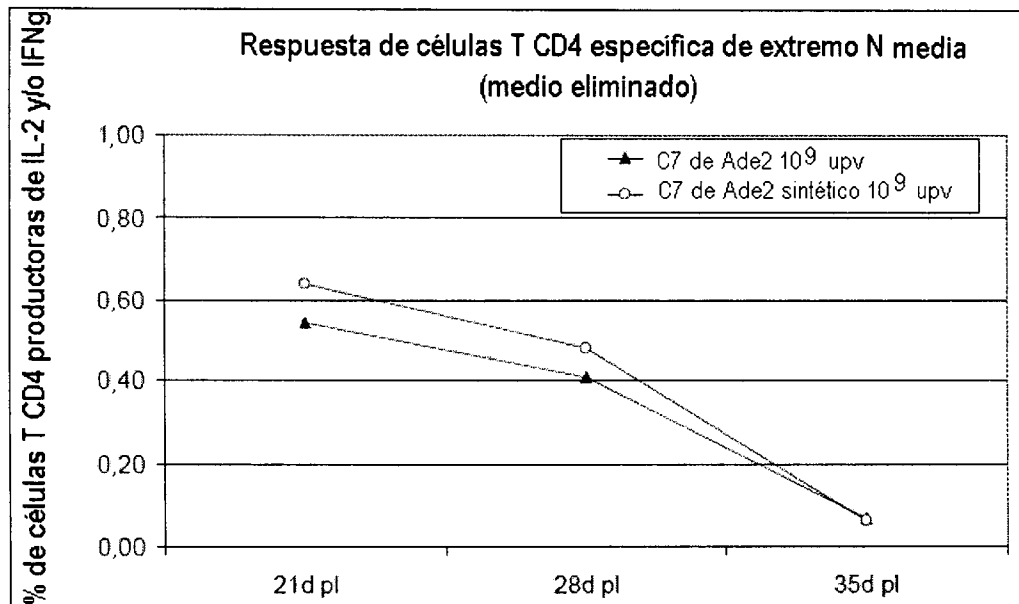
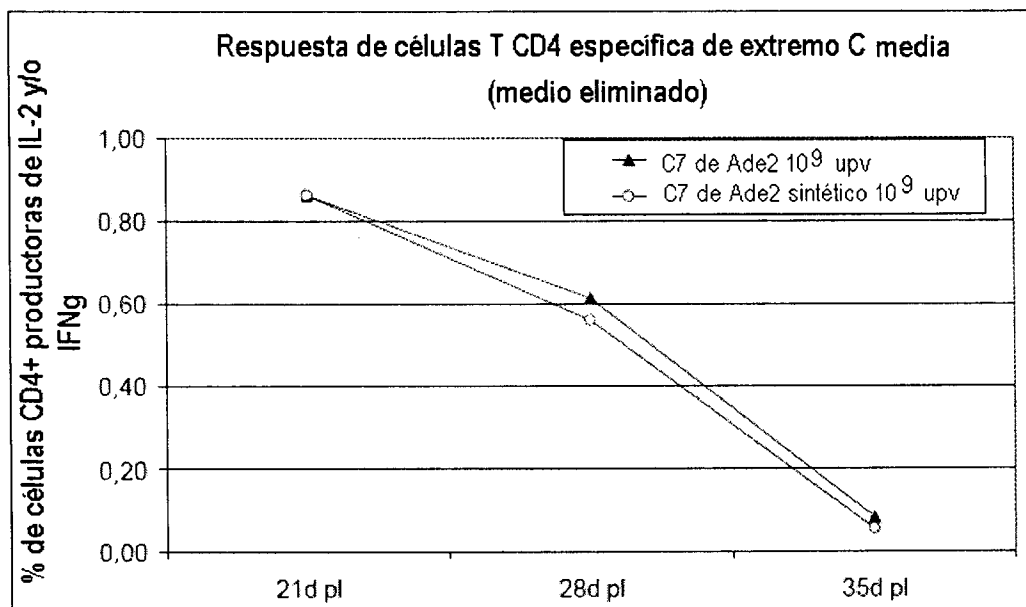


FIGURA 70



1007

FIGURA 71

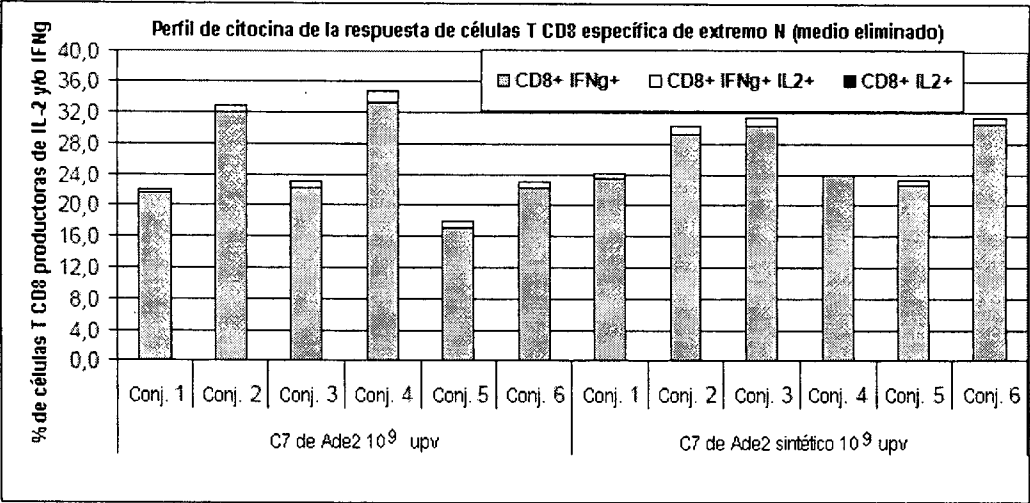


FIGURA 72

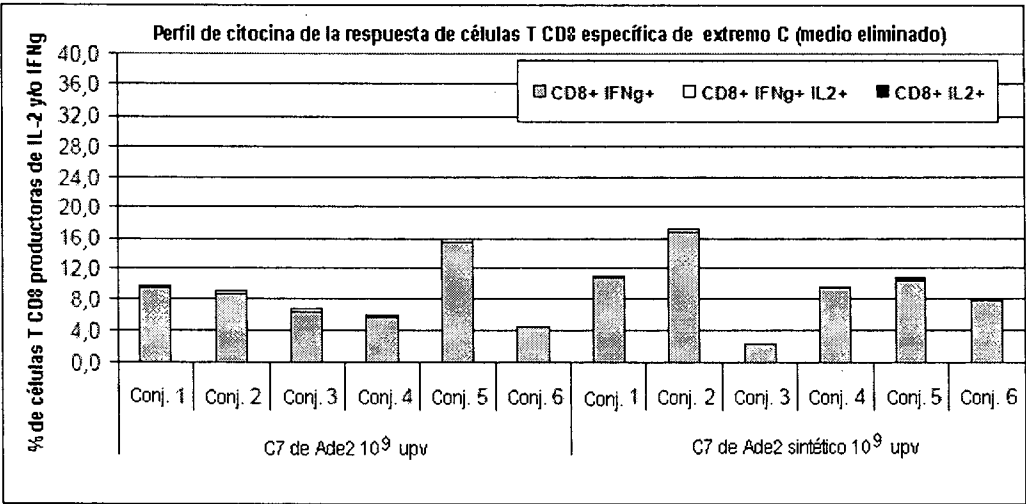


FIGURA 73

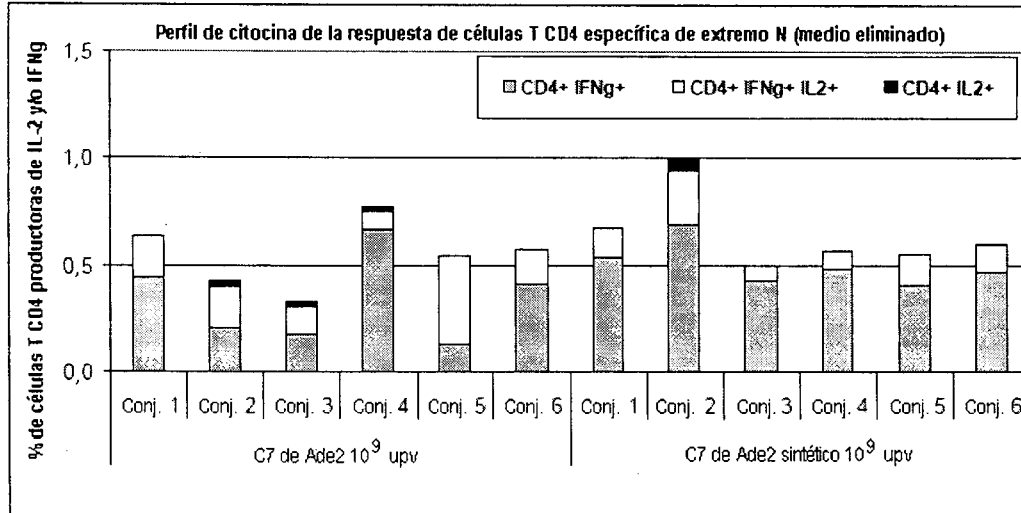
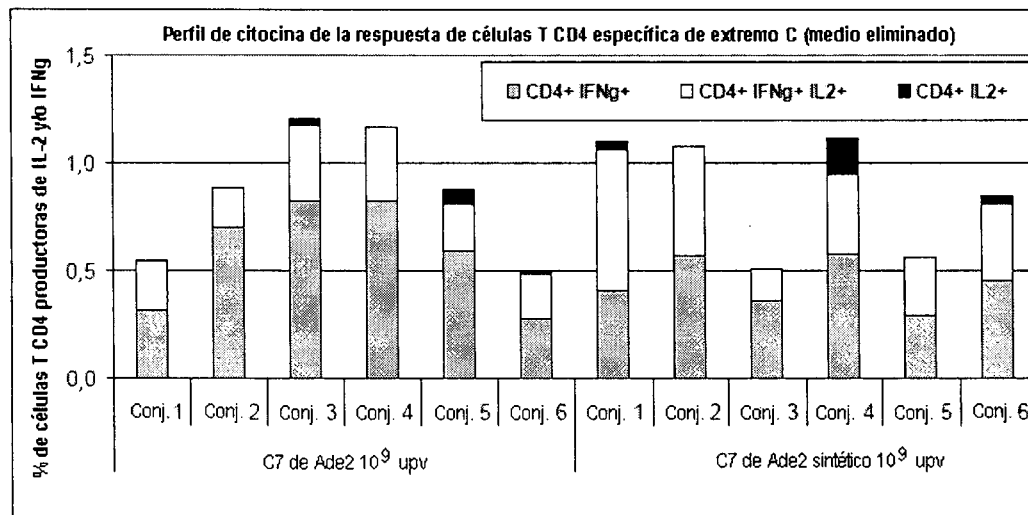


FIGURA 74



LISTADO DE SECUENCIAS

	<110>	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
	<120>	Vacuna
	<130>	VB62729
5	<150>	US60/992802
	<151>	12-06-2007
	<160>	19
	<170>	PatentIn versión 3.5
	<210>	1
10	<211>	382
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia artificial
	<220>	
	<223>	Secuencia de aminoácidos de la proteína Ade2
15	<400>	1

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
180 185 190

Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
195 200 205

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
210 215 220

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
225 230 235 240

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
245 250 255

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln
260 265 270

Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val
275 280 285

Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Ser Ala Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu
290 295 300

Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Lys Glu Tyr Leu Asn Lys Ile Gln Asn
305 310 315 320

Ser Leu Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly
325 330 335

Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu
340 345 350

Leu Asp Tyr Ala Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys
355 360 365

Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser Ala Ile Gly Leu
370 375 380

- <210> 2
<211> 1149
<212> ADN
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de Ade2
<400> 2

```

atgatgagaa aacttgcoat cctcagcgtc agctctttcc tgttcgtgga ggccctcttc      60
caggagtatc agtgctacgg aagcagcagc aatacaaggg tcttgaacga gctcaactat      120
gacaacgctg gaacgaacct gtataacgag ctgyagatga actactatgg caagcaggag      180
aactggtata gcttgaagaa gaacagccgg tccctggggg agaacgaaga cggcaacaac      240
aacaacggcg acaacggcag ggagggcaaa gatgaggaca agagggacgg gaacaacgag      300
gataacgaga agctgcggaa gccaagcac aagaaactca agcagcccg cgcgggaac      360
cgggaccca atgcaaatcc caacgtcgac ccaaacgcaa accctaact ggacccaac      420
gccaatcca acgtcgatcc taatgccaat ccaaatgcca accctaact aaatccta      480
gcaaacccca acgccaatcc taacgccaac ccaaatgcca acccaaacgc taaccccaac      540
gctaacccaa atgcaaatcc caatgctaac ccaaacgtgg accctaact taaccccaac      600
gcaaacccta acgccaatcc taacgcaaac ccaatgcaa acccaaacgc aaatcccaac      660
gctaacccta acgcaaaccc caacgccaac cctaactgca accccaatgc taaccccaac      720
gccaatccaa acgcaaatcc aaacgccaac ccaatgcaa accccaacgc taatcccaac      780
gccaacccaa acgccaatcc taacaagaac aatcagggca acgggcaggg ccataacatg      840
ccgaacgacc ctaatcgga tgtggacgag aacgccaacg ccaacagcgc cgtgaagaac      900
aacaacaacg aggagccctc cgacaagcac atcaaggaat acctgaacaa gatccagaac      960
agtctgagca ccgagtggtc cccctgctcc gtgacctgcg gcaacggcat ccaggtgagg      1020
atcaagcccg gctccgcaa caagcccaag gacgagctgg actacgcaa cgacatcgag      1080
aagaagatct gcaagatgga gaaatgcagc tctgtgttca acgtcgtgaa ctccgccatc      1140
ggcctgtga                                     1149

```

<210> 3

<211> 372

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la proteína Ade1

<400> 3

Gly Asn Asn Glu Asp Asn Glu Lys Leu Arg Lys Pro Lys His Lys Lys
100 105 110

Leu Lys Gln Pro Ala Asp Gly Asn Pro Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn
115 120 125

Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn
130 135 140

Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
145 150 155 160

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
165 170 175

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
180 185 190

Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
195 200 205

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
210 215 220

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
225 230 235 240

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
245 250 255

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His
260 265 270

Asn Met Pro Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala
275 280 285

Asn Ser Ala Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His
290 295 300

Ile Lys Glu Tyr Leu Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu Ser Thr Glu Trp
305 310 315 320

Ser Pro Cys Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys
325 330 335

Pro Gly Ser Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu Leu Asp Tyr Ala Asn Asp
340 345 350

Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn
355 360 365

	Val	Val	Asn	Ser	
		370			
	<210>	4			
	<211>	1119			
	<212>	ADN			
5	<213>	Secuencia artificial			
	<220>				
	<223>	Secuencia de ácido nucleico de Ade1			
	<400>	4			
		atgatgagga aactggccat cctgagcgtg agcagcttcc tgttcgtgga ggccctgttt			60
		caggagtacc agtgctacgg cagcagcagc aacacccggg tgctgaacga gctgaactac			120
		gacaacgcgg gcaccaacct gtacaacgag ctggagatga actactacgg caagcaggag			180
		aactggtaca gcttgaagaa gaacagccgg tctctgggcg agaacgacga cggcaacaac			240
		aacaacggcg acaacggccg ggagggcaag gacgaggaca agcgggacgg caacaacgag			300
		gacaacgaga agctgcggaa gcccaagcac aagaaactta agcagcccg cgcggaac			360
		cccgacccca acgccaaccc caacgtggac cccaacgcca atcctaattgt cgaccccaat			420
		gccaatccga acgttgatcc caatgcgaat cctaacgcta accccaatgc caacccaat			480
		gccaatccaa atgcgaatcc caacgcgaat ccaaacgcaa accctaattgc taatccaaac			540
		gctaattcta atgcgaatcc caatgctaac ccaaacgtcg atcctaacgc aaatccgaac			600
		gctaacccca acgcaaatcc caacgctaac ccgaacgcaa accctaacgc caatccgaat			660
		gccaaaccaa acgccaaccc gaacgctaat ccgaatgcta acccgaatgc taatcctaac			720
		gcaaacccaa atgcgaaccc caatgcaaac ccgaacgcca atcccaacgc caatcctaac			780
		gccaacaaga acaatcaggg caacggccag ggccacaaca tgcccaacga cccaacggg			840
		aacgtggacg agaacgcaa cgcgaacagc gccgtgaaga acaacaacaa cgaggagccc			900
		agcgacaagc acatcaagga gtacctgaac aagatccaga acagcctgag caccgagtgg			960
		agccocctgca gcgtgacctg cggcaacggc attcaggtgc ggatcaagcc cggcagcgcc			1020
		aacaagccca aggaogagct ggactacgcc aatgacatcg agaagaagat ctgcaagatg			1080
		gagaagtgca gcagcgtgtt caacgtggtg aactcctga			1119
10	<210>	5			
	<211>	314			
	<212>	PRT			

Gly Ile Ser Ile Thr Lys Asp Gly Ile Gln Leu Gly Thr Asp Ser Asp
35 40 45

Gly Gln Ala Ile Tyr Ala Asp Glu Thr Tyr Gln Pro Glu Pro Gln Val
50 55 60

Gly Asp Ala Glu Trp His Asp Ile Thr Gly Thr Asp Glu Lys Tyr Gly
65 70 75 80

Gly Arg Ala Leu Lys Pro Asp Thr Lys Met Lys Pro Cys Tyr Gly Ser
85 90 95

Phe Ala Lys Pro Thr Asn Lys Glu Gly Gly Gln Ala Asn Val Lys Thr
100 105 110

Glu Thr Gly Gly Thr Lys Glu Tyr Asp Ile Asp Met Ala Phe Phe Asp
115 120 125

Asn Arg Ser Ala Ala Ala Ala Gly Leu Ala Pro Glu Ile Val Leu Tyr
130 135 140

Thr Glu Asn Val Asp Leu Glu Thr Pro Asp Thr His Ile Val Tyr Lys
145 150 155 160

Ala Gly Thr Asp Asp Ser Ser Ser Ser Ile Asn Leu Gly Gln Gln Ser
165 170 175

Met Pro Asn Arg Pro Asn Tyr Ile Gly Phe Arg Asp Asn Phe Ile Gly
180 185 190

Leu Met Tyr Tyr Asn Ser Thr Gly Asn Met Gly Val Leu Ala Gly Gln
195 200 205

Ala Ser Gln Leu Asn Ala Val Val Asp Leu Gln Asp Arg Asn Thr Glu
210 215 220

Leu Ser Tyr Gln Leu Leu Leu Asp Ser Leu Gly Asp Arg Thr Arg Tyr
225 230 235 240

Phe Ser Met Trp Asn Gln Ala Val Asp Ser Tyr Asp Pro Asp Val Arg
245 250 255

Ile Ile Glu Asn His Gly Val Glu Asp Glu Leu Pro Asn Tyr Cys Phe
260 265 270

Pro Leu Asp Ala Val Gly Arg Thr Asp Thr Tyr Gln Gly Ile Lys Ala
275 280 285

Asn Gly Asp Asn Gln Thr Thr Trp Thr Lys Asp Asp Thr Val Asn Asp
290 295 300

Ala Asn Glu Leu Gly Lys Gly Asn Pro Phe
305 310

<210> 6
<211> 179
<212> PRT
5 <213> Pan7 de adenovirus de chimpancé
<400> 6

Thr Leu Trp Thr Thr Ala Asp Pro Ser Pro Asn Cys Lys Ile Tyr Ser
1 5 10 15

Glu Lys Asp Ala Lys Leu Thr Leu Cys Leu Thr Lys Cys Gly Ser Gln
20 25 30

Ile Leu Gly Thr Val Thr Val Leu Ala Val Asn Asn Gly Ser Leu Asn
35 40 45

Pro Ile Thr Asn Thr Val Ser Thr Ala Leu Val Ser Leu Lys Phe Asp
50 55 60

Ala Ser Gly Val Leu Leu Ser Ser Ser Thr Leu Asp Lys Glu Tyr Trp
65 70 75 80

Asn Phe Arg Lys Gly Asp Val Thr Pro Ala Glu Pro Tyr Thr Asn Ala
85 90 95

Ile Gly Phe Met Pro Asn Ile Lys Ala Tyr Pro Lys Asn Thr Ser Ala
100 105 110

Ala Ser Lys Ser His Ile Val Ser Gln Val Tyr Leu Asn Gly Asp Glu
115 120 125

Ala Lys Pro Leu Met Leu Ile Ile Thr Phe Asn Glu Thr Glu Asp Ala
130 135 140

Thr Cys Thr Tyr Ser Ile Thr Phe Gln Trp Lys Trp Asp Ser Thr Lys
145 150 155 160

Tyr Thr Gly Glu Thr Leu Ala Thr Ser Ser Phe Thr Phe Ser Tyr Ile
165 170 175

Ala Gln Glu

<210> 7
<211> 19
10 <212> PRT

<213> *Plasmodium falciparum*

<400> 7

Asn Asn Gly Asp Asn Gly Arg Glu Gly Lys Asp Glu Asp Lys Arg Asp
1 5 10 15

Gly Asn Asn

5 <210> 8

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos derivada de proteína CS de *P. falciparum*

<400> 8

Ala Ile Gly Leu
1

<210> 9

15 <211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos derivada de proteína CS de *P. falciparum*

<400> 9

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn
1 5 10 15

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn
20 25 30

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp
35 40 45

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn
50 55 60

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn
65 70 75 80

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn
85 90 95

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn
100 105 110

Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
115 120

<210> 10

<211> 144

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos derivada de proteína CS de *P. falciparum*

<400> 10

Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro
1 5 10 15

Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
20 25 30

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
35 40 45

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
50 55 60

Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
65 70 75 80

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
85 90 95

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
100 105 110

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
115 120 125

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
130 135 140

<210> 11
<211> 20
<212> ADN
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido CpG
<400> 11
tccatgacgt tccatgacgt 20

10 <210> 12
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>

15 <223> Oligonucleótido CpG
<400> 12

	tctcccagcg tggccat	18
	<210> 13	
	<211> 30	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido CpG	
	<400> 13	
	accgatgacg tcgcgggtga cggcaccacg	30
10	<210> 14	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido CpG	
	<400> 14	
	tgcgtgtttt gtcgttttgt cgtt	24
	<210> 15	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido CpG	
	<400> 15	
25	tccatgacgt tccatgatgt	20
	<210> 16	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido CpG	
	<400> 16	
	tgcacgtttt cggcgcgcg cg	22
	<210> 17	

<211> 2250
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
5 <223> Módulo de expresión de Ade1
<400> 17
taactataac ggtcctaagg tagcgaaagc tcagatcggc tgacggcca acgacccccg 60
cccatgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg 120
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca 180
tatgccaaagt ccgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggccgcct ggcattatgc 240
ccagtacatg accttacggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc 300
tattaccatg gtgatgcggg tttggcagta caccaatggg cgtggatagc ggtttgactc 360
acggggatgt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcacaaaaa 420
tcaacgggac tttccaaaat gtogtaataa ccccgccccg ttgacgcaaa tgggcggtag 480

gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctcgttta gtgaaccgtc agatcgctg	540
gagacgccat ccacgctgtt ttgacctcca tagaagacac cgggaccgat ccagcctcgg	600
cggccgggaa cgggtgcattg gaacgcggat tccccgtgcc aagagtgcgg ccagctttat	660
tgcggtagtt tatcacagtt aaattgctaa cgcagtcagt gcttctgaca caacagtctc	720
gaacttaagc tgcagaagtt ggtcgtgagg cactgggcag gtaagtatca aggttacaag	780
acaggtttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga cagagaagac tcttgcgttt	840
ctgataggca cctattggtc ttactgacat ccactttgcc tttctctcca cagggtgtcca	900
ctcccagttc aattacagct cttaaaggcta gagtggccgc accatgatga ggaaactggc	960
catctcgagc gtgagcagct tctgttctgt ggaggccctg tttcaggagt accagtgtca	1020
cggcagcagc agcaacaccc ggggtgtgaa cgagctgaac tacgacaacg ccggcaccaa	1080
cctgtacaac gagctggaga tgaactacta cggcaagcag gagaactggt acagcctgaa	1140
gaagaacagc cgggtctctgg gcgagaacga cgacggcaac aacaacaacg gcgacaacgg	1200
cggggagggc aaggacgagg acaagcggga cggcaacaac gaggacaacg agaagctgcg	1260
gaagcccaag cacaagaaac ttaagcagcc cgcgcagggc aaccccgacc ccaacgcca	1320
ccccaacgtg gaccccaacg ccaatcctaa tgtcgacccc aatgccaatc cgaacgttga	1380
tcccaatgcg aatcctaacg ctaaccccaa tgccaacca aatgccaatc caaatgcaaa	1440
tcccaacgcc aatccaaaag caaacccctaa tgctaatacca aacgctaata ctaatgccaa	1500
tcccaatgct aacccaaaag tcgatcctaa cgcaaatccg aacgctaacc ccaacgcaaa	1560
tcccaacgct aaccogaacg caaacccctaa cgccaatccg aatgccaaac caaacgcca	1620
ccggaacgct aatccgaatg ctaacccgaa tgctaatact aacgcaaac ccaatgcaaa	1680
ccccaatgca aaccogaacg ccaatcccaa cgccaatcct aatgccaaac agaacaatca	1740
gggcaacggc cagggccaca acatgccccaa cgaccccaac cggaacgtgg acgagaacgc	1800
caacgccaac agcgccgtga agaacaacaa caacgaggag ccagcgaca agcacatcaa	1860
ggagtacctg aacaagatcc agaacagcct gagcaccgag tggagccctt gcagcgtgac	1920
ctgcgccaac ggcattcagg tgccgatcaa gcccggcagc gccacaagc ccaaggacga	1980
gctggactac gccaatgaca tcgagaagaa gatctgcaag atggagaagt gcagcagcgt	2040
gttcaacgtg gtgaactcct gaggatccga tctttttccc tctgcaaaa attatgggga	2100
catcatgaag ccccttgagc atctgacttc tggctaataa aggaaattta ttttcattgc	2160
aatagtgtgt tggaaatttt tgtgtctctc actcggaagc gatctgaatt catctatgtc	2220
gggtgcggag aaagaggtaa tgaaatygca	2250

taactataac ggtcctaagg tagcgaaagc tcagatcggc tgaccgccca acgacccccg	60
cccattgacg toaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg	120
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca	180
tatgccagt cgcgcccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgccg gccattatgc	240
ccagtacatg accttacggg accttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc	300
tattaccatg gtgatgcggt tttggcagta caccaatggg cgtggatagc ggtttgactc	360
acgggggattt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcacaaaaa	420
tcaacgggac tttccaaaat gtctataata ccccgccccg ttgacgcaaa tggggcgtag	480
gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctcgttta gtgaaccgtc agatcgccg	540
gagacggcat ccacgctggt ttgacctcca tagaagacac cgggaccgat ccagcctccg	600
cggcggggaa cgggtgcattg gaacgggat tccccgtgcc aagagtgcgg ccagctttat	660
tgcggtagtt tatcacagtt aaattgctaa cgcagtcagt gcttctgaca caacagtctc	720
gaacttaagc tgcagaagtt ggtcgtgagg cactgggcag gtaagtatca aggttacaag	780
acaggtttaa gyagaccaat agaaactggg cttgtcgaga cagagaagac tcttgcgttt	840
ctgataggca cctattgggc ttaactgacat ccactttgcc tttctctcca cagggtgtcca	900
ctcccagttc aattacagct cttaaggcta gagtggccgc accatgatga gaaaacttgc	960
catctcagc gtcagctctt tccgttctgt ggaggccctc ttccaggagt atcagtgcta	1020
cgggaagcagc agcaatacaa ggytcctgaa cgaactcaac tatgacaacg ctggaacgaa	1080
cctgtataac gagctggaga tgaactacta tggcaagcag gagaactggt atagcctgaa	1140
gaagaacagc cggtcctggy gcyagaacga cgcaggcaac aacaacaacg gcgacaacgg	1200
caggggagggc aaagatgagc acaagaggga cgggaacaac gaggataacg agaagctgcg	1260
gaagcccaag cacaagaaac tcaagcagcc cgcgcagggg aaccgggacc ccaatgcata	1320
tcccaacgtc gacccaaacg caaacccctaa cgtggacccc aacgccaatc ccaacgtcga	1380
tccaatgccc aatccaaatg ccaaccctaa cgcataacct aatgcaaacc ccaacgccaa	1440
tccaaacgcc aacccaaatg ccaaccctaa cgcataacct aacgctaacc caaatgcata	1500
tccaatgctt aacccaaacg tggacccctaa cgcataacct aacgcaaacc ctaacgccaa	1560
tccaaacgca aaccccaatg caaacccctaa cgcataacct aacgctaacc ctaacgcata	1620
cccaacgcc aaccccaatg caaacccctaa tgcataacct aacgccaatc caaacgcata	1680
tccaaacgcc aaccccaatg caaacccctaa cgcataacct aacgccaatc caaacgcata	1740
tccaaacagc aacaatcagg gcaacgggca gggccataac atgcggaacg accctaaccg	1800
gaatgtggac gagaacgcca acgccaacag cgcctggaag aacaacaaca acgaggagcc	1860
ctccgacaag cacatcaagg aatacctgaa caagatccag aacagtctga gcaccgagtg	1920
gtccccctgc tccgtgacct gcggcaacgg catccaggtg aggatcaagc ccggctccgc	1980

catcatcaat aatatacctc aaacttttgg tgcgcgttaa tatgcaaatg agctgtttga	60
at ttggggag ggaggaaggt gattggccga gagacgggag accgttaggg gcggggcggg	120
tgacgttttg atgacgtggc cgtgaggcgg agcgggtttg caagtctctg tgggaaaagt	180
gacgtcaaac gaggtgtggt ttgaacacgg aaatactcaa tttcccgcg ctctctgaca	240
ggaaatgagg tgtttctggg cggatgcaag tgaaaacggg ccattttcgc gcgaaaactg	300
aatgaggaag tgaaaatctg agtaatttcg cgtttatggc agggaggagt atttgccgag	360
ggccgagtag actttgaccg attacgtggg ggtttcgatt accgtatttt tcacctaaat	420
ttccgcgtac ggtgtcaaag tccggtgttt ttacatcatt tccccgaaa gtgccacctg	480
acgtaaactat aacggtccta aggtagcgaa agctcagatc ggctgaccgc ccaacgacct	540
ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca	600
ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtag atcaagtgt	660
tcatatgcca agtcggcccc ctattgacgt caatgacggg aaatggcccg cctggcatta	720
tgcccagtag atgaccttac gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat	780
cgtattacc atggtgatgc ggttttggca gtacaccaat gggcgtggat agcggtttga	840
ctcaccggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggacca	900
aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa taaccccgc ccgttgacgc aaatgggcgg	960
taggcgtgta cggtgaggag tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcgc	1020
ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc gatccagcct	1080
ccgcggccgg gaacggtgca ttggaacgg gattccccgt gccaaagatg cggccagctt	1140
tattgoggta gtttatcaca gttaaattgc taacgcagtc agtgcttctg acacaacagt	1200
ctcgaactta agctgcagaa gttggtcgtg aggcactggg caggtaagta tcaaggttac	1260
aagacagggt taaggagacc aatagaaact gggcttgtcg agacagagaa gactcttgcg	1320
tttctgtag gcacctattg gtcttactga catccacttt gcctttctct ccacaggtgt	1380

ccactcccag ttcaattaca gctcttaagg ctagagtggc cgcaccatga tgagaaaact	1440
tgccatccctc agcgtcagct ctttcctgtt cgtggaggcc ctcttcagg agtatcagt	1500
ctacgggaagc agcagcaata caagggtcct gaacgagctc aactatgaca acgctggaac	1560
gaacctgtat aacgagctgg agatgaacta ctatggcaag caggagaact ggtatagcct	1620
gaagaagaac agccggtccc tgggcgagaa cgacgacggc aacaacaaca acggcgacaa	1680
cggcagggag ggcagaagatg aggacaagag ggacgggaac aacgaggata acgagaagct	1740
ggggaagccc aagcacaaga aactcaagca gcccgccgac gggaacccgg accccaatgc	1800
aaatcccaac gtcgacccaa acgcaacccc taacgtggac cccaacgcca atcccaacgt	1860
cgatccctaat gccaatccaa atgccacccc taacgcaaat cctaatacaa accccaacgc	1920
caatccctaac gccaacccaa atgccacccc aaacgctaac cccaacgcta acccaaatgc	1980
aaatcccaat gctaaccctaa acgtggaccc taacgctaac cccaacgcaa accctaacgc	2040
caatccctaac gcaaacccaa atgcaacccc aaacgcaaat cccaacgcta accctaacgc	2100
aaaccccaac gccaacccaa atgcaacccc caatgctaac cccaacgcca atccaaacgc	2160
aaatcccaac gccaacccaa atgcaacccc caacgctaat cccaacgcca acccaaacgc	2220
caatccctaac aagaacaatc agygcaacgg gcayggccat aacatgcga acgaccctaa	2280
tgggaatgtg gacgagaacg ccaacgcaa cagcgccgtg aagaacaaca acaacgagga	2340
gcctccgac aagcacatca aggaatacct gaacaagatc cagaacagtc tgagcaccga	2400
gtggtccccc tgctccgtga cctgcggcaa cggcatccag gtgaggatca agcccggtc	2460
cgccacaag cccaaggacg agctggacta cgccaacgac atcgagaaga agatctgcaa	2520
gatggagaaa tgcagctctg tgttcaacgt cgtgaactcc gccatcgcc tgtgaggatc	2580
cgatcttttt cctcttgcca aaaattatgg ggacatcatg aagccccctg agcatctgac	2640
ttctggctaa taaaggaaat ttattttcat tgcaatagtg tgttggaatt tttgtgtct	2700
ctcactcgga agcagatctga attcatctat gtgggtgctg gagaaagagg taatgaaatg	2760
gcattatggg tattatgggt ctgcattaat gaatcgccca gatatgctgg ccaccggtga	2820
tgtgacctcg ccccccgca agacatggcc cgagtctgag cacaacgtca tgacctgatg	2880
caatgtgcac ctggggtccc gccgaggcat gttcatgccc taccagtga acatgcaatt	2940
tgtgaagggtg ctgctggagc ccgatgccat gtccagagtg agcctgacgg ggtgtttga	3000
catgaatgtg gagctgtgga aaattctgag atatgatgaa tccaagacca ggtgccgggc	3060
ctgcgaatgc ggaggcaagc acgccaggct tcagcccggtg tgtgtggagg tgacggagga	3120
cctgcgaccc gatcatttgg tgtgtctctg caacgggacg gagtccggct ccagcgggga	3180
agaatctgac tagagttagt agtgtttggg ggaggtggag ggcttgtatg aggggcagaa	3240
tgactaaaat ctgtgttttt ctgtgtgttg cagcagcatg agcggaagcg cctcctttga	3300
gggaggggta ttcagccctt atctgacggg gogtctcccc tctggggcg gagtgcgtca	3360
gaatgtgatg ggatccacgg tggacggcg gcccggtgcag cccgcgaact ctccaacct	3420

gacctacgag accctgagct cctcgtccgt ggacgcagct gccgcgcag ctgctgcttc	3480
cgccgcgcagc gccgtgcgcg gaattggccct gggcgccggc tactacagct ctctggtggc	3540
caactcgact tccaccaata atcccgccag cctgaacgag gagaagctgc tgctgctgat	3600
ggcccagctc gaggccctga cccagcgctt gggcgagctg acccagcagg tggctcagct	3660
gcaggcgagg acgcggggcg cggttgccac ggtgaaaacc aaataaaaaa tgaatcaata	3720
aataaacgga gacgggtgtt gattttaaca cagagtcttg aatctttatt tgatttttcg	3780
cgcgcgtag gccctggacc accggtctcg atcattgagc acccggtgga tttttccag	3840
gaaccgtag aggtgggctt ggatgttgag gtacatgggc atgagccgt cccgggggtg	3900
gaggtagctc cattgcaggc cctcgtgctc gggggtggtg ttgtaaatca cccagtcata	3960
gcagggggcg agggcggtgt gctgcacgat gtccctgagg aggagactga tggccacggg	4020
cagccccctg gtgtagggtg tgacgaacct gttgagctgg gagggatgca tgggggggga	4080
gatgagatgc atcttggcct ggatcttgag attggcgatg tccccccca gatcccgccg	4140
gggggttcag ttgtgcagga ccaccagcac ggtgtatccg gtgcacttgg ggaatttgc	4200
atgcaacttg gaagggaagg cgtgaaagaa ttggagagc ccttctgac cggccaggtt	4260
ttccatgcac tcacccatga tgatggcgat gggcccgtag gcggcgccct gggcaaagac	4320
gtttcggggg toggacacat cgtagtgtg gtccctgggtg agctcgtcat aggcatttt	4380
aatgaatttg gggcgagggy tgcccgactg ggggacgaag gtgccctcga tcccgggggc	4440
gtagtgtccc tcgcagatct gcactccca ggccctgagc tcggaggggg ggatcatgtc	4500
cacctgcggg gcgatgaaaa aaacggtttc cggggcgggg gagatgagct gggccgaaag	4560
cagggttcgg agcagctggg acttgccga gccggtgggg ccgtagatga ccccgatgac	4620
cggctgcagg tggtagtgtg ggagagaca gctgcctcc tcgcggagga gggggggcac	4680
ctcgttcac atctcgcgca catgcatgtt ctgcgcacg agttccgcca ggagcgctc	4740
gccccccagc gagaggagct cttgcagcga ggcgaagttt ttcagcggtc tgagcccgtc	4800
ggccatgggc attttgaga ggtctgttg caagagtcc agacggtccc agagctcgtt	4860
gatgtgctct agggcatctc gatccagcag acctcctcgt ttcgcggtt gggcgactg	4920
cgggagtagg gcaccaggcg atgggcgtcc agcgaggcca gggtcgggtc cttccagggt	4980
cgcagggtcc gcgtcagcgt ggtctccgtc acggtgaagg ggtgcgcgc gggctgggcg	5040
cttgcgagyg tgcgcttcag gctcatccgg ctggtcgaga accgctcccg gtcggcgccc	5100
tgcgctcgg ccaggtagca attgagcatg agttcgtagt tgagcgctc ggcgcgttg	5160
cccttgggc ggagcttacc ttggaagtg tgcgcgaga cgggacagag gagggacttg	5220
agggcgtaga gcttgggggc gaggaagacg gactcggggc cgtaggcgtc cgcgcgcag	5280
ctggcgaga cggctcgcga ctccacgagc caggtagagt cgggcgggtt ggggtcaaaa	5340
acgaggtttc ctccgtgctt ttgatgcgt ttcttaacct tggctcccat gagctcgtgt	5400
ccccgctggg tgacaaagag gctgtccgtg tcccgtaga ccgactttat gggcggtcc	5460

tccagcgggg	tgccgggggc	ctcgtcgtag	aggaaccccg	cccactccga	gacgaaggcc	5520
cgggtccagg	ccagcacgaa	ggaggccacg	tgggaggggt	agcggtcgtt	gtccaccagc	5580
gggtccacct	tctccagggt	atgcaagcac	atgtccccc	cgtccacatc	caggaagggt	5640
attggcttgt	aagtgtaggc	cacgtgaccg	gggttcccg	ccgggggggt	ataaaagggt	5700
gccccccct	gctcgtccct	actgtcttcc	ggatcgtgt	ccaggagcgc	cagctgttgg	5760
ggtaggtatt	ccctctcgaa	ggctggcata	acctcgccac	tcaggttgtc	agtttctaga	5820
aacgaggagg	atttgatatt	gacggtgccg	ttggagacgc	ctttcatgag	cccctcgtcc	5880
atctggtcag	aaaagacgat	ctttttgttg	tcgagcttgg	tgccgaagga	gccgtagagg	5940
gcgttgagga	ggagcttggc	gatggagcgc	atggtctggt	tcttttctct	gtcggcgccg	6000
tccttgccgg	cgtgtttgag	ctgcacgtac	tcgcgcgcca	cgcacttcca	ttcggggaag	6060
acggctgtga	gctcgtccgg	cacgattctg	acccgccagc	cgcggttgtg	cagggtgatg	6120
aggccacgc	tggtggccac	ctgcgcgcgc	aggggctcgt	tggtccagca	gaggcgcccg	6180
cccttgccgg	agcagaagg	gggcagcggg	tccagbatga	gctcgtccgg	gggttcggcg	6240
tccacggtga	agatgcgggg	cagaagctcg	gggtcgaaat	agctgatgca	ggtgtccaga	6300
tcgtccagcg	ccgcttgcca	gtcgcgcacg	gccagcgcgc	gctcgtaggg	gctgaggggc	6360
gtgcccagg	gcattgggtg	cgtgagcgcg	gaggcgtaca	tgccgcagat	gtcgtagacg	6420
tagaggggct	cctcgaggac	gccgatgtag	gtggggtagc	agcgcctccc	gcccgatgctg	6480
gcgcgcacgt	agtgtacag	ctcgtgcgag	ggcgcgagga	gccccgtgcc	gagggtggag	6540
cgttgccgct	tttcgycgcg	gtagacgato	tggcggaaga	tggcgtggga	gttgaggag	6600
atggtgggcc	tctggaagat	gttgaagtgg	gcgtggggca	ggccgaccga	gtccctgatg	6660
aagtggcgct	aggagtccct	cagcttggcg	acgagctcgg	cggtagcag	gacgtccagg	6720
gcgcagtagt	caggggtctc	ttggatgatg	tcgtacttga	gctggccctt	ctgcttccac	6780
agctcgcggt	tgagaaggaa	ctcttcgcgg	tccttccagt	actcttcgag	ggggaacccg	6840
tcctgatcgg	cacggttaaga	gccaccatg	tagaactggt	tgaaggcctt	gtaggcgag	6900
cagcccttct	ccacggggag	ggcgtaagct	tgtgcggcct	tgccgagga	ggtgtgggtg	6960
agggcgaaag	tgctgcgcac	catgaccttg	aggaactggt	gcttgaagtc	gaggtcgtcg	7020
cagccgccct	gctccagag	ctggaagtcc	gtgcgcttct	tgtaggcggg	gttgggcaaa	7080
gcgaagtaaa	catcgttgaa	gaggtatctg	ccgcgcgcgg	gcattgaagt	gcgagtgatg	7140
cggaaaggct	ggggcacctc	ggcccggttg	ttgatgacct	ggcggcgag	gacgatctcg	7200
tcgaagccgt	tgatgtttgt	cccagcatg	tagagttcca	cgaatcgcg	gcggccctta	7260
acgtggggca	gcttcttgag	ctcgtcgtag	gtgagctcgg	cggggtcgt	gagcccggtg	7320
tgctcagagg	cccagtcggc	gacgtggggg	ttggcgctga	ggaaggaagt	ccagagatcc	7380
acggccagg	cggctctgaa	gcggtcccg	tactgacgga	actgctggcc	cacggccatt	7440
ttttcgggg	tgacgcagta	gaagggtcgg	gggtcgcct	gccagcggtc	ccactcagc	7500

tggagggcga ggtcgtggc gagctcgacg agcggcgggt ccccgagag tttcatgacc	7560
agcatgaagg ggacgagctg cttgccgaag gaccccatcc aggtgtaggt ttccacatcg	7620
taggtgagga agagcccttc ggtgcgagga tgcgagccga tggggaagaa ctggatctcc	7680
tgccaccagt tggaggaaatg gctgttgatg tgatggaagt agaaatgccg acggcgcgcc	7740
gagcactcgt gcttgtgttt atacaagcgt ccgcagtgtc cgcaacgctg cacgggatgc	7800
acgtgctgca cgagctgtac ctgggttcc ttagacgagga atttcagtgg gcagtggagc	7860
gctggcggct gcctctggtg ctgtactacg tcctggccat cggcgtggcc atcgtctgcc	7920
tcgatggtgg tcatgctgac gagcccgcc gggaggcagg tccagacttc ggctcggacg	7980
ggtcggagag cgaggacgag ggcgcgcagg ccgagagctgt ccagggtcct gagacgctgc	8040
ggagtcaagt cagtggcgag cggcgccgag cggttgactt gcaggagctt ttccaggcg	8100
cgcgggaggt ccagatggtt cttgatctcc acggcgccgt tggtagcgac gtccacggct	8160
tgcagggtcc cgtgccctg gggcgccacc accgtgccc gtttctctctt gggcgctgct	8220
tcctatgccg tcagaagcgg cggcgaggac gcgcgcggg cggcaggggc ggctcgggac	8280
ccggaggcag gggcggcag ggcacgtcgg cgcgcgcgc gggcagggtc tggtagcg	8340
cccgagagaag actggcgtga gcgacgacgc gacggttgac gtcttgatc tgacgcctct	8400
gggtgaagyc cacgggaccc gtgagtttga acctgaaaga gagttcgaca gaatcaatct	8460
cggtatcgtt gacggcgcc tgcgcagga tctcttgac gtcgcccag ttgtcctggt	8520
aggcgatctc ggtcatgaac tgctcgatct cctcctctg aaggctctcc cggccggcgc	8580
gctcgacggt ggcgcgagc tcgttgaga tgcggccat gagctgcgag aaggcgttca	8640
tgccggcctc gttccagacg cggctgtaga ccacggctcc gtcggggtcg cgcgcgcga	8700
tgaccacctg ggcgaggttg agctcgacgt ggcgcgtgaa gacgcgtag ttgcagaggc	8760
gctggtagag gtagttgagc gtggtggcga tgtgctcgtt gacgaagaag tacatgatcc	8820
agcggcgag cggcatctcg ctgacgtcgc ccagggttc caagcgtcc atggcctcgt	8880
agaagtccac ggcgaagttg aaaaactggg agttgcgcgc cgagacggtc aactcctcct	8940
ccagaagacg gatgagctca gcgatggtg cgcgcacctc gcgctcgaag gcccggggg	9000
gctcctcttc ttccatctct tcctcctcca ctaacatctc ttctacttcc tcctcaggag	9060
ggggcgcgcg gggaggggcc ctgcgtcgcc ggcggcgcc gggcagagcg tcgatgaagc	9120
gctcgatggt ctcgccgcgc cggcgacgca tggctctcgt gacggcgcc ccgtcctcgc	9180
ggggcgcgag cgtgaagacg ccgcgcgca tctccagggt gccgcgggg gggctctcgt	9240
tgggcaggga gaggcgctg acgatgcac ttatcaattg gcccgtaggg actccgcgca	9300
aggacctgag cgtctcgaga tccacgggat ccgaaaaccg ctgaacgaag gcttcgagcc	9360
agtcgcagtc gcaaggtagg ctgagcccg tttcttgctc tcgggggatt tcgggaggcg	9420
ggcgggcgat gctgctggtg atgaagttga agtaggcggt cctgagacgg cggatggtg	9480
cgaggagcac caggctcctg ggcgcggctt gctggatgag cagacggctg gccatgcccc	9540

aggcgtgggc ctgacacctg gcgaggtcct tgtagtagtc ctgcatgagc cgctccacgg	9600
gcacctcttc ctgcgcgcgc gcggcgtgca tgccgctgag ccggaacccg cgctggggct	9660
ggacgagcgc caggtcggcg acgacgcgct cggcgaggat ggctcgtgt atctgggtga	9720
gggtggtctg gaagtcgtcg aagtcgaoga agcggtggtg ggctcggtg ttgatggtat	9780
aggagcagtt ggcctgacg gaccagttga cggctcgtg gccgggtcgc acgagctcgt	9840
ggtacttgag ggcgagtag gcgcgcgtgt cgaagatgta gtcttgtag gtgcgcacga	9900
ggtactggta tccgacgag aagtgcggcg gcggctggcg gtagagcggc catcgctcgg	9960
tgccgggggc gccgggcgcg aggtcctcga gcatgaggcg gtggtagccg tagatgtacc	10020
tgacatcca ggtgatgcc gcggcggtgg tggaggcgc cgggaactcg cggacgcggg	10080
tccagatgtt gcgcagcggc aggaagtagt tcatggcgcc cgcggtctgc ccggtgaggc	10140
gcgcgcagtc gtggatgctc tagacatacg gcaaaaacg aaagcggta gccgctcgc	10200
tccgtggcct ggaggctaag cgaacgggtt gggtcgcgc gtgaccccg ttgaaatctc	10260
gaatcaggct ggagcgcag ctaacgtggt actggcactc ccgtctcgc ccaagcctgc	10320
taacgaaacc tccaggatac ggaggcgggt cgttttttg ccttggtcgc tggatcatgaa	10380
aaactagtaa gcgcgaaag cgaaccccg cgtggctcg ctgccgtagt ctggagaaag	10440
aatgcgcagg gttgcgttc ggtgtgccc ggttcgagcc tcagcgcctc gcgcgcgcgc	10500
gattccgcgc ctacgtggg cgtggctgcc ccgtcgttc caagaccct tagcagccg	10560
acttctccag ttacggagcg agccctctt tttcttgtt ttttgccga tgcctccgt	10620
actgcgcag atgcgcgcgc accctccac tcaaccgcc ctaccgcgc agcagcagca	10680
acagcgcgc cttctgccc cgcgcagca gcagccagc actaccgcgc cggcgcgcgt	10740
gagcggagcc ggcgttcagt atgacctggc cttggaagag ggcgaggggc tggcgcgcgt	10800
gggggcgtcg tcgcgcgagc ggcacccgc cgtgcagatg aaaaggagc ctgcgcaggc	10860
ctcgtgccc aagcgaacc tgttcagaga caggagcgc gaggagccc aggagatgcg	10920
cgctccgc ttcacgcgc ggcgggagct gcggcgcgc ctagaccgaa agcgggtgct	10980
gagggacgag gatttcgagg cggacgagct gacggggatc agcccggcgc gcgcgcacgt	11040
ggcgcgcgc aacctgtca cggcgtacga gcagaccgtg aaggaggaga gcaacttcca	11100
aaaatccttc aacaaccacg tgcgcacgct gatcgcggc gaggaggtga cctgggcct	11160
gatgcacctg tgggacctgc tggaggccat cgtgcagaa cccacgagca agccgctgac	11220
ggcgcagctg tttctggtg tgacgacag tcgggacaac gagaagtcca gggaggcgt	11280
gctgaatata accgagccc agggcgcgtg gctcctggac ctggtgaaca ttctgcagag	11340
catcgtggtg caggagcgc ggcgcgcgt gtccgagaag ctggcggcta tcaacttctc	11400
ggtgctgagc ctgggcaagt actacgctag gaagatctac aagacccgt acgtgcccac	11460
agacaaggag gtgaagatcg acgggtttta catgucgatg accctgaaag tgcgaccc	11520
gagcagacgt ctgggggtgt accgcaacga caggatgcac cgcgcggtga gcgcacgcgc	11580

ccggcgcgag ctgagcgacc aggagctgat gcacagcctg cagcgggccc tgaccggggc	11640
cgggaccgag ggggagagct accttgacat gggcgcggaac ctgcgctggc agcccagccg	11700
ccgggccttg gaagctgccg gcggttcccc ctacgtggag gaggtggacg atgaggagga	11760
ggagggcgag tacctggaag actgatggcg cgaccgtatt ttgctagat gcagcaacag	11820
ccaccgcctc ctgatccgc gatgcggcg gcgctgcaga gccagccgtc cggcattaac	11880
tccctggacg attggaccca ggccatgcaa cgcacatgg cgctgacgac ccgcaatccc	11940
gaagccttta gacagcagcc tcaggccaac cggctctcgg ccacctgga gcccggtgtg	12000
cctcgcgct cgaacccac gcacgagaag gtgctggcca tcgtgaacgc gctggtggag	12060
aacaaggcca tccgcggcga cgaaggccgg ctggtgtaca acgcgctgct ggagcgcgtg	12120
gccccgtaca acagcaccaa cgtgcagacg aacctggacc gcctggtgac cgacgtgcgc	12180
gagggcgtgt cgcagcgga gccgttccac cgcgagtcga acctgggctc catggtggcg	12240
ctgaacgct tectgagcac gcagccccc aacgtgccc gggggcagga ggactacac	12300
aacttcacga gcgcgctgcg gctgatgtg gccgaggtgc cccagagcga ggtgtaccag	12360
tcggggccgg actacttctt ccagaccagt cgcagggct tcgagaccgt gaacctgagc	12420
caggctttca agaacttgca gggactgtgg ggcgtgcagg ccccggtcgg ggaccgcgcg	12480
acggtgtcga gcctgctgac gccgaactcg gcctgctgc tgcgtgtggt ggcgccttc	12540
acggacagcg gcagcgtgag ccgcgactcg tacctgggt acctgcttaa cctgtaccgc	12600
gagggcatcg ggcaggcgca cgtggacgag cagacctacc aggagatcac ccacgtgagc	12660
cgcgcgctgg gccaggagga cccgggcaac ctggaggcca cctgaactt cctgctgacc	12720
aacggctgc agaagatccc gcccagtag gcgctgagca ccgaggagga gcgcatcctg	12780
cgtacgtgc agcagagcgt ggggtgttc ctgatgcag agggggccac gccagcgcc	12840
gcgctcgaca tgaccgcgcg caacatggag cccagcatgt acgctcgaa ccgccgttc	12900
atcaataagc tgatggacta cttgcacg gcggccgcca tgaactcgga ctactttacc	12960
aacgccatct tgaacccgca ctggctccc cgcgccgggt tctacacggg cagtagcagc	13020
atgcccagac ccaacgacgg gttcctgtg gacgacgtgg acagcagcgt gttctcgcg	13080
cgcgccgcca ccacgctgtg gaagaaagag ggcggggacc ggcggccgtc ctgggcgctg	13140
tccggtcgcg cgggtgtgc cgcggcggtg cctyaggcgc ccagccctt cccagcctg	13200
cccttttcgc tgaacagcgt gcycagcagc gagctgggtc ggcgtgacgc gccgcgctg	13260
ctggggcagg aggagtacct gaacgactcc ttgttgagg ccgagcgga gaagaacttc	13320
cccaataacg ggatagagay cctggtggac aagatgagcc gctggaagac gtacgcgcac	13380
gagcacaggg acgagcccc agctagcagc agcgcaggca cccgtagacg ccagcgacac	13440
gacaggcagc ggggtctggt gtgggacgat gaggattccg ccgacgacag cagcgtgtg	13500
gacttgggtg ggagtgtgtg tggtaacccg ttgcctcact tgcgccccg tatcggggc	13560
ctgatgtaag aatctgaaaa aataaaaaac ggtactcacc aaggccatgg cgaccagcgt	13620

gcgttcttct ctgttgtttg tagtagtatg atgaggcgcg tgtaccggga ggttctctct 13680
ccctcgtacg agagcgtgat gcagcaggcg gtggcggcgg cgatgcagcc cccgctggag 13740
gcgccttacg tgcccccgcg gtacctggcg cctacggagg ggcggaacag cattcgttac 13800
tcggagctgg cacccttgta cgataccacc cggttgtacc tggtagacaa caagtccggc 13860
gacatgcctt cgtgaacta ccagaacgac cacagcaact tcctgaccac cgtggtgcag 13920
aacaacgatt tccccccac ggaggccagc acccagacca tcaactttga cgagcgtcg 13980
cgttggggcg gccagctgaa aaccatcatg cacaccaaca tgcccaacgt gaacgagttc 14040
atgtacagca acaagttcaa ggcgcgggtg atggtctcgc gcaagacccc caatggggtc 14100
gcggtggatg agaattatga tggtagtcag gacgagctga cttacgagtg ggtggagttt 14160
gagctgcccg agggcaactt ctcggtgacc atgaccatcg atctgatgaa caacgccatc 14220
atcgacaact acttggcgtt ggggcgtcag aacggggtgc tggagagcga catcggcgtg 14280
aagttcgaca cgcgcaactt cggcgtgggc tgggaccccg tgaccgagct ggtgatgccg 14340
ggcgtgtaca ccaacgaggc cttccaccoc gacatcgtcc tgctgcccgg ctgcggcgtg 14400
gacttcaccg agagccgctt cagcaacctg ctgggcatcc gcaagcggca gcccttcacg 14460
gaggggttcc agatcctgta cgaggacctg gaggggggca acatccccgc gctcttgat 14520
gtcgaagcct atgagaaaag caaggaggag gccgcgcgag cggcgacccg agccgtggcc 14580
accgcctcta cagaggtgcy gggcgataat ttgtctagcg ccgcggcagt ggcgagggcg 14640
gctgaaacgg aaagtaagat agtcacccag ccggtggaga aggacagcaa ggcacggagc 14700
tacaacgtgc tcgcggacaa gaaaaacac gccatccgca gctggtaacct ggctacaaac 14760
tacgycgacc ccgagaaggc cgtgcgctcc tggacgctgc tcaccacctc ggcagtcacc 14820
tgccgctgag agcaagtcta ctggtcgtcg ccgacatga tgcaagaccc ggtcaccttc 14880
cgctccacgc gtcaagttag caactaccgc gtggtggggc ccgagctcct gcccgcttac 14940
tccaagagct tcttcaacga gcaggccgtc tactcgagc agctgcgcgc cttcacctcg 15000
ctcagcgacg tcttcaacgg cttccccgag aaccagatcc tcgtccgccc gcccgcgccc 15060
accattacca ccgtcagtga aaacgttctt gctctcacag atcacgggac cctgcgcgtg 15120
cgcagcagta tccggggagt ccagcgcgtg accgtcactg acgccagacg ccgcacctgc 15180
ccctacgtct acaaggccct gggcgtagtc gcgcgcgcgc tcctctcgag ccgcaccttc 15240
taaaaaatgt ccattctcat ctgcgccagt aataacacgg gttggggcct gcgcgcgccc 15300
agcaagatgt accgagggcg tcgccaacgc tccacgcaac acccgtgcy cgtgcgcggg 15360
cacttcgcgc ctccctgggg cgcctcaag ggcgcgctgc gctcgcgcac caccgtcgac 15420
gacgtgatcg accaggtggt ggcgcgcgcg cgcaactaca cgcgcgcgcg cgcgcgcgcg 15480
tccacgtgag acgcgctcat cgacagcgtg gtggcgcgat cgcgcgcgta cgcgcgcgcg 15540
aagagccggc ggcggcgcat cgcgcggcgg caccggagca ccccgccat gcgcgcggcg 15600
cgagccttgc tgccgagggc caggcgcacg ggacgcaggg ccatgctcag ggcggccaga 15660

cgcgccgct cccgcagcag cagcgccggc aggacccgca gacgcgggc caccggcgcg 15720
gcccgggcca tcgccagcat gtcccgcccg cggcgcgga acgtgtactg ggtgcgcgac 15780
gcccgcaccg gtgtgcgct gcccgtcgc acccgcccc ctgcacttg aagatgtga 15840
cttcgcgatg ttgatgtgc ccagcgcgga ggaggtgtc caagcgaaa tacaaggag 15900
agatgtcca ggtcatcgcg cctgagatct acggcccgcg ggtgaaggag gaaagaaagc 15960
cccgcaaac gaagcggtgc aaaaaggaca aaaaggagga ggaagatgtg gacggactgg 16020
tgagtttgt ggcgagttc gcccggcgcg ggcggtgca gtggcgggg cggaaagtga 16080
aacgggtgct gcccggcgcg accacggtgg tcttcacgac cggcgagcgt tccggctccg 16140
cctccaagcg cctctacgac gaggtgtacg gggacgagga catcctcgag caggcggtcg 16200
agcgtctggg cagtttctg tacggcaagc gcagccgccc cgcgcccttg aaagaggagg 16260
cgggtgcat cccgctggc caccgcaacc ccacgcgag cctgaagccg gtgaccctgc 16320
agcaggtgct gcccgcgcg ggcgcgccc ggggttcaa ggcgagggc ggcgaggtc 16380
tgtaccgac catgcagctg atggtgccc agcgccagaa gctggaggac gtgctggagc 16440
acatgaaggt ggaacccgag gtgcagccc aggtcaaggt ggcggccatc aagcaggtgg 16500
ccccggcct gggcggtgag accgtggaca tcaagatccc caccgagccc atggaacgc 16560
agaacgagcc cgtgaagccc agcaccagca ccatggaggt gcagacggat ccctggatgc 16620
cgcgccggc tccaccact cgcgaagac gcaagtacg cgcggccagc ctgctgatgc 16680
ccaactacg gctgcacat tccatcatcc ccacgcggg ctaccgggc acgcgttct 16740
accggcgcta caccagcag cgcgcgaaga ccaccaccc cgcggccgt cgtcgaccc 16800
gcccgcagc caccgcgact tccgcgcgc cctggtgcg gagagtgtac cgcagcggc 16860
gcgagcctct gacctgcgc cgcgcgcgt accaccgag catcgccatt taactctgc 16920
gtgcctcct acttgcatg atggcctca catgcgcct ccgcgtccc attacgggt 16980
accgaggaag aaagccgcgc cgtagaaggc tgacgggaa cgggctgctg cgcacacc 17040
accggcgcg ggcgcgcatc agcaagcgt tggggggagg ctctctgccc gcgctgatcc 17100
ccatcatgc cgcgcgcatc gggcgcatcc ccggcatagc ttccgtggcg gtgcaggcct 17160
ctcagcgcca ctgagacaca gcttgaaaa ttgtataa aaaaatggac tgacgctcct 17220
ggtcctgtga cgtgtgttt tagatggaag acatcaattt ttctgcccgc gcaacgcgac 17280
acggcacgcg gccgtttatg ggcacctgga gcgacatcg caacagccaa ctgaacgggg 17340
gccccttcaa ttggagcagt ctctggagcg ggcttaagaa ttccgggtcc acgctcaaaa 17400
cctatggcaa caaggcgtg aacagcagca cagggcaggc gctgagggaa aagctgaaag 17460
agcagaactt ccagcagaag gtggtcgatg gcctggcctc gggcatcaac ggggtggtg 17520
acctggccaa ccaggcgtg cagaaacaga tcaacagcgc cctggacgcg gtcccggcg 17580
cgggtgctgt ggagatgccc caggtygag aggagctgccc tcccctggac aagcgcgcg 17640
acaagcgacc gctcccgac ggcgaggaga cgtgctgac gcacacggac gagccgccc 17700

cgtacgagga ggcggtgaaa ctgggtctgc ccaccacgcg gcccggtggcg cctctggcca	17760
ccgygggtgct gaaacccagc agcagcagcc agcccgcgac cctggacttg cctccgcctg	17820
cttcccgccc ctccacagtg gctaagcccc tgccgcgcyt gcccgtcgcy tgcgcgcccc	17880
cccagaggccg cccccaggcg aactggcaga gcactctgaa cagcatcgty ggtctgggag	17940
tgagagtyt gaagcgccgc cgtgctatt aaaagacact gtagcgctta acttgcttgt	18000
ctgtgtgtat atgtatgtcc gccgaccaga aggaggaaga ggcgctgcgc cagttgcaa	18060
gatggccacc ccatcgatgc tgcccagtg ggcttacatg cacatgcgcg gacaggacgc	18120
ttcgagtagc ctgagtcgcy gtctgggtgca gttcgccgc gccacagaca cctacttcag	18180
tctggggaaac aagtttagga accccacggt ggccgccag cacgatgtga ccaccgaccg	18240
cagccagcgy ctgacgctgc gcttcgtgcc cgtggaccgc gaggacaaca cctactcgt	18300
caaaagtgcgc tacacgctgy ccgtgggcga caaccgcgtg ctggacatgy ccagcaccta	18360
ctttgacatc cgcggcgctgc tggatcgggg gcccgcttc aaacctact ccggcacgc	18420
ctacaacagc ctggctccca agggagcgcc caacacttgc cagtggacat ataaagctgg	18480
tgatactgat acagaaaaa cctatacata tggaaatgca cctgtgcaag gcattagcat	18540
tacaaaggat ggtattcaac ttggaactga cagcgatggt caggcaatct atgcagacga	18600
aacttatcaa ccagagctc aagtgggtga tgctgaatgy catgacatca ctggtactga	18660
tgaaaaatat ggaggcagay ctcttaagcc tgacaccaa atgaagcctt gctatggttc	18720
ttttgccag cctaccaata aagaaggagg ccaggcaaat gtgaaaaccg aaacagcgcy	18780
tacaaagaa tatgacattg acatggcatt cttcgataat cgaagtgcag ctgccgcgcy	18840
cctagcccca gaaattgttt tgtatactga gaatgtggt ctggaaactc cagataccca	18900
tattgtatcc aaggcaggtg cagatgacag tagctcttct atcaatttgy gtcagcagtc	18960
catgcccac agaccaact acattggctt cagagacaac ttatcggtc tgatgtacta	19020
caacagcact ggcaatatgy gtgtactgcy tggacaggycc tcccagctga atgctgtggt	19080
ggacttgtag gacagaaaca ccgaactgcy ctaccagctc ttgcttgact ctctgggtga	19140
cagaaccag tatttcagta tgtggaatca ggcggtggac agttatgacc ccgatgtgcg	19200
cattattgaa aatcacggtg tggaggatga acttcctaac tattgcttcc cctgggatgc	19260
tytggttaga actgatactt accagggaat taaggccaat ggtgataatc aaaccacctg	19320
gaccaaagat gatactgtta atgatgctaa tgaattggcy aagggaatc ctttcgcat	19380
ggagatcaac atccaggcca acctgtggcy gaacttcctc tacgcgaacg tggcgctgta	19440
cctgcccgac tcctacaagt acacggcgcy caacatcacg ctgccacca acaccaacac	19500
ctacgattac atgaacggcc cgtggtggcy gccctcgctg gtggagcctt acatcaacat	19560
cggggcgcy tggctgctgy accccatgga caacgtcaac ccttcaacc accaccgcaa	19620
cgcgggctcy cgataccgct ccatgctcct gggcaacggg cgtacgtyc ccttccacat	19680
ccaggtgccc caaaagtttt tggcatcaa gagcctcctg ctctgcccg ggtcctacac	19740

ctacgagtgg aacttcgca aggacgtcaa catgatcctg cagagctccc tcggcaacga	19800
cctgcgcacg gacggggcct ccctgcctt caccagcacc aacctctacg ccaccttctt	19860
ccccatggcg cacaacaccg cctccacgct cgaggccatg ctgcgcaacg acaccaacga	19920
ccagtctctc aacgactacc tctcgggggc caacatgctc taccocatcc cggccaacgc	19980
caccaacgtg cccatctcca tcccctcgcg caactggggc gccttcgcg gctggctctt	20040
cacgcgcctc aagaccgcg agacgccctc gctcggctcc gggttcgacc cctacttcgt	20100
ctactcgggc tccatccctt aactcgacgg cactctctac ctcaaccaca ccttcaagaa	20160
ggctctccatc accttcgact cctccgtcag ctggcccggc aacgaccgcc tcttgacgcc	20220
caacgagttc gaaatcaagc gcaccgtcga cggagagggg tacaacgtgg ccagtgcaa	20280
catgaccaag gactgggttc tggctcagat gctggccac tacaacatcg gctaccaggg	20340
cttctacgtg cccgagggtt acaaggaccg catgtactcc ttcttcgca acttccagcc	20400
catgagccgc caggtcgtgg acgaggtcaa ctacaaggac taccaggccg tcacctggc	20460
ctaccagcac aacaactcgg gcttcgtcgg ctacctcgcg cccaccatgc gccagggcc	20520
gccctacccc gccaaactacc cctaccgct catcggcaag agcgcctcg ccagcgtcac	20580
ccagaaaaag ttctctcgcg accgggtcat gtggcgcatc ccttctcca gcaacttcat	20640
gtccatggcg gcgctcaccg acctcgccca gaacatgctc tacgccact ccgcccacgc	20700
gctagacatg aatttcgaag tcgaccccat ggatgagttc accttctct atgttgtctt	20760
cgaagtcttc gacgtcgtcc gagtgcacca gcccccacgc ggcgtcatcg aggcctcta	20820
cctgcgcacg ccttctcgg cgggcaacgc caccacctaa gctcttgct tcttgcaaga	20880
tgacggcctg cgcgggctcc ggcgagcagg agctcagggc catcctccgc gacctgggt	20940
gcgggccctg ctctcgggc accttcgaca agcgttccc gggattcatg gccccgcaca	21000
agctggcctg cgcctcgtc aacacggccg gccgcgagac cggggcgag cactggctgg	21060
ccttcgcctg gaaccgcgc tcccacacct gctacctctt cgaccttct gggttctcg	21120
acgagcgct caagcagatc taccagttcg agtacgaggg cctgctgct cgcagcgccc	21180
tggccaccga gyaccgctgc gtcacctgg aaaagtccac ccagaccgtg cagggtccgc	21240
gctcggcgc ctgcgggctc ttctgctgca tgttcctgca cgccttcgt cactggcccc	21300
accgccccat ggacaagaac cccaccatga acttgctgac gggggtgccc aacggcatgc	21360
tccagtgcgc ccaggtggaa cccacctgc gccgcaacca ggagcgctc taccgcttc	21420
tcaacgccca ctccgcctac ttctgctccc accgcgcgcg catcgagaag gccaccgct	21480
tgcaccgat gaatcaagac atgtaatccg gtgtgtgtat gtgaatgctt tattcatcat	21540
aataaacagc acatgtttat gccaccttct ctgaggctct gactttattt agaaatcgaa	21600
ggggttctgc cggctctcg catggccgc gggcagggat acgttgcgga actggtactt	21660
gggcagccac ttgaactcgg ggatcagcag cttcggcagc gggaggctcg ggaacgagtc	21720
gtccacagc ttgcgcgtga gttgcaggg gccacgagg tcgggcgcgg agatcttgaa	21780

atcgcagttg ggaacccggt tctgcgcgag agagttacgg tacacggggt tgcagcactg	21940
gaacaccatc agggccgggt gcttcacgct cgcacgacc gtgcgctggg tcatgccctc	21900
cacgtccaga tctcggcgt tggccatccc gaagggggtc atcttgacgg tctgccgcc	21960
catgctgggc acgcagcggg gcttctgggt gcaatcgag tgcaggggga tcagcatcat	22020
ctgggcctgc tcggagctca tgcgcgggta catggccttc atgaagcct ccagctggcg	22080
gaaggcctgc tgcgccttgc cgcctcgggt gaagaagacc ccgcaggact tgcagagaa	22140
ctgggttggtg gcgcagccag cgtcgtgcac gcgcagcgc gcgtcgttgt tggccagctg	22200
caccacgctg cgcgccagc ggttctgggt gatcttgcc cggtcggggt tctccttcag	22260
cgcgcgctgc ccgttctgc tcgccacatc catctcgatc gtgtgctcct tctggatcat	22320
cacggtcccg tgcaggcacc gcagcttgcc ctgcgcctcg gtgcaccgt gcagccacag	22380
cgcgcagccg gtgctctccc agttcttggt ggcatctgg gagtgcgagt gcacgaagcc	22440
ctgcaggaa ggcgccatca tctggttcag ggtcttggtg ctggtgaagg tcagcggaat	22500
gccgcggtgc tctctgttca catacaggtg gcagatacgg cggtaacct cgccttgctc	22560
gggcatcagc tgggaaggcg acttcaggtc gctctccacg cggtaaccgt ccacagcag	22620
cgtcatcact tccatgcctt tctcccagc cgaacgac gcgcaggtca gggggttctt	22680
caccgttgct atcttagtcg ccgcgcgcga agtcaggggg tcttctcgt ccagggtctc	22740
aaacactcgc ttgcgcctt tctcgggtgat gcgcacgggg ggaagctga agccacggc	22800
cgcacgctcc tctcggcct gcccttctgc ctgcctgtcc tggctgatgt cttgcaaagg	22860
cacatgcttg gtcttgccgg gtttcttttt gggcggcaga ggcggcggcg gagaagtgt	22920
ggcgagcgc gagttctgc tcaccacgac tatttcttct ccttggccgt cgtccgagac	22980
cacgcggcgg taggcatgcc tcttctgggg cagaggcggg gcgcagggc tctcgcggtt	23040
cggcgggcgg ctggcagagc ccttcccgcg ttcgggggtg cgtcctggtt ggcgtgctc	23100
tgactgactt cctccgcggc cggccattgt gttctcctag ggagcaagca tggagactca	23160
gccatcgtcg ccaacatcgc catctgcccc cgcgcgcgcg gacgagaacc agcagcagca	23220
gaatgaaagc ttaaccgccc cgcgcgccag ccccaacctc gacgcgcgag cccagacat	23280
gcaagagatg gaggaatcca tcgagattga cctgggctac gtgacgccg cggagcacga	23340
ggagagagctg gcagcgcgct tttcagcccc ggaagagaac caccaagagc agccagagca	23400
ggaagcagag agcagacaga accaggttgg gctcagcat ggcgactacc ttagcggggc	23460
agaggacgtg ctcatcaagc atctggccc ccaatgcac atcgtcaagg aocgcgtgct	23520
cgaacgcgco gaggtgcoco tcagcgtggc ggagctcagc cgcgcctacg agcgcaacct	23580
cttctcgcgg cgcgtgcoco ccaagcgcga gcccaacggc acctgcgagc ccaaccgcg	23640
cctcaacttc taaccggtct tcgcggtgac cagggcctg gccacctacc acctctttt	23700
caagaaccaa aggatcccc tctcctgcg cgcacaacgc accgcgcgag aocgcctgct	23760
caacctgggc ccgcgcgccc gcctacctga tatcgctcc ttggaagag ttccaagat	23820

cttcgaggggt ctgggcagcg acgagactcg ggccgcgaac gctctgcaag gaagcggaga	23880
ggagcatgag caccacagcg ccttgggtgga gttggaagcg gacaaagcgc gcctggcggt	23940
cctcaagcgc acggtcgagc tgacccactt cgcctaccgg gcgctcaacc tgcccccaa	24000
ggcatgagc gccgtcatgg accaggtgct catcaagcgc gcctcgcccc tctcggagga	24060
ggagatgcag gaccccgaga gctcggacga gggaagccc gtggtcagcg acgagcagct	24120
ggcgcgctgg ctgggagcga gtagcaccgc ccagagcctg gaagagcggc gcaagctcat	24180
gatggcgctg gtcttgggtga cgtggagct ggagtgtctg cgcgcttct tgcgcgagc	24240
ggagaccctg cgcaaggctg agggagaacct gcactacctc ttcagacacg ggttcgtgcg	24300
ccaggcctgc aagatctcca acgtggagct gaccaacctg gtctctaca tgggcatcct	24360
gcacgagaac cgcctggggc agaactgtct gcacaccacc ctgcgcggcg aggcgcgcgc	24420
cgactacac cgcgactgcy tctacctga cctctgccac acctggcaga cgggcatggg	24480
cgtgtggcag cagtgcctgg agyagcagaa cctgaaagag ctctgcaagc tctgcagaa	24540
gaacctcaag gccctgttga cggggttcga cgagcgacc accgcgcgg acctggcga	24600
cctcatcttc cccgagcgcc tgcggctgac gctgcgcaac gggtgcgcgc accttatgag	24660
ccaaagcatg ttgcaaaact ttcgctcttt catcctcgaa cgtccggga tctgcgcgc	24720
cacctgtcc gcgctgcct cggactcgt gccgtgacc ttcgcgagt gcccccgcc	24780
gctctggagc cactgctacc tgctgcgct ggccaactac ctggcctacc actcggagct	24840
gatcgaggac gtcagcgcg agggcctgct cgagtgcac tgcgctgca acctctgac	24900
gccgcacgc tccctggct gcaacccca gctgctgagc gagaccaga tcatcggcac	24960
cttcgagttg caaggccccg gcgagggcaa ggggggtctg aaactcacc cggggctgtg	25020
gaacctcgcc tacttgcgca agttcgtgcc cgaggactac catccctcg agatcaggtt	25080
ctacgaggac caatccagc cgcgaagcg cgagctgtcg gcctgcgtca tcaaccagg	25140
ggccatcctg gcccattgc aagccatcca gaaatccgc caagaatttc tgctgaaaaa	25200
gggcccaggg gtctacttgg accccagac cggagaggag ctcaaccca gcttcccca	25260
ggatgcccc aggaagcagc aagaagctga aagtggagct gccgcgcgc cggaggatt	25320
tggaggaaag ctgggagagc agtcaggcag aggaggagga gatggaagac tgggacagca	25380
ctcaggcaga ggaggacagc ctgcaagaca gtctggagga ggaagacgag gtggaygag	25440
cagaggaaag agcagccgc gccagaccgt cgtcctcggc ggaggaggag aaagcaagca	25500
gcacggatac catctccgt cggggtcggg gtgcggcggc cggggcccac agtagatggg	25560
acgagaccgc gcgcttcccg accccacca ccagaccgg taagaaggag cggcagggat	25620
acaagtctcg gccggggcac aaaaacgcca tcgtctctcg cttgcaagcc tgcgggggca	25680
acatctctt caccggcgcc tacctgctct tccaccggg ggtgaacttc cccgcaaca	25740
tcttgcatca ctaccgtcac ctccacagcc cctactactg tttccaagaa gaggcagaaa	25800
cccagcagca gcagcagcag cagaaaacca gcggcagcag ctagaaaatc cacagcggcg	25860

gcaggtggac tgaggatcgc ggcgaaacgag ccggcgacaga cccgggagct gaggaaccgg 25920
atctttccca cctctatgc catcttcag cagagtcggg ggcaagagca ggaactgaaa 25980
gtcaagaacc gttctctgcg ctgcctcacc cgagttgtc tgtatcaca gagcgaagac 26040
caacttcago gcactctcga ggacgcccag gctctcttca acaagtactg cgcgctcact 26100
cttaagagt agcccgccc cgccacaca cggaaaaagg cgggaattac gtcaccacct 26160
ggccctctcg cccgaccatc atcatgagca aagagattcc cagcccttac atgtggagct 26220
accagcccca gatgggctg gcgcggcg ccgccagga ctactccacc cgcataact 26280
ggctcagtc cggggcccg atgatctac gggtaatga catccgccc caccgaaacc 26340
agatactct agaacagtc ggcacaccg ccacgcccc ccatcacctt aatccgcgta 26400
attggcccg cgcctgggtg taccaggaaa ttcccagcc cagcaccgta ctactccgc 26460
gagacgcca ggccgaagtc cagctgacta actcagggtt ccagctggcc ggccgcccgc 26520
cctgtgtcg tcaccgccc gctcagggtg taaagcggt ggtgatccga ggcagaggca 26580
cacagctcaa cgacagggtg gtgagctctt cgtgggtct gcgacctgac ggagtcttc 26640
aactcgccg atccgggaga tctctcttca cgcctcgtca ggccgtcctg actttggaga 26700
gttcgtctc gcagccccc tcgggtggca tcggcactct ccagttcgtg gaggagttca 26760
ctccctcgtt ctacttcaac ccttctcgc gctcccccgc cactaccgc gacgagttca 26820
tcccgaact cgacgccatc agcagtcggg tggacggcta cgattgaatg tccatgggtg 26880
ggcgggctga cctagctcgg ctccgacacc tggaccactg ccgcgccttc cgtgcttcg 26940
ctcgggatct cgcagagttt gctactttg agctgcccga ggagcaccct caggggcccg 27000
cccacggagt gcgatcgtc gtcgaagggg gtctgactc ccactgctt cggatcttca 27060
gccagcgtc gatctggcc gagcgcgagc aaggacagac cttctgacc ctgtactgca 27120
tgtgcaacca ccccgccctg catgaaagtc tttgtgtct gctgtgtact gagtataata 27180
aaagctgaga tcagcgaact ctccggaact ccgtgtgttc ctgctatcaa ccagtcctg 27240
ttcttcacc ggaacgagac cgagctccg ctccagtgta agccccacaa gaagtacctc 27300
acctggctgt tccagggtc tcgatcgc gttgtcaacc actgcgacaa cgacggagtc 27360
ctgctgagcg gccctgccc ccttactttt tccaccgca gaagcaagct ccagctcttc 27420
caacccttc tcccgggac ctatcagtc gtctcggac cctgccatca cacttccac 27480
ctgatccga ataccacagc gtcgctccc gctactaaca accaaactac ccaccaacgc 27540
caccgtcgc acctttctc tgggtctaat accactacc gaggtgagct ccgaggtcga 27600
ccaacctct ggatttacta cggcccttg gaggtggtag ggttaatagc gctaggccta 27660
gttgccgggt gcttttggc tctctgctac ctatacctcc cttgctgttc gtacttagtg 27720
gtgctgtgt gctggttaa gaaatgggga agatcaccct agtgagctgc ggtgtgctgg 27780
tggcggtgt gctttcgatt gtgggactgg gcggcgccg tgtagtgaag gagaaggccg 27840
atccctgctt gcatttcaat cccgacaaat gccagctgag ttttcagccc gatggcaatc 27900

ggtgogcggg gctgatcaag tgcggatggg aatgogagaa cgtgagaatc gagtacaata	27960
acaagactcg gaacaatact ctgcggtccg tgtggcagcc cggggacccc gagtggatca	28020
cogtctctgt ccccggtgct gacgggtccc cgggcaccgt gaataatact ttcatttttg	28080
cgcacatgtg cgacacggtc atgtggatga gcaagcagta cgatatgtgg ccccccacga	28140
aggagaacat cgtgggtcttc tccatcgctt acagcgtgtg cagggcgcta atcacccgta	28200
togtgtgctt gaggattcac atgtctcatg ctattcgccc cagaaataat gccgaaaaag	28260
aaaaacagcc ataacacgtt ttttcacaca cttttttcag accatggcct ctgttaaatt	28320
tttgctttta tttgccaagt tcattgcgtt cattcatgga atgagtaatg agaaaattac	28380
tatttacact ggcactaata acacattgaa aggtccagaa aaagccacag aagtttcatg	28440
gtattgttat ttaataaat cagatgtatc tactgaactc tgtggaaaca ataacaaaaa	28500
aatgagagc attactctca tcaagtttca atgtggatct gacttaaccc taattaacat	28560
cactagagac tatgtaggta tgtattatgg aactacagca ggcatttcgg acatggaatt	28620
ttatcaagtt tctgtgtctg aaccaccac gcctagaatg accacaacca caaaaactac	28680
acctgttacc actatacagc tcactaccaa tggctttctt gccatgcttc aagtggctga	28740
aaatagcacc agcattcaac ccacccacc cagtggagaa attcccagat ccattgattg	28800
cattattgtt gctgtagtgg tgtgcattgt gatcatcgcc ttgtgcattg tgtactatgc	28860
cttctgctac agaaagcaca gactgaacga caagctggaa cacttactaa gtgttgaaat	28920
ttaatttttt agaaccatga agatcctagg ccttttagtt ttttctatca ttacctctgc	28980
tctatgcaat tctgacaatg aggacgttac tgtcgttgc ggatcaaatt atacactaaa	29040
aggtccagca aaagggtatg tttcgtggta ttgttggttc ggaactgacg agcaacagac	29100
agaactttgc aatgtcctaa aaggcaaaac ctcaaattct aaaaatctcta attatcaatg	29160
caatggcact gacttagtat tgctcaatgt cagcaaaagca tatgctggca gttacacctg	29220
ccctggagat gatgcccaga atatgatttt ttacaaagtg gaagtgggtg atcccactac	29280
tcacccgccc accaccacaa ctactcatat cacacacaca gaacaaacac cagaggcagc	29340
agaagcagag ttggccttcc aggttcacgg agattccttt gctgtcaata cccctacacc	29400
cgatcagcgg tgtccggggc tgctcgtcag cggcattgtc ggtgtgcttt cgggatttag	29460
agtcataatc atctgcatgt tcatttttgc ttgtcgttat agaaggcttt accgacaaaa	29520
atcagaccca ctgctgaacc totatgttta attttttcca gagccatgaa ggcagtttag	29580
gctctagttt tttgttcttt gattggcatt gtttttagtg ctgggttttt gaaaaatctt	29640
accatttatg aaggtagaaa tgccactcta gtgggcacaa gtggtcaaaa tgtcagctgg	29700
ctaaaatacc atctagatgg gtggaaagac atttgcgatt ggaatgtcac tgtgtataca	29760
tgtaattggag ttaacctcac cattactaat gccacccaag atcagaatgg taggtttaag	29820
ggccagagtt tcactagaaa taatgggtat gaatcccata acatgtttat ctatgacgtc	29880
actgtcatca gaaatgagac tgccaccacc acacagatgc ccactacaca cagttctacc	29940

actactacca tgcaaacac acagacaacc actacatcaa ctacagcatat gaccaccact	30000
acagcagcaa agccaagtag tgcagcgctt cagccccagg ctttggcttt gaaagctga	30060
caacctagta caactactag gaccaatgag cagactactg aatttttgto cactgtcgag	30120
agccacacca cagctaccto cagtgccttc totagcaccg ccaatctctc ctgcctttcc	30180
tctacaccaa tcagtcccg cactactccc accccagctc ttctccccac tccctgaag	30240
caaactgagg acagcgccat gcaatggcag atcacccctg tcattgtgat cgggttggtc	30300
atcctggcgg tgttgcctca ctacatcttc tgcgcgcga tccccacgc gcaccgcaa	30360
ccggcctaca agcccatcgt tatcgggcag ccggagccgc ttcaggtgga agggggtcta	30420
aggaatcttc tcttctcttt tacagtatgg tgattgaact atgattccta gacaattctt	30480
gatcactatt cttatctgcc tcttccaagt ctgtgccacc ctgcctctgg tggccaacgc	30540
cagtccagac tgtattgggc ccttcgcctc ctacgtgctc tttgccttca tcacctgcat	30600
ctgctgctgt agcatagtct gctgtcttat caccctcttc cagttcattg actggatctt	30660
tgtgcgcctc gcttacctgc gccaccaccc ccagtaccgc gaccagcgag tggcgcggt	30720
gctcaggctc ctctgataag catcggggct ctgctacttc tcgcgcttct gctgttagtg	30780
ctccccgcgc ccgtcgaccc ccggtccccc actcagtcct ccgaagaggt ccgcaaatgc	30840
aaattccaag aacctggaa atttctcaaa tgctaccgcc aaaaatcaga catgcttccc	30900
agctggatca tgatcattgg gatcgtgaac attctggcct gcacctcat ctcccttgty	30960
atttacccct gctttgactt tgyttggaac tcgccagagg cgtctctatct cccgcctgaa	31020
cctgacacac caccacagca acctcaggca cagcactac caccaccaca gcctaggcca	31080
caatacatgc ccatattaga ctatgaggcc gagccacagc gacctatgct cccgcctatt	31140
agttacttca atctaaccgg cggagatgac tgacctactg gccacaaca acgtcaacga	31200
ccttctcctg gacatggagc gcgcgcctc ggagcagcga ctgcgccaac ttgcattog	31260
ccagcagcag gagagagcgg tcaaggagct gaaggacggc atagccatcc accagtgcga	31320
gaaaggcatc ttctgcctgg tgaacacggc caagatctcc tacgaggta ccccgaccga	31380
ccatcgctc tcctacgagc tctgcagca gcgcagaag ttcacctgcc tggtcggagt	31440
caaccccatc gtcacaccc agcagtcggg cgataccaag gggtycatcc actgctcctg	31500
cgactccccc gactgcgtcc acactctgat caagaccctc tgcggcctcc gcgacctcct	31560
ccccatgaac taatcaccct ctatccagt gaaataaata tcatattgat gatgatttaa	31620
ataaaaaata atcatttgat ttgaaataaa gatacaatca tattgatgat ttgagtttta	31680
aaaaataaag aatcacttcc ttgaaatctg ataccaggtc tctgtccatg ttttctgcca	31740
acaccacctc actccctctt tcccagctct ggtactgcag accccggcgg gctgcaaaact	31800
tcttccacac gctgaagggy atgtcaaatt cctcctgtcc ctcaatcttc attttatctt	31860
ctatcagatg tccaaaaagc gcgtccgggt ggatgatgac ttcgaccccg totaccctta	31920
cgatgcagac aacgcaccga ccgtgccctt catcaacccc cccttcgtct ctccagatgg	31980

attccaagag aagccctctg ggggtgctgt cctgggactg gctgaccccg tcaccaccaa 32040
gaacggggaa atcaccctca agctgggaga ggggggtggac ctcgactcct cgggaaaact 32100
catctccaac acggccacca aggcggccgc cctctcagtt tttccaaca acaccatttc 32160
ccttaacatg gatacccttc tttatacca agatggaaa ttatccttac aagtttctcc 32220
accgttaaac atattaaaat caaccattct gaacacatta gctgtagctt atggatcagg 32280
tttaggactg agtgggtgca ctgctcttgc agtacagttg gcctctccac tcacttttga 32340
tgaaaaagga aatattaaaa ttaacctagc cagtgggtcca ttaacagttg atgcaagtgc 32400
acttagtata aactgcacaa gaggggtcac tgtcactacc tcaggagatg caattgaaag 32460
caacataagc tggcctaaag gtataagatt tgaagtaat ggcatactg caaacattgg 32520
cagaggattg gaatttggaa ccactagtac agagactgat gtcacagatg cataccaat 32580
tcaagttaaa ttgggtactg gccttacctt tgacagtaca ggcgccattg ttgcttggaa 32640
caaagaggat gataaactta cattatggac cacagccgac cctcgcaca attgcaaaat 32700
atactctgaa aaagatgcca aactcacact ttgcttgaca aagtgtggaa gtcaaattct 32760
gggtactgtg actgtatttg cagtgaataa tggaggtctc aacccaatca caaacacagt 32820
aagcactgca ctgctctccc tcaagtttga tgcaagtgga gttttgctaa gcagctccac 32880
attagacaaa gaattattga acttcagaaa gggagatgtt acacctgctg agccctatac 32940
taagtctata ggttttatgc ctaacataaa ggctatcct aaaaacacat ctgcagcttc 33000
aaaaagccat attgtcagtc aagtttatct caatggggat gaggccaaac cactgatgct 33060
gattattact tttaatgaaa ctgaggatgc aacttgacc tacagtatca cttttcaatg 33120
gaaatgggat agtactaagt acacaggtga aacacttgct accagctcct tcaccttctc 33180
ctacatcgcc caagaatgaa cactgtatcc caccctgcat gccaacctt cccacccac 33240
tctgtctatg gaaaaaactc tgaagacaaa aataaaataa agttcaagtg ttttattgat 33300
tcaacagttt tacaggatgc gacagttat ttttctcca cctcccagg acatggaata 33360
caccacccctc tcccccgca cagccttgaa catctgaatg ccattggtga tggacatgct 33420
tttggtctcc acgttcacac cagtttcaga gcgagccagt ctgggtcgg tcaggagat 33480
gaaacccctc gggcactccc gcatctgcac ctacagctc aacagctgag gattgtctc 33540
ggtggtcggg atcacggtta tctggaagaa gcagaagagc ggcggtggga atcatagtcc 33600
gcgaacggga tcggccggtg gtgtcgcac aggcccgca gcagtgcctg ccgcccgcgc 33660
tccgtcaagc tgcgtctcag ggggtccggg tccagggact cctcagcat gatgcccagc 33720
gccctcagca tcagtctctt ggtgcggcgg gcgcagcagc gcattgaggat ctgctcagg 33780
tcgctgcagt acgtgcaaca caggaccacc aggttgttca acagtccata gtccaacacg 33840
ctcagccga aactcatcgc gggaaggatg ctacccacgt ggcogtcgta ccagatcctc 33900
aggtaaatca agtggcgctc cctccagAAC acgctgccca cgtacatgat ctcttgggc 33960
atgtggcggt tcaccacctc ccggtaccac atcaccctct ggttgaacat gcagccccgg 34020

atgatcctgc ggaaccacag ggccagcacc gccccgcccc ccatgcagcg aagagacccc	34080
gggtcccggc aatggcaatg gaggaccac cgctcgtacc cgtggatcat ctgggagctg	34140
aacaagtcta tgttggcaca gcacaggcat atgctcatgc atctcttcag cactctcagc	34200
tcctcggggg tcaaaacccat atcccagggc acgggggaact cttgcaggac agcgaacccc	34260
gcagaacagg gcaatcctcg cacataactt acattgtgca tggacagggt atcgcaatca	34320
ggcagcaccg gytgatctc caccagagaa gcgcgggtct cgtctctctc acagcgtggt	34380
aagggggcgg gccgatacgy gtgatggcgg gacgcggctg atcgtgttcg cyaccgtgtc	34440
atgatgcagt tgccttcogga cattttcgtc cttgctgtag cagaacctgg tcggggcgct	34500
gcacaccgat cgcgggcggc ggtcccgcg cttggaacgc tcgggtgtga aattgtaaaa	34560
cagccactct ctcagaccgt gcagcagatc tagggcctca ggagtgtga agatcccatc	34620
atgcctgata gctctgatca catcgaccac cgtggaatgg gccagacca gccagatgat	34680
gcaattttgt tgggttttcg tgacggcggg ggagggaaga acaggaagaa ccatgattaa	34740
cttttaatcc aaacggtctc ggagcacttc aaaatgaagg tcggcgagat ggcacctctc	34800
gcccccgctg tgttgggtga aaataacagc cagggtcaag gtgatacggg tctcgagatg	34860
ttccacgggtg gcttcacgca aagcctccac gcgcacatcc agaaacaaga caatagcgaa	34920
agcggggaggg ttctctaatt cctcaatcat catgttacac tctgcacca tcccagata	34980
attttcatct ttccagcctt gaatgattcg aactagtctc tgaggtaaat ccaagccagc	35040
catgataaag agctcgcgca gagcgccctc caccggcatt cttaagcaca ccttcataat	35100
tccaagatat tctgtctctg gttcacctgc agcagattga caagcggat atcaaatct	35160
ctgcgcgat ccccaagctc ctcctcagc aataactgta agtactcttt catatcctct	35220
ccgaaatctt tagccatagg accaccagga ataagattag ggcaagccac agtacagata	35280
aaccgaagtc ctcgccagt agcattgcc aatgcaagac tgctataagc atgtcggcta	35340
gacccggtga tatcttcag ataactggac agaaaatcac ccaggcaatt tttaaagaaa	35400
tcaacaaaag aaaaatcctc cagggtgcacg tttagagcct cgggaacaac gatgaagtaa	35460
atgcaagcgg tgcgttcag catggttagt tagctgatct gtaaaaaaca aaaaataaaa	35520
cattaaacca tgctagcctg gcgaacaggg gggtaaatcg ttctctccag caccaggcag	35580
gccacggggt ctcgggcggc accctcgtaa aaattgtgc tatgattgaa aaccatcaca	35640
gagagacgtt cccggtggc ggcggtgaatg attcgacaag atgaatacac ccccggaaca	35700
ttggcgctcg cyagtgaaaa aaagcgcccg aggaagcaat aaggcactac aatgctcagt	35760
ctcaagtcca gcaaagcgat gccatgcgga tgaagcaca aatcctcagg tgcgtacaaa	35820
atgtaattac tcccctcctg cacaggcagc gaagcccccg atccctccag atacacatac	35880
aaagcctcag cgtccatagc ttaccgagca gcagcacaca acaggcgcaa gagttagaga	35940
aaggctgagc tctaacctgt ccaccgctc tctgctcaat atatagccca gatctacact	36000
gacgtaaagg ccaaagtcta aaaatacccg ccaaataatc acacacgccc agcacagccc	36060

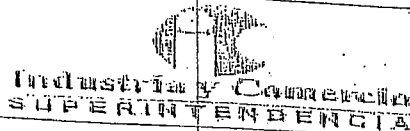
cagaaacggg tgacacactc aaaaaaatc ggcacttcc tcaaacggcc aaactgccgt 36120
catttcggg ttcccacgt acgtcatcgg aattcgactt tcaaattccg tcgaccgtta 36180
aaaacgtcac ccgcccggcc cctaacgggc gcccgctctc cggccaatca cttccctccc 36240
tccccaaatt caaacagctc atttgcatat taacgcgcac caaaagtttg aggtatatta 36300
ttgatgatga tcttaattaa tatgcggtgt gaaataccgc acagatgcgt aaggagaaaa 36360
tacgcgcatc ggcgctcttc cgcttcctcg ctactgact cgtgcgcgc ggtcgttcgg 36420
ctggggcgag cggatatcgc tcaactcaaag gcggtaatc gggtatccac agaatacggg 36480
gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggcagga cgtaaaaag 36540
gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cggcccccgt acgagcatca caaaaatcga 36600
cgctcaagtc agaggtggcg aaaccgcaca ggactataaa gataccaggc gtttcccct 36660
ggaagctccc tcgtgcgcgc tctgttccg accctgcgc ttaccggata cctgtccgcc 36720
tttctccctt cgggaagcgt gcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg 36780
gtgtaggctg ttccgtccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccggttca gcccgaccgc 36840
tgcgccttat ccggttaacta tcgtcttgag tccaaccgg taagacacga cttatcgcca 36900
ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag 36960
ttcttgaaat ggtggcctaa ctacggctac actagaagga cagtatttgg tatctgcgct 37020
ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc 37080
accgtcggtg cgggtggtt tttgtttgc aagcagcaga ttaocgcgag aaaaaagga 37140
tctcaagaag atcccttgat cttttctacg gggctcgacg ctccagtggaa cgaaaaactc 37200
cgttaaggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat 37260
taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac 37320
caatgcttaa tcagtgggc acctatctca gcgatctgtc tattcggtc atccatagtt 37380
gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt 37440
gctgcaatga tacgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag 37500
ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc catccagtct 37560
attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt 37620
gttgccattg ctgcagycat cgtgggtgta cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc 37680
tcoggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatcccca tgttgtgcaa aaaagcgggt 37740
agctccttcg gtccctcgat cgttgctcaga agtaagttgg ccgcagtgtt atcaactcatg 37800
gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg 37860
actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgccggcgacc gagttgctct 37920
tgccccggct caacacggga taataccgcy ccacatagca gaactttaa agtgctcatc 37980
attggaana cgttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt 38040
tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt 38100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-070274- -00000-0000

Fecha: 2010-06-10 17:00:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152



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 (1)

☒

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 D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	10 070274
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/066762
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	094 11

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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.

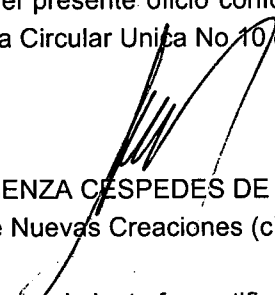
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 070274


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUL. 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

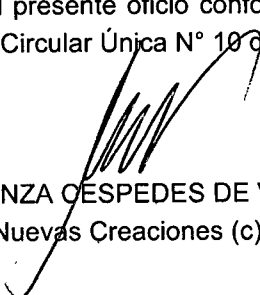
Doctor(a)
LLORED A RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	10 070274
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/066762
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	009412

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUL 2010
adpa11