

204
L

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003730- -00010-0000

Fecha: 2007-08-29 16:18:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Ref: Expediente No. 03.003.730

Solicitud de patente de invención titulada: "SECUENCIAS DE VIRUS DE PAPILOMA
CON OPTIMIZACION DE CODONES."

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

RESPUESTA AL OFICIO No. 6581 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 184,
DE FECHA 01 DE JUNIO DE 2007
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, tal como consta en las sustituciones presentadas en dos oportunidades ante ese Despacho, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador recomienda que se renumeran las secuencias de las Figuras 1 a 4b, identificando de manera independiente cada una de las subsecuencias dentro de cada figura.

205
2

b- i) Atendiendo las recomendaciones del Examinador, me permito adjuntar las páginas que contienen las figuras 1 a 3, 4a y 4b, correspondientes a los folios numerados como 1/12 a 5/12 en donde se numeraron las secuencias allí contenidas de la siguiente manera:

Figura 1:	Seq. ID No. 1.1.	correspondiente a Hpv11-e1
	Seq. ID No. 1.2.	correspondiente a Hpv6a-e1
	Seq. ID No. 1.3.	correspondiente a 6b-e1
Figura 2:	Seq. ID No. 2.1.	correspondiente a 6b-e1
	Seq. ID No. 2.2.	correspondiente a 6b-e1 mut
Figura 3:	Seq. ID No. 3.1.	correspondiente a Hpv-11e2
	Seq. ID No. 3.2.	correspondiente a Hpv6a-e2
	Seq. ID No. 3.3.	correspondiente a Hpv6b-e2
Figura 4a:	Seq. ID No. 4a.1.	correspondiente a Hpv-11e2-comut
	Seq. ID No. 4a.2.	correspondiente a Hpv-11e2-mut
	Seq. ID No. 4a.3.	correspondiente a Hpv-11e2-wt no patent.
Figura 4b:	Seq. ID No. 4b.1.	correspondiente a Hpv-6be2-wt no patent.
	Seq. ID No. 4b.2.	correspondiente a Hpv-6be2-mut

ii) Según lo anterior, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado en respuesta al primer examen de fondo, mediante mi memorial del 26 de marzo de 2007. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

La Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora incluye las referencias a las secuencias anteriores según la numeración propuesta, que corresponden a las secuencias de aminoácidos que son codificadas por las secuencias de polinucleótidos objeto de la presente invención.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la CAN, ya que éstas de ninguna manera

3 pb

implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

iii) Adicionalmente, en cuanto a las secuencias silvestres incluidas en las Figuras 1 a 4b, es importante resaltar que la presente invención en ningún momento pretende protección para dichas secuencias existentes en la naturaleza. Por el contrario, la presente invención se refiere únicamente a secuencias de de polinucleótidos que codifican para dichas secuencias de aminoácidos, según el patrón de utilización de codones optimizado desarrollado por la presente invención.

2. a- El Examinador requiere que se explique el significado de las siglas: p6bE1 c/o, HPV(6b)E1 codon optimised, HPV(6b)E1 codon optimised mutated, pb6E2 c/o y pb6E2 c/o mutado.

b- Atendiendo el requerimiento del Examinador, a continuación me permito explicar el significado de las siglas contenidas en las figuras 8-10:

Término	Explicación
p6bE1 c/o; pb6E2 c/o; pb6E3 c/o mutado 2	Clones con codones optimizados (usando el patrón de utilización de codones optimizado de la presente invención), tal como se obtuvo en el Ejemplo 2, a partir del polinucleótido sintético de la invención por PCR y luego de ser corregido (página 45, línea 3)
p6bE1 wt	Corresponde a gen silvestre HPV-6b E1 amplificado y clonado (Ejemplo 2, pagina 45, líneas 4-9).
HPV(6b) E1 codón optimizado	Secuencia E1 del gen temprano del genotipo 6b del Virus de Papiloma Humano. (pagina 3, líneas 7 y 8, y página 12, líneas 4 y 5), obtenido mediante el patrón de optimización de codones optimizado de la presente invención. ≠ con p6bE1
HPV(6b) E1 codón optimizado mutado	Mostrado en la Figura 5, corresponde a la secuencia E1 del gen temprano del genotipo 6b del Virus de Papiloma Humano con codones optimizados, como se explica en el Ejemplo 1 (página 41, líneas 3 a 16), usando el patrón de utilización de codones optimizado de la presente invención. ≠ con el optimizado.

seq?

8707

3. a- El Examinador anota que no existen ensayos de expresión ni de actividad para HPV11, por lo que no es clara la relación estructural entre éste y los tipos que sí fueron evaluados.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que en una solicitud de patente de invención, el inventor goza del derecho de poder reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, la materia incluida en la Descripción (en particular los Ejemplos) tienen el único objetivo de ilustrar el efecto técnico de la invención, sin que la materia objeto de ésta se limite únicamente a la materia ejemplificada de manera específica. Así las cosas, subrayo que no es obligatorio que en una solicitud de patente se incluyan ejemplos o resultados experimentales para cada modalidad posible de la invención; por el contrario, el principio de unidad de invención permite la inclusión de materia análoga dentro mismo concepto inventivo, asumiendo que el efecto técnico reclamado ~~se reproduce~~ en dicha materia cercana no ejemplificada.

} si no se puede demostrar un efecto técnico no se puede hablar de C. inventiva

Ahora bien, específicamente en relación con la secuencia HPV11, la presente solicitud incluye en el Ejemplo 3 detalles acerca de la construcción de una secuencia HPV11 con codones optimizados, y la Figura 6 proporciona un ejemplo específico de una secuencia de polinucleótidos mutada con codones optimizados de HPV11 E2, la cual es útil en la presente invención. Lo anterior ilustra perfectamente la relación de la secuencia HPV11 con la materia reivindicada y comprueba que ésta se encuentra cubierta por el concepto inventivo aquí desarrollado.

SEQ.

4. a- El Examinador anota que la Reivindicación 26 reclama una composición donde el adyuvante es codificado como una fusión con el polipéptido de HPV codificado por el polinucleótido recombinante; así, la composición reclamada comprende un ingrediente activo de mayor complejidad al verdaderamente divulgado en la presente solicitud y por lo tanto no encontraría sustento en la descripción.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la Reivindicación 26 no excede el alcance de los polinucleótidos descritos en la Reivindicación 1. El elemento fusionado reclamado en la Reivindicación 26 corresponde a la combinación de un adyuvante con uno de los polinucleótidos de la Reivindicación 1. Así entonces, de acuerdo a la relación de dependencia de la Reivindicación 26, los únicos polinucleótidos que posiblemente se pueden incluir en la composición son los listados en la Reivindicación 1. En conclusión, la Reivindicación 26 se refiere exclusivamente a los polinucleótidos de la reivindicación 1 fusionados con uno de los adyuvantes considerados en la formulación de la invención (página 33, línea 5, a la página 34, línea 23)

No existe sustento
Xa la fusión

5208

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente invención. En el caso que el Examinador considere que aún existen reivindicaciones no patentables, respetuosamente solicito emitir un tercer Auto de Fondo para hacer las aclaraciones correspondientes.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003730- -00010-0000

Fecha: 2007-08-29 16:18:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 68,064
FECHA : AGOSTO 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68289260	22/08/2007	4,424,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

CON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

210
7**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO***(segundo examen de fondo)*

① Una secuencia de polinucleótido recombinante que codifica una secuencia de aminoácidos de virus de papiloma humano correspondientes a cualquiera de las secuencias de aminoácidos: Seq. ID No. 1.1., Seq. ID No. 1.2., Seq. ID No. 1.3., Seq. ID No. 2.1., Seq. ID No. 2.2., Seq. ID No. 3.1., Seq. ID No. 3.2., Seq. ID No. 3.3., Seq. ID No. 4a.1., Seq. ID No. 4a.2., Seq. ID No. 4a.3., Seq. ID No. 4b.1., Seq. ID No. 4b.2.

W.I. Reivindicación 1

2. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con la Reivindicación 1, que tiene un coeficiente de uso de codón de más de 0.3 pero menos de 1.0 para un gen humano y capaz de generar una respuesta inmune *in vivo*.

3. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con la Reivindicación 2 caracterizada además porque es una secuencia de ADN.

4. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque codifica un polipéptido de HPV de un tipo o subtipo de HPV asociado con cáncer cervical, verrugas cutáneas benignas o verrugas genitales.

5. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizada además porque codifica un polipéptido de HPV de uno de los tipos 11, 6a y 6b.

6. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque codifica un polipéptido de HPV mutado que tiene una función biológica reducida.

7. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con la Reivindicación 6, caracterizada además porque codifica un polipéptido de HPV mutado que comprende una o más mutaciones puntuales por las cuales una o más de las funciones biológicas naturales del polipéptido es inactivada.

8. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el polipéptido de HPV codificado comprende el total o una parte de un producto de gen temprano de HPV.

9. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizada además porque el polipéptido de HPV codificado comprende el total o una parte de E1 o E2, o una fusión de todo o una parte de E1 o E2 con otro polipéptido de HPV.

10. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque tiene un coeficiente de uso de codón para genes humanos de más de 0.4 pero menos de 1.

11. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con la Reivindicación 10, caracterizada además porque tiene un coeficiente de uso de codón para genes humanos de más de 0.5 pero menos de 1.

12. Una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque tiene un coeficiente de uso de codón para genes de *E.coli* de más de 0.6.

13. Una secuencia de polinucleótido recombinante correspondiente a la secuencia Seq. ID No. 10, Fig. 5, o un fragmento o análogo de la misma que sigue el patrón de uso de codón de la misma.

14. Una secuencia de polinucleótido recombinante correspondiente a la secuencia Seq. ID No. 11, Fig. 6, o un fragmento o análogo de la misma que sigue el patrón de uso de codón de la misma.

15. Un vector de expresión que comprende una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores operablemente enlazada a una secuencia de control que es capaz de proveer la expresión de la secuencia de polinucleótido recombinante por una célula huésped.

16. Un vector de expresión de conformidad con la Reivindicación 15, caracterizado además porque es capaz de dirigir la expresión de la secuencia de polinucleótido recombinante en células bacterianas, de insecto o de mamífero.

17. Un vector de expresión de conformidad con la Reivindicación 15 o 16, caracterizado además porque es p7313PLc.

18. Una célula huésped que comprende una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-14.

19. Una célula huésped que comprende una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 15-17.

20. Una célula huésped de conformidad con la Reivindicación 18 o 19, caracterizada además porque es una célula bacteriana, de mamífero o de insecto.

21. Una composición farmacéutica que comprende una secuencia de polinucleótido recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-14.

22. Una composición farmacéutica que comprende un vector de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 15-17.

23. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 21 o 22, que comprende una pluralidad de partículas, preferiblemente partículas de oro, revestidas con ADN.

24. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 22, caracterizada además porque comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el vector de ADN.

25. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 21-24 caracterizada además porque comprende un adyuvante.

26. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 25, caracterizada además porque el adyuvante es codificado como una fusión con el polipéptido de HPV codificado por el polinucleótido recombinante.

Seq. ID No. 1, Fig. 1

Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	1	60
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	MADDSGTENEGSGCTGWFVMEALVEHTTGTQISEDEEEVEEDSGYDMVDFIDDRHITQNS	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	MADDSGTENEGSGCTGWFVMEALVQHPTGTQISDDEDEEVEEDSGYDMVDFIDDSNITHNS	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	61	120
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	VEAQALFNRQEADAHYATVQDLKRKYLGSPPVSPISNVANAVESEISPRLDAIKLTTPK	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	LEAQALFNRQEADTHYATVQDLKRKYLGSPPVSPINTIAEAVESEISPRLDAIKLTROPK	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	121	180
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	KVKRRLFQTRELTSYGYSEVEA..ATQVEKHGDPENGGDQERDTGRDIEGEGVEHRE	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	KVKRRLFQTRELTSYGYSEVEAGTGTQVEKHGVPENGGDQEKDTGRDIEG..EEHTE	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	181	240
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	AEAVDDSTREHADTSGILELLKCKDIRSTLHGKFKDCFGLSFVDLIRPFKSDRTTCADWV	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	AEAPTNSVREHAGTAGILELLKCKDLRAALLGKFKECFGLSFIDLIRPFKSDKTTCADWV	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	241	300
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	VAGFGIHHSIADAFQKLEPLSLYAHIQWLTNAWGMVLLVLRFKVNKSRTCARTLGLT	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	VAGFGIHHSISEAFQKLEPLSLYAHIQWLTNAWGMVLLVLRFKVNKSRTCARTLATL	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	301	360
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	LNIPENHMLIEPPKIQSGVRALYWFRTGISNASTVIGEAPWITRQTVIEHSLADSQFKL	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	LNIPDNQMLIEPPKIQSGVAALYWFRTGISNASTVIGEAPWITRQTVIEHGLADSQFKL	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	361	420
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	TEMVQWAYDNDICEESEIAFEYAQRGDFDSNARAFNSNMQAKYVKDCAIMCRHYKHAEM	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	TEMVQWAYDNDICEESEIAFEYAQRGDFDSNARAFNSNMQAKYVKDCATMCRHYKHAEM	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	421	480
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	KKMSIKQWIKYRGTKVDSVGNWKPVIQFLRHQNIIEFIPFLSKLKLWLHGTPKKNCIAIVG	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	RKMSIKQWIKHRGSKIEGTGNWKPVIQFLRHQNIIEFIPFLSKLKLWLHGTPKKNCIAIVG	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	481	540
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	PPDTGKSCFCMSLIKFLGGTVISYVNSCSHFWLQPLTDAKVALLDDATQPCWTYMDTYMR	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	PPDTGKSYFCMSLISFLGGTVISHVNSSSHFWLQPLVDAKVALLDDATQPCWIYMDTYMR	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	541	600
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	NLLDGNPMSIDRKHRALTLIKCPPLLVTSNIDISKEEKYKYLHTRVTTFTFPNPFPPDRN	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	NLLDGNPMSIDRKHKALTLIKCPPLLVTSNIDITKEEKYKYLHTRVTTFTFPNPFPPDRN	
Seq. ID No. 1.1-Hpv11-e1	601	651
Seq. ID No. 1.2-Hpv6a-e1	GNAVYELSDANWKCFFERLSSSLDIEDSEDEEDGSNSQAFRCVPGSVVRTL	
Seq. ID No. 1.3- 6b-e1	GNAVYELSNANWKCFFERLSSSLDIQDSEDEEDGSNSQAFRCVPGTVVRTL	

214
C(

Seq. ID No. 2, Fig. 2

	1	60
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	MADDSGTENEGSGCTGWFMEIVQHPTGTQISDDEDEEVEDSGYDMVDFIDDSNITHNS	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	MADDSGTENEGSGCTGWFMEIVQHPTGTQISDDEDEEVEDSGYDMVDFIDDSNITHNS	
	61	120
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	LEAQALFNRQEADTHYATVQDLKRKYLGSPPVSPINTIAEAVESEISPRLDAIKLTRQPK	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	LEAQALFNRQEADTHYATVQDLGGKYLGSPPVSPINTIAEAVESEISPRLDAIKLTRQPK	
	121	180
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	KVKRRLFQTRRELTDSGYGYSEVEAGTGTQVEKHGVPENGGDGQEKDTRDIEGEEHTEAE	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	KVKRRLFQTRRELTDSGYGYSEVEAGTGTQVEKHGVPENGGDGQEKDTRDIEGEEHTEAE	
	181	240
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	APTNSVREHAGTAGILELLKCKDLRAALLGKFKECFGLSFIDLIRPFKSDKTTCLDWVVA	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	APTNSVREHAGTAGILELLKCKDLRAALLGKFKECFGLSFIDLIRPFKSDKTTCLDWVVA	
	241	300
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	GFGIHHSISEAFQKLEPLSLYAHIQWLTNAWGMVLLVLLRFKVNKSRSTVARTLATLLN	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	GFGIHHSISEAFQKLEPLSLYAHIQWLTNAWGMVLLVLLRFKVNKSRSTVARTLATLLN	
	301	360
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	IPENQMLIEPPKIQSGVAALYWFRTGISNASTVIGEAPWITRQTVIEHGLADSQFKLTE	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	IPENQMLIEPPKIQSGVAALYWFRTGISNASTVIGEAPWITRQTVIEHGLADSQFKLTE	
	361	420
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	MVQWAYDNDICEESEIAFEYAQRGDFDSNARAFNLNSMQAKYVKDCATMCRHYKHAEMRK	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	MVQWAYDNDICEESEIAFEYAQRGDFDSNARAFNLNSMQAKYVKDCATMCRHYKHAEMRK	
	421	480
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	MSIKQWIKHRGSKIEGTGNWKPIVQFLRHQNIEFIPFLTKEFKLWLHGTPKKNCIAIVGPP	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	MSIKQWIKHRGSKIEGTGNWKPIVQFLRHQNIEFIPFLTKEFKLWLHGTPKKNCIAIVGPP	
	481	540
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	DTGKSYFCMSLISFLGGTVISHVNSSSHFWLQPLVDAKVALLDDATQPCWIYMDTYMRNL	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	DTDKSYFCMSLISFLGGTVISHVNSSSHFWLQPLVDAKVALLDDATQPCWIYMDTYMRNL	
	541	600
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	LDGNPMSIDRKHKALTLIKCPPLLVTNSNIDITKEDKYKYLHTRVTTFTFPNPFPPDRNGN	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	LDGNPMSIDRKHKALTLIKCPPLLVTNSNIDITKEDKYKYLHTRVTTFTFPNPFPPDRNGN	
	601	649
Seq. ID No. 2.1-6b-e1	AVYELSNTNWKCFERLSSSLDIQDSEDEEDGSNSQAFCVPGTVVRTL	
Seq. ID No. 2.2-6b-e1 mut	AVYELSNTNWKCFERLSSSLDIQDSEDEEDGSNSQAFCVPGTVVRTL	

(B)

Seq. ID No. 3, Fig. 3

Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	1	60
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	MEAI AKRLDACQEQ LLELYEENSTDLNKHV LHWKCMRHESV LLYKAKQMGLSHIGMQVVP	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	MEAI AKRLDACQEQ LLELYEENSTDLNKHV LHWKCMRHESV LLYKAKQMGLSHIGMQVVP	
Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	61	120
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	PLTVSETKGHNAIEMQM HLES LAKTQYGV EPWTLQDTSYEMWLT PPKRCFKKQGN TVEVK	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	PLKVSEAKGHNAIEMQM HLES LKTEYSMEP WTLQETSYEMWQT PPKRCFKKRGKTVEVK	
Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	121	180
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	FDGCEDNVMEYVVWTHIYLQDND SWVKVTSSVDAKGIYYTCGQFKTY YVNFNKEA QKYGS	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	FDGCANNTMDYVVWTDVYVQD TDSWVKVHSMVDAKGIYYTCGQFKTY YVNFVKEA EKYGS	
Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	181	240
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	TNHWEVCYGSTVICSPASVSSTVREVSIAEPTTYTPAQT TAPTVSACTTEDGVSAPPRKR	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	TKQWEVCYGSTVICSPASVSSTTQEVSIPESTTYTPAQTSTP.VSSSTQEDAVQT PPRKR	
Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	241	300
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	ARGPSTN..NTLCVANIRSV DSTINNIVTDNYNKHQRRN NCHSAATPIVQLQGD SNCLKC	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	ARGVQQSPCNALCVAHIGPVD SGHNHLITNNHDQHQR RNNSNSSATPIVQFQGESNCLKC	
Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	301	360
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	FRYRLNDKYKHLFELASSTWHWASPEAPHKNAIVTLTYSSEEQRQQFLNSVKIPPTIRHK	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	FRYRLNDKHRH LFDLISSTWHWASPKAPHKHAIVTVTYHSEEQRQQFLNVVKIPPTIRHK	
Seq. ID No. 3.1-Hpv-11e2	361	369
Seq. ID No. 3.2-Hpv6a-e2	VGFM SLHLL	
Seq. ID No. 3.3-Hpv6b-e2	LGFM SLHLL	

Seq. ID No. 4a, Fig. 4a

	1	60
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	MEAI AKRLDACQDQLLELYEENSIDIHKHIMHWKCIRLESVLLHKAKQMGLSHIGLQVVP	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	MEAI AKRLDACQDQLLELYEENSIDIHKHIMHWKCIRLESVLLHKAKQMGLSHIGLQVVP	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	MEAI AKRLDACQDQLLELYEENSIDIHKHIMHWKCIRLESVLLHKAKQMGLSHIGLQVVP	
	61	120
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	PLTVSETKGHNAIEMQMHLLESIAKTQYGVPEWTLQDTSYEMWLT PPKRCFAKQGN TVEVK	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	PLTVSETKGHNAIEMQMHLLESIAKTQYGVPEWTLQDTSYEMWLT PPKRCFAKQGN TVEVK	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	PLTVSETKGHNAIEMQMHLLESIAKTQYGVPEWTLQDTSYEMWLT PPKRCFAKQGN TVEVK	
	121	180
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	FDGCEDNVMEYVWVTHIYLQDND SWVKVTSSVDAKGIYYTCGQFKTYVNFNKEAQKYGS	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	FDGCEDNVMEYVWVTHIYLQDND SWVKVTSSVDAKGIYYTCGQFKTYVNFNKEAQKYGS	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	FDGCEDNVMEYVWVTHIYLQDND SWVKVTSSVDAKGIYYTCGQFKTYVNFNKEAQKYGS	
	181	240
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	TNHWEVCYGSTVICSPASVSSTVREVSI AEPTTYTPAQT TAPTVSACTTEDGVSAPPRKR	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	TNHWEVCYGSTVICSPASVSSTVREVSI AEPTTYTPAQT TAPTVSACTTEDGVSAPPRKR	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	TNHWEVCYGSTVICSPASVSSTVREVSI AEPTTYTPAQT TAPTVSACTTEDGVSAPPRKR	
	241	300
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	ARGPSTNNTLCVANIRSVDSTINNIVTDNYNKHQRRNNCHSAATPIVQLQGDSNCLKCFR	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	ARGPSTNNTLCVANIRSVDSTINNIVTDNYNKHQRRNNCHSAATPIVQLQGDSNCLKCFR	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	ARGPSTNNTLCVANIRSVDSTINNIVTDNYNKHQRRNNCHSAATPIVQLQGDSNCLKCFR	
	301	360
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	YRLNDKYKHLFELASSTWHWASPEAPHKNAIVTLTYSSEEQRQQFLNSVKIPPTIRHKVG	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	YRLNDKYKHLFELASSTWHWASPEAPHKNAIVTLTYSSEEQRQQFLNSVKIPPTIRHKVG	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	YRLNDKYKHLFELASSTWHWASPEAPHKNAIVTLTYSSEEQRQQFLNSVKIPPTIRHKVG	
	361	367
Seq. ID No. 4a.1- Hpv-11e2-comut	FMSLHLL	
Seq. ID No. 4a.2- Hpv-11e2-mut	FMSLHLL	
Seq. ID No. 4a.3- Hpv-11e2-wt	FMSLHLL	

Seq. ID No. 4b, Fig. 4b

	1	60
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	MEAI AKRLDACQEQLLELYEENSTDLHKHVLHWKCMRHESVLLYKAKQMGLSHIGMQVVP	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	MEAI AKRLDACQEQLLELYEENSTDLHKHVLHWKCMRHESVLLYKAKQMGLSHIGMQVVP	
	61	120
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	PLKVSEAKGHNAIEMQMHLLESLLRTEYSMEPWTLQETS YEMWQT PPKRCFKKRGKTVEVK	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	PLKVSEAKGHNAIEMQMHLLESLLRTEYSMEPWTLQETS YEMWQT PPKRCFAKRGKTVEVK	
	121	180
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	FDGCANNTMDYVWVTDVYVQDNDTWVKVHSMVDAKGIYYTCGQFKTYVNFVKEAEKYGS	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	FDGCANNTMDYVWVTDVYVQDNDTWVKVHSMVDAKGIYYTCGQFKTYVNFVKEAEKYGS	
	181	240
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	TKHWEVCYGSTVICSPASVSSTTQEVSIPESTTYTPAQTSTL.VSSSTKEDAVQT PPRKR	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	TKHWEVCYGSTVICSPASVSSTTQEVSIPESTTYTPAQTSTL.VSSSTKEDAVQT PPRKR	
	241	300
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	ARGVQQSPCNALCVAHIGPVDSGNHNLTNNHDQHQRNNNSNSSATPIVQFQGESNCLKC	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	ARGVQQSPCNALCVAHIGPVDSGNHNLTNNHDQHQRNNNSNSSATPIVQFQGESNCLKC	

16 21.7

	301	360
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	FRYRLNDRHRHLFDLISSTWHWASSKAPHKHAIVTVTYDSEEQRQQFLDVVKIPPTISHK	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	FRYRLNDRHRHLFDLISSTWHWASSKAPHKHAIVTVTYDSEEQRQQFLDVVKIPPTISHK	
	361	369
Seq. ID No. 4b.1- Hpv-6be2-wt	LGFMSLHLL	
Seq. ID No. 4b.2- Hpv-6be2-mut	LGFMSLHLL	