



No. 12-076211- -00000-0000

Fecha: 2012-05-09 15:15:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO

CONTRA TRIPANOSOMOSIS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

UNIVERSITE

BORDEAUX

SEGALEN

71. SOLICITANTE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

BORDEAUX y PARIS, FRANCIA

DOMICILIO _____

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

74. APODERADO _____

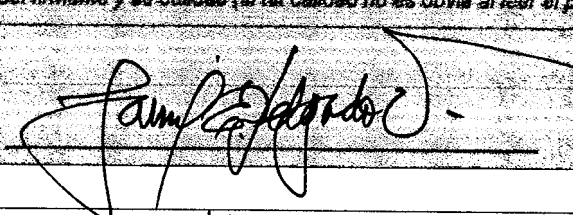
22. BOGOTA, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-076211- -00000-0000 Fecha: 2012-05-09 15:15:42 Tra 11 PATENTEIYII Act 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASOR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 58 radicación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2010/067208	Fecha 10-11-10
Publicación Internacional No.		WO 2011/058055 A1	Fecha 19-05-11
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO CONTRA TRIPANOSOMOSIS			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (CIP) C07K 14/44 (2006.01); C07K 16/28 (2006.01); C01N 33/63 (2006.01); A61K 39/005 (2006.01); C12N 15/30 (2006.01)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		POBRE	IDENTIFICACIÓN
UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN y CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE			[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		146 rue Léo Saignat F-33076 BORDEAUX, FRANCIA - 3 rue Michel Ange F-75704 PARIS, FRANCIA	
CIUDAD		BORDEAUX y PARIS	
DEPARTAMENTO/ESTADO		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS DE RESIDENCIA		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
FRANCIA			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	COUSTOU LINARES,	Virginie	FR
2.	BALTZ,	Theo	FR
3.	THONNUS,	Magali	FR
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1.	FR		Marcheprime,
2.	FR		Bordeaux
3.	FR		Bordeaux
4.			
5.			
DIRECCIÓN			
5 Hameau des Sittelles, F-33380, 39 rue Francois Marceau, F-33200 23 rue Emile Gentil appt 05 F-33000			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		

2

APELLIDOS DELGADO VILLEGAS		NOMBRES JAIME EDUARDO		IDENTIFICACIÓN C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.	
DIRECCIÓN Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		No. TELÉFONO 2444096			
CIUDAD BOGOTA D.C.,		CORREO ELECTRÓNICO mde@mde.			
PAÍS COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. FRANCIA 2. 3.		CÓDIGO PAÍS FR		(31) NÚMERO 957953	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2009/11/10
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.					
13	REDUCCIÓN DE TASAS				
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento. Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		Nº	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
					
17	ANEXOS				
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano			Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 45			9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31			10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 3			11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		

- 4. ☒ Resumen.
- 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
- 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
- 7. ☐ Arte final 12 x 12.
- 8. ☐ Anexo formato digital.

- 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
- 13. Reducción de tasas
 - Micro, pequeñas o medianas empresas
 - ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
 - ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.
 - Universidades públicas o privadas
 - ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación
 - Entidades sin ánimo de lucro
 - ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
 - ☐ Hoja de información complementaria.
 - ☐ Otros, especificar
- 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION RELATIVE
À LA PRÉSENTATION OU À LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITÉ

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire :

LECCA, Patricia
Cabinet Lecca
21 rue de Fecamp
F-75012 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 10 décembre 2010 (10.12.2010)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 916-PCT	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/EP2010/067208	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10 novembre 2010 (10.11.2010)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 13 novembre 2009 (13.11.2009)
Déposant UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2 etc	

Le Bureau international notifie ci-après au déposant la date de réception (ou la date à laquelle celui-ci a été obtenu) du ou des documents de priorité concernant toute demande antérieure dont la priorité est revendiquée. Sauf indication contraire consistant en les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite, ou un astérisque figurant à côté d'une date de réception, **le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international, ou obtenu par ce dernier, conformément à la règle 17.1.a), b) ou b-bis).** Le présent formulaire remplace toute notification antérieure relative à la présentation, à la transmission ou à l'obtention de documents de priorité.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
13 novembre 2009 (13.11.2009)	0958035	FR	08 décembre 2010 (08.12.2010)

Les lettres "NR" signalent un document de priorité qui, à la date d'expédition du présent formulaire, n'a pas encore été reçu ou obtenu par le Bureau international selon la règle 17.1.a), b) ou b-bis). Lorsque le déposant n'a pas présenté, demandé qu'il soit établi et transmis ou obtenu et transmis, ou demandé au Bureau international d'obtenir le document de priorité dans le délai prescrit par cette règle, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) selon laquelle aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité considérée avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Un astérisque "*" figurant à côté de la date de réception signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international, ou obtenu par ce dernier, mais de manière non conforme à la règle 17.1.a), b) ou b-bis) (le document de priorité a été reçu après le délai prescrit par la règle 17.1.a) ou la demande d'établissement et de transmission du document de priorité a été soumise à l'office récepteur après le délai prescrit par la règle 17.1.b) ou la demande afin qu'il se procure le document de priorité a été adressée à l'office récepteur ou au Bureau international après le délai prescrit par la règle 17.1.b-bis)). Même si le document de priorité n'a pas été remis conformément à la règle 17.1.a), b) ou b-bis), le Bureau international transmettra une copie du document aux offices désignés, pour leur appréciation. Dans le cas où une telle copie n'est pas acceptée par un office désigné comme document de priorité, la règle 17.1.c) énonce qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité considérée avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Yolaine Cussac e-mail pt05.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 05
--	--

n° de télécopieur +41 22 338 89 75

Formulaire PCT/IB/304 (juillet 2010)

1/EOWLZJIS0

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

LECCA, Patricia
Cabinet Lecca
21 rue de Fecamp
F-75012 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)
27 juillet 2011 (27.07.2011)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
916-PCT

Demande internationale n°
PCT/EP2010/067208

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)
10 novembre 2010 (10.11.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2
146 rue Léo Saignat
F-33076 Bordeaux
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

n° de téléphone

n° de télécopieur

Address électronique

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN
146 rue Léo Saignat
F-33076 Bordeaux
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

n° de téléphone

n° de télécopieur

Address électronique

☐ Autorisation de recourir au courrier électronique

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur

☐ à l'administration chargée de la recherche internationale

☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire

☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

☒ aux offices désignés concernés

☐ aux offices élus concernés

☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Blanc Veronique

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

e-mail pt05.pct@wipo.int

n° de téléphone +41 22 338 74 05

APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO CONTRA TRIPANOSOMOSIS

La presente invención se refiere a la identificación de las secuencias de
5 nucleótidos y de péptidos de una novedosa proteína de la bolsa flagelar
específica de parásitos de tripanosoma africano y al uso de la misma para
aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas y en particular como una vacuna
para inmunizar animales humanos y/o no humanos como diana terapéutica en
la lucha contra tripanosomosis o tripanosomiasis.

10 La tripanosomosis y la tripanosomiasis son causadas por varias
especies de protozoos parásitos del género *Trypanosoma*, y tripanosomas
africanos generalmente se refiere a tripanosomas que pertenecen al grupo
Salivaria, que por sí mismo incluye tres subgéneros principales: *Trypanozoon*,
Duttonella y *Nannomonas*.

15 Sólo el subgénero *Trypanozoon* comprende, además de especies
infecciosas para animales, dos especies infecciosas para seres humanos en
los que producen enfermedad del sueño. Los otros subgéneros incluyen
especies que infectan animales salvajes y domésticos y que nunca son
infecciosos para seres humanos, pero que pueden tener consecuencias
20 indirectas significativas para la salud. El subgénero *Trypanozoon* consiste en
tripanosomas polimórficos (formas largas y cortas o acortadas), con un flagelo
libre opcional y un pequeño cinetoplasto en la posición subterminal (posterior).
Las especies de este subgénero son *Trypanosoma (T.) brucei*, *T. evansi* y *T.*
equiperdum. *T. brucei* incluye tres subespecies: *T. b. brucei*, *T. b. gambiense* y
25 *T. b. rhodesiense*, que son bastante similares en términos morfológicos,

antigénicos y bioquímicos y que se diferencian por su naturaleza infecciosa, su patogenicidad y su distribución geográfica. *T. brucei* y sus subespecies se transmiten por moscas tse-tse. *T. evansi* se transmite a ganado vacuno, caballos y camellos por moscas picadoras distintas de tse-tse (*Tabanidae*) en África, América del Sur y el sudeste asiático. *T. equiperdum* no tiene huésped invertebrado (transmisión sexual en caballos). Las dos últimas especies se extienden más allá de las áreas con moscas tse-tse y son cosmopolitas. Su morfología es similar a la de *T. brucei*, pero son monomórficas (sólo formas largas).

10 Los tripanosomas que pertenecen al subgénero *Duttonella* tienen forma de garrote, con una extremidad posterior redonda y ancha y un cuerpo que se estrecha hacia la extremidad anterior. El cinetoplasto es voluminoso, redondo y en la posición terminal la membrana ondulante está relativamente sin desarrollar, es estrecha y termina en un flagelo libre. *T. vivax* y *T. uniforme*,
15 especies de parásitos de rumiantes salvajes y domésticos, pueden transmitirse mecánicamente o por moscas tse-tse en las que colonizan exclusivamente la probóscide y el proventrículo.

Los tripanosomas del subgénero *Nannomonas* son pequeños (8-24 μm), y no tienen flagelo libre en ningún estadio de su desarrollo. El cinetoplasto de
20 tamaño promedio está en la posición subterminal o marginal. La extremidad posterior es redonda y la membrana ondulante estrecha. Su patogenicidad en África es significativa para ganado vacuno, cerdos y perros. Su desarrollo en la mosca tse-tse tiene lugar exclusivamente en el estómago y la probóscide. Las especies principales son *T. congolense* y *T. simiae*. Estos tripanosomas son
25 pequeños con una extremidad posterior redonda, un cinetoplasto en la posición

marginal y una membrana ondulante estrecha. No tienen un flagelo libre.

Los rumiantes domésticos de África son principalmente infectados por tres especies de tripanosomas patogénicos, *T. congolense*, *T. vivax* y *T. brucei*, que son responsables de una patología llamada nagana. Otros animales se infectan por otras especies patogénicas de tripanosoma, *T. evansi*, que es responsable de una patología llamada surra. Los tripanosomas se caracterizan por una gran diversidad genética, que se refiere a su infectividad, virulencia, patogenicidad, transmisibilidad y sensibilidad a productos tripanocidas.

T. congolense es el principal agente de la tripanosomosis bovina en África, por su frecuencia y patogenicidad. También se adapta a diversas especies de animales no humanos y, por tanto, puede parasitizar indiferentemente bóvidos, suidos, óvidos, cápridos, équidos y cánidos.

T. brucei, y en particular la subespecie *Trypanosoma brucei gambiense*, es probablemente la más ampliamente conocida, ya que es responsable de la forma crónica de enfermedad del sueño en los seres humanos en África Occidental y Central. La subespecie *Trypanosoma brucei brucei* es un parásito de animales domésticos y salvajes en toda África, pero no es infecciosa para el ser humano debido al efecto lítico de la apolipoproteína L, presente en suero humano, en las formas de sangre de estos tripanosomas. La tercera subespecie es *Trypanosoma brucei rhodesiense*, que es el agente de la enfermedad del sueño en su forma aguda en África.

Además, la subespecie *T. evansi* se transmite a bóvidos, caballos y camellos y tiene repercusiones económicas significativas en África, en particular para la reproducción de ganado vacuno y búfalos.

Finalmente, *T. vivax* es un parásito principalmente de los ungulados en

el África tropical y se transmite por moscas de los caballos y tábanos.

Los tripanosomas tienen un complejo ciclo de vida que incluye diversas formas morfológicas. Tienen en general un cuerpo fusiforme. Tienen un flagelo conectado al cuerpo por una membrana ondulante. Se reproducen asexualmente por fisión binaria. Durante una infección, la mosca tse-tse (*Glossina sp.*) inyecta en la dermis del huésped en el sitio de punción los metacíclicos infecciosos presentes en las partes de la boca. Los parásitos se multiplican en la dermis en el punto de inoculación. Se produce una reacción local relacionada con la multiplicación de parásitos en la dermis, y los parásitos dan lugar a formas de sangre. Este estadio puede durar de 1-3 semanas, por ejemplo, en el caso de *T. congolense*. Entonces, los parásitos invaden la sangre, el sistema linfático, en particular los ganglios linfáticos, y diversos órganos tales como el hígado, bazo, corazón, riñones y testículos, que luego presentan lesiones significativas. La tse-tse es infectada por ellos y se alimenta sobre animales parasitados, y una vez infectada sigue siendo infecciosa durante toda su vida. En el caso de *T. brucei* y *T. congolense*, el tripanosoma hace que el insecto se someta a un complejo ciclo que implica desdiferenciación en el intestino en formas procíclicas no infecciosas. En las glándulas salivares o partes de la boca, los tripanosomas se transforman en formas de epimastigota adherentes que se multiplican activamente. Su diferenciación conduce al estadio infeccioso representado por formas metacíclicas, que no se dividen más.

El ciclo de *T. vivax* no comprende estadio procíclico. Empieza con la unión de flagelos en las formas de sangre introducidas por tse-tse. Se diferencian en formas de epimastigota, que proliferan y luego se diferencian en

metacíclicos infecciosos. La duración total del ciclo en la tse-tse es aproximadamente 5-10 días para *T. vivax*, 18 días para *T. congolense* y 30 días para *T. brucei*.

Las fuentes de infección para animales domésticos son otros animales domésticos o animales salvajes que están enfermos o que son vehículos sanos. La existencia del reservorio procede del hecho de que ciertas especies son relativamente no receptivas a la infección, y relativamente insensibles a la enfermedad. Posibles vectores varían por especie de tripanosoma. *T. congolense* y *T. brucei* se transmiten exclusivamente por vectores biológicos tales como moscas tse-tse, pero *T. vivax* también puede transmitirse por vectores mecánicos tales como moscas picadoras (tábanos o moscas del establo). *T. evansi* se transmite exclusivamente por vectores mecánicos. La eficiencia de la transmisión depende de las tasas de infección por tse-tse e interacciones huésped-vector. Generalmente, los tripanosomas que son infecciosos para animales tienen tasas de infección mayores que los tripanosomas que infectan al ser humano, que contribuye a la muy amplia distribución de tripanosomosis animal.

El análisis de tripanosomas por microscopía electrónica muestra la existencia de una envuelta de aproximadamente 15 nm que cubre la totalidad del cuerpo de la célula del parásito. Esta envuelta sólo está presente sobre la superficie de la sangre y formas metacíclicas. Comprende esencialmente una glicoproteína de superficie variable (VSG) con otras proteínas de membrana en pequeñas cantidades. Las VSG forman una estructura muy densa que comprende una barrera física entre la membrana plasmática y el huésped. La estructura 3-D predice que sólo una pequeña parte de la proteína se expone

sobre la superficie del parásito. Por tanto, la función principal de esta envuelta es enmascarar los antígenos de la membrana invariante del parásito presentando varios motivos inmunodominantes a las defensas inmunitarias del huésped. La envuelta protege adicionalmente las formas de sangre contra la lisis por activación de la vía alternativa del complemento.

Actualmente, el control de la enfermedad se basa principalmente en el control de vectores por el uso de insecticidas cuyo impacto medioambiental está lejos de ser despreciable. En términos de infección, el control de la tripanosomosis se basa exclusivamente en el uso de fármacos, debido a que estos parásitos escapan de las defensas inmunitarias del huésped expresando antígenos de superficie variables. Por tanto, este fenómeno de variación antigénica ha obstaculizado hasta la fecha todos los esfuerzos por desarrollar una vacuna antiparasitaria novedosa. Sólo están disponibles unas pocas moléculas con efecto limitado contra el agente patogénico, los tripanosomas, llamados tripanocidos. Estos tratamientos con quimioterapia tienen numerosas limitaciones. De hecho, el tratamiento de la tripanosomosis implica varios productos tripanocidas descubiertos la mayoría de ellos hace varias décadas. Todos estos productos tienen efectos secundarios significativos y han aparecido muchas cepas resistentes o multirresistentes a parásitos.

En términos de diagnósticos, faltan técnicas que sean rápidas, fidedignas, económicas y aplicables en el campo. Actualmente se usan diversas técnicas, pero también tienen muchas limitaciones. Los diagnósticos clínicos, que generalmente se limitan a la sospecha, se basan en la observación de síntomas que generalmente son relativamente inespecíficos. De hecho, infecciones por otros parásitos que pueden producir ciertos síntomas

comparables son frecuentes en estas regiones. La detección, tanto directa como después del enriquecimiento, de tripanosomas en la sangre, linfa u otros fluidos se lleva a cabo por examen microscópico de la preparación (fresca o teñida con Giemsa), y aunque esta técnica hace posible confirmar tripanosomosis, es relativamente insensible. Técnicas moleculares tales como PCR son caras y requieren una inversión considerable en particular en el contexto de estudios epidemiológicos. Las técnicas serológicas se basan en lisados totales, son difíciles de normalizar y son sensibles, pero relativamente inespecíficas. Hasta la fecha no ha tenido éxito la búsqueda de antígenos específicos usando ELISA.

En este contexto, es una prioridad la búsqueda de novedosas dianas terapéuticas que permitan el desarrollo de una vacuna "antipatología" para reducir los efectos dañinos de parasitemia sobre el animal o moléculas de tripanocidas novedosas.

Resumen de la invención

El solicitante ha identificado y caracterizado en *T. congolense* una proteína designada como FLP80, localizada al nivel de la bolsa flagelar y el compartimento endocítico temprano de formas de sangre del parásito. El principal campo de aplicación previsto es la lucha contra tripanosomosis y el uso de dicha proteína para fines biotecnológicos. De hecho, la novedosa proteína FLP80 es útil para la vacunación de tripanosomosis producida por tripanosomas africanos.

Según la invención, las secuencias de péptidos recientemente caracterizadas se usan para la producción de pruebas de diagnóstico y para la preparación de composiciones de vacuna y farmacéuticas. Dicha proteína, y

cualquier fragmento de polipéptidos antigénicos de dicha proteína, son adicionalmente útiles para la producción de anticuerpos específicos de los parásitos, con el fin de diagnósticos o inmunización pasiva. Finalmente, FLP80 constituye una diana terapéutica de elección para el desarrollo de agentes
5 tripanocidas o inhibidores competitivos.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: representa la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína FLP80 de la bolsa flagelar;

Figura 2: representa la secuencia de péptidos correspondiente a la proteína FLP80 de la bolsa flagelar;
10

Figura 3A: representa un análisis de transferencia Western de la expresión de FLP80 durante el ciclo parasítico en formas procíclicas (PCF), formas de epimastigota (EMF) y formas de sangre (BSF) en relación con la expresión de tubulina (TUB) durante tres estadios parásitos;
15

Figura 3B: representa un análisis de transferencia Western de FLP80 en formas de sangre (BSF) sin y después de tratamiento con una endoglicosidasa (PNGasa).

Definiciones

20 "Tripanosomas africanos" se refieren a protozoos parásitos del género *Trypanosoma* que pertenecen al grupo *Salivaria*, que por sí mismo incluye tres subgéneros principales: *Trypanozoon*, *Duttonella* y *Nannomonas*, tal como se ha definido anteriormente. Éstos se han descrito como tripanosomas africanos, pero sin embargo hoy en día se encuentran en Asia y América del sur, además
25 de en el continente africano. Los tripanosomas africanos más comunes son

Trypanosoma congolense, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma evansi* y *Trypanosoma brucei*.

Los términos "tripanosomosis" y "tripanosomosis animal africana" (TAA) generalmente se refieren a infecciones de animales no humanos producidas por tripanosomas africanos, mientras que los términos "tripanosomiasis" o "tripanosomiasis africana" se usan para referirse a infecciones humanas, también producidas por tripanosomas africanos. Para fines de simplificación, los términos tripanosomosis y tripanosomiasis se usan indiferentemente en este documento.

10 Descripción detallada de la invención

Un objeto de la presente invención se refiere a una molécula de ADN o ARN que codifica una novedosa proteína de la bolsa flagelar, llamada FLP80, específica para tripanosomas africanos. Dicha molécula de ADN o ARN novedosa comprende al menos una secuencia de nucleótidos como se representa en la secuencia SEC ID N°: 1, una secuencia complementaria, una secuencia antisentido o una secuencia equivalente a la secuencia de SEC ID N°: 1, y en particular una secuencia que comprende una identidad de al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 93 %, 94 % o el 95 % con la secuencia entera SEC ID N°: 1, o una secuencia de nucleótidos puede hibridarse con la secuencia de SEC ID N°: 1 bajo condiciones de hibridación rigurosas.

Condiciones de hibridación rigurosas se refiere a la hibridación a una temperatura de 65 °C durante la noche en una disolución que contiene el 0,1 % de SDS, el 0,7 % de leche desnatada en polvo y 6X SSC, seguido de lavados a temperatura ambiente en 2X SSC - 0,1 % de SDS y a 65 °C en 0,2X SSC - 0,1 % de SDS.

La invención también se refiere a fragmentos de ADN o ARN cuya secuencia de nucleótidos es idéntica, complementaria, antisentido o equivalente a la secuencia de SEC ID N°: 1, y en particular fragmentos de ADN o ARN que tienen, para una secuencia de aproximadamente 30 a 100
5 nucleótidos contiguos, o aproximadamente 30 a 50, y preferentemente al menos 30 nucleótidos contiguos, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 % o al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 93 %, 94 % o el 95 % de homología con la secuencia SEC ID N°: 1, o una secuencia de nucleótidos puede hibridarse con la secuencia SEC ID N°: 1 bajo condiciones de
10 hibridación rigurosas.

Secuencia de nucleótidos se refiere a al menos una hebra de ADN o su hebra complementaria, o una hebra de ARN o su hebra codificante, o el ADN complementario correspondiente. La secuencia de ADN de SEC ID N°: 1 se corresponde con la secuencia de ARN mensajero, dado que la timina (T) en el
15 ADN está sustituida con uracilo (U) en el ARN.

Según la invención, se dice que dos secuencias de nucleótidos son equivalentes entre sí como resultado de variabilidad natural, en particular mutación espontánea de las especies a partir de las que se identificaron, o variabilidad inducida, además de secuencias homólogas, definiéndose la
20 homología más adelante. La variabilidad se refiere a cualquier modificación espontánea o inducida de una secuencia, en particular por sustitución y/o inserción y/o delección de nucleótidos y/o fragmentos de nucleótidos, y/o extensión y/o acortamiento de la secuencia en al menos un extremo, o variabilidad no natural que puede resultar de las técnicas de ingeniería genética
25 usadas. Esta variabilidad puede expresarse por modificaciones de cualquier

secuencia de partida, considerada como referencia, y puede expresarse por un grado de homología en relación con dichas secuencias de referencia.

La homología caracteriza el grado de identidad de dos fragmentos de nucleótidos (o péptidos) comparados; se mide por identidad en porcentaje, que
5 en particular se determina por comparación directa de secuencias de nucleótidos (o péptidos) en relación con secuencias de nucleótidos (o péptidos) de referencia. La invención tiene como objeto una proteína de *Trypanosoma congolense*, llamada FLP80, con un peso molecular aparente de aproximadamente 40 kDa, además de los fragmentos de péptidos antigénicos o
10 un equivalente inmunológico de dicha proteína. Se identificó en un extracto de proteínas de la membrana a partir de formas de sangre del parásito por análisis de espectrometría de masas. La secuencia de la proteína flagelar FLP80 comprende 411 aminoácidos, y se representa en la secuencia SEC ID N°: 2. El análisis de la secuencia muestra la presencia de un péptido señal y un dominio
15 transmembrana en las posiciones 354 a 379. La secuencia es rica en cisteína, pero no está presente ningún motivo particular. Además, el solicitante ha mostrado que FLP80 se expresa diferencialmente durante el ciclo del tripanosoma. De hecho, como se muestra en la sección experimental, en el Ejemplo 2 más adelante, FLP80 no está delecionada en formas procíclicas
20 (PCF), pero se detecta en formas de epimastigota (EMF) con un peso molecular de aproximadamente 60 kDa y en formas de sangre (BSF) con un peso molecular de 65 kDa. El tratamiento con endoglicosidasas muestra que la diferencia de tamaño entre el peso molecular observado en una transferencia Western y el peso molecular teórico es debido a glicosilación pesada de la
25 proteína. Además, FLP80 es particularmente abundante en formas de sangre.

Más precisamente, FLP80 está presente en $2,7 \cdot 10^5$ especímenes por célula. Su inmunolocalización en formas de sangre muestra que la proteína se encuentra en la bolsa flagelar y el compartimento endocítico (Ejemplo 3).

Esta proteína se expresa en formas de sangre del parásito y, por tanto,
 5 está presente durante toda la infección, que representa una ventaja en relación con candidatos a vacuna o diagnósticos desarrollados hasta la fecha que sólo se han demostrado en formas parásitas encontradas en el insecto. De hecho, no es cierto que tales candidatos se expresen durante la infección, mientras que la presencia del candidato en la sangre del huésped mamífero infectado es
 10 una condición previa necesaria para su uso en particular para el establecimiento de una prueba de diagnóstico.

Equivalente inmunológico se refiere a que cualquier polipéptido o péptido puede ser inmunológicamente reconocido por anticuerpos dirigidos contra FLP80.

15 La invención se refiere además a cualquier fragmento de FLP80, y más particularmente a cualquier fragmento de péptidos antigénicos específicamente reconocido por antisueros anti-tripanosoma africano.

Dicha proteína y fragmentos de proteína de la invención pueden comprender modificaciones, en particular modificaciones químicas que no
 20 alteran su inmunogenicidad. Los péptidos pueden obtenerse por síntesis química, lisis de FLP80 o por técnicas de recombinación genética.

Según un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una estrategia antiparasitaria novedosa en la que FLP80 se usa como diana terapéutica. Más precisamente, esta estrategia antiparasitaria novedosa
 25 consiste en usar la novedosa proteína flagelar FLP80 como diana terapéutica

para la internalización de un agente tripanocida o para inhibir el crecimiento o la multiplicación de parásitos infecciosos. Como FLP80 es altamente abundante en la membrana de la bolsa flagelar, de hecho constituye una diana terapéutica de elección para la internalización de moléculas tripanocidas en parásitos. La

5 bolsa flagelar es el único sitio de intercambio entre el parásito y el entorno externo y no está envuelta, a diferencia del resto del cuerpo de la célula, con una envuelta densa e impenetrable de glicoproteínas de superficie variables (VSG). Hasta la fecha se han descrito muy pocas proteínas flagelares en tripanosomatidas y los únicos ejemplos conocidos están presentes en bajos

10 números por célula. Esta proteína de la membrana, considerando su abundancia, probablemente cubre una gran porción de la bolsa flagelar y parece esencial para la supervivencia del parásito en el huésped mamífero infectado. Por consiguiente, en relación con las dianas terapéuticas consideradas hasta la fecha, FLP80 tiene numerosas ventajas en términos de

15 abundancia, localización, función y especificidad, que hacen que sea posible prever una estrategia que tiene como objetivo bloquear esta función de proteínas. Según este aspecto de la presente invención se ha descubierto en particular que la proteína de membrana FLP80 se corresponde con un transportador activo de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Más

20 precisamente, el sustrato de FLP80 se identificó por cromatografía de afinidad con proteínas del suero de ratón como la fracción HDL (identificación de apolipoproteínas A1 y E por espectrometría de masas).

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención se refiere a apolipoproteínas A1 o E, y en particular a un complejo terapéutico que

25 comprende una apolipoproteína A1 o E complejada de una forma funcional con

una molécula tóxica y que puede unirse al transportador de FLP80. El acoplamiento del ligando de la apolipoproteína FLP80 con una molécula terapéutica tóxica hace que sea posible internalizar y, por tanto, concentrar fuertemente tales moléculas tóxicas en el parásito por la interfase especial de la bolsa flagelar.

Además, el uso inventivo de FLP80 como transportador de moléculas tóxicas representa una ventaja en relación con una estrategia de vacuna a largo plazo tradicional. Como la concentración de moléculas tóxicas en y alrededor del agente infeccioso en cuestión es siempre un problema importante en cualquier tratamiento dado, la presencia de FLP80 en grandes números en el sitio especial de intercambio comprendido por la bolsa flagelar hace que sea posible concentrar muy en exceso una molécula tóxica y, por tanto, aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento para limitar los riesgos de toxicidad para el huésped y para reducir los costes de tratamiento.

Entre los compuestos con actividad tripanocida y que pueden acoplarse con el ligando de apolipoproteína e internalizarse en el parásito por FLP80 puede hacerse mención de agentes tripanocidas tales como diamidina (pentamidina o mesilato de pentamidina, diminazeno o aceturato de diminazeno), derivados arsénicos tales como melarsoprol®, melarsomina, eflornitina (DMFO), arsobal, MelBdm, derivados de nitrofurano tales como nifurtimox (5-nitrofurano), análogos de ornitina (eflornithine® o difluorometilornitina), fenantridina (isometamidium o homidium®), una nafta-urea polisulfonada tal como suramin®, un agente maligno antitumoral tal como quinapiramina, sulfoximina de butionina (BSO), azaserina, 6-diazo-5-oxo-norleucina (DON) y/o acivicina.

Las moléculas tóxicas se acoplan de una manera funcional con el ligando de apolipoproteína de tal forma que permita (1) la unión del complejo de FLP80 con una afinidad del mismo orden que el ligando de apolipoproteína sin acoplar, y (2) la internalización y concentración del complejo de tripanocida en el parásito de tripanosoma.

Como un equivalente funcional del complejo de apolipoproteína-molécula tóxica puede usarse cualquier molécula que tenga una afinidad de unión por la proteína de la membrana FLP80 similar al sustrato de apolipoproteína. Puede hacerse mención, por ejemplo, de un anticuerpo tal como se describe más adelante dirigido específicamente contra FLP80 ligada a una molécula de tripanocida tóxica que puede producir, después de la unión a FLP80, la internalización de la molécula tóxica en el tripanosoma.

Por consiguiente, según la presente invención, el complejo de apolipoproteína-molécula tóxica o un equivalente funcional se usa como composición veterinaria contra tripanosomosis. Tales composiciones veterinarias tripanocidas comprenden el sustrato de apolipoproteína acoplado de una manera funcional con un agente tripanocida tal como se ha descrito anteriormente en una cantidad terapéuticamente suficiente para tratar y/o prevenir tripanosomosis africana en animales o seres humanos. Por tanto, los procedimientos de tratamiento con tripanosomosis comprenden la obtención de un sustrato del complejo de apolipoproteína o equivalente, el acoplamiento del sustrato a un agente tóxico o tripanocida y la administración del complejo de tripanocida así obtenido a un ser humano y/o un animal no humano que se ha infectado o que probablemente se infectará por tripanosomas africanos.

Los procedimientos para determinar la unión del sustrato de

apolipoproteína o equivalente, y/o un complejo de tripanocida de la invención, sobre proteínas de la membrana tales como FLP80 son muy conocidos para el experto en la materia y pueden lograrse, por ejemplo, por medio de experimentos de inhibición competitiva entre el ligando de apolipoproteína A1 o

5 E y el complejo de tripanocida o por la tecnología Biacore™ para estudiar la unión en tiempo real sin tener que marcar el sustrato o FLP80. Esta técnica usa un biosensor de resonancia de plasmones superficiales que detecta variaciones de masa sobre la superficie de un chip de sensor sobre el que se inmoviliza el ligando de apolipoproteína o el complejo se inmoviliza

10 covalentemente o no covalentemente, y en el que FLP80 se inyecta por un sistema microfluídico en una corriente continua de tampón sobre la superficie del chip sensor. El análisis en tiempo real hace posible determinar la cinética de las constantes de asociación y disociación y deducir a partir de las mismas el valor de la constante de afinidad.

15 Por tanto, la internalización de los complejos de tripanocida puede medirse sobre líneas celulares que expresan FLP80 recombinante y tratarse con el complejo de tripanocida que comprende un sustrato de apolipoproteína radiomarcado acoplado de una manera funcional a un agente tóxico, y puede medirse la radiactividad asociada a las células.

20 Alternativamente, otro objeto de la presente invención se refiere a inhibidores competitivos de la unión del sustrato natural a proteína FLP80. Tales inhibidores competitivos son, por ejemplo, una apolipoproteína A1 o E truncada, es decir, que comprende el 10-80 % del tamaño de las apolipoproteínas A1 y E naturales. Los anticuerpos específicos del sitio de

25 unión de FLP80 también pueden constituir inhibidores competitivos de la unión

del sustrato natural sobre FLP80 y, por tanto, inhibir el crecimiento de y destruir los tripanosomas infecciosos.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para cribar complejos de tripanocidas que pueden internalizarse por FLP80 en tripanosomas infecciosos y, por tanto, pueden destruir tripanosomas infecciosos. Alternativamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para cribar inhibidores de FLP80 que puede inhibir el ciclo infeccioso de tripanosomas, su crecimiento o su multiplicación en el huésped animal no humano infectado. Los procedimientos de la invención comprenden una etapa de evaluación de la capacidad de dichas moléculas o agentes para ser internalizados y para concentrarse en los parásitos con el fin de inducir su destrucción y/o para inhibir la actividad o la función de FLP80 y/o para detener los ciclos infecciosos de los parásitos y/o para inducir una reducción de su multiplicación o su crecimiento.

Por tanto, el procedimiento de cribado de la invención comprende una prueba de inhibición del crecimiento/multiplicación de tripanosomas africanos. Los agentes tripanocidas cribados mediante el procedimiento tal como se ha definido anteriormente se caracterizan por su capacidad para inhibir o modular el crecimiento o multiplicación de tripanosomas africanos infecciosos.

Por consiguiente, también forman una parte integral de la invención las composiciones que comprenden agentes tripanocidas o inhibidores de FLP80 como terapias contra tripanosomosis, o para la preparación de una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir la enfermedad, además de procedimientos para tratar y/o prevenir tripanosomosis que comprenden la administración de tales agentes tripanocidas, moléculas inhibidoras o

composiciones.

Según un tercer aspecto, otro objeto de la presente invención reside en un casete de expresión funcional, en particular en una célula de un organismo procariota o eucariota, que permite la expresión de ADN que codifica la totalidad o un fragmento de proteína FLP80. En particular, un fragmento de ADN tal como se ha definido anteriormente se coloca bajo el control de los elementos requeridos para su expresión. Por tanto, dicha proteína o fragmentos de proteína expresados son reconocidos por antisueros anti-tripanosoma africano.

Generalmente, cualquier célula de un organismo procariota o eucariota puede usarse en el contexto de la presente invención. Tales células son conocidas para el experto en la materia. Como ejemplos puede hacerse mención de células de un organismo eucariota tal como células de mamífero, en particular células de ovario de hámster chino (CHO), células de insecto o células fúngicas, en particular células unicelulares o de levadura, en particular de *Pichia*, *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces* y particularmente seleccionadas del grupo que comprende *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Schizosaccharomyces malidevorans*, *Schizosaccharomyces sloofiae* y *Schizosaccharomyces octosporus*.

Similarmente, entre células de organismos procariotas puede hacerse mención, sin constituir ningún modo una limitación, de células de una cepa de *Escherichia coli* (*E. coli*) o células de enterobacterias. La célula puede ser natural o mutante. Las mutaciones se describen en la bibliografía disponible para el experto en la materia. Preferentemente se usa una célula de *E. coli* tal como, por ejemplo, BL21 (DE3).

El casete de expresión de la invención está previsto para la producción, por ejemplo, en *E. coli*, de FLP80 o fragmentos de dicha proteína reconocidos por antisueros anti-tripanosoma africano. Tales antisueros proceden de animales que han contraído una infección reciente o antigua por *T. congolense*,
5 y que tienen inmunoglobulinas que reconocen específicamente FLP80. Por tanto, FLP80 puede reconocerse por otros anticuerpos tales como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o policlonales obtenidos por inmunización de especies variadas con la proteína natural anteriormente dicha, la proteína recombinante o los fragmentos o péptidos de los mismos.

10 La proteína flagelar FLP80 se refiere al antígeno de membrana de *T. congolense* producido en particular por las técnicas de recombinación genética descritas en la presente solicitud, o cualquier fragmento o mutante de dicho antígeno, con la condición de que sea inmunológicamente reactiva con anticuerpos dirigidos contra la proteína FLP80 de dichos parásitos.

15 Ventajosamente, dichas proteínas tienen una secuencia de aminoácidos con un grado de homología de al menos el 70 %, al menos el 80 %, preferentemente al menos el 85 % o el 90 %, y lo más preferentemente al menos el 92 %, 93 %, 94 % o al menos el 95 % en relación con la secuencia SEC ID N°: 2. En la práctica, un equivalente tal puede obtenerse por delección,
20 sustitución y/o adición de uno o más aminoácidos de la proteína nativa o recombinante. Está dentro de los medios del experto en la materia llevar a cabo estas modificaciones por técnicas conocidas sin afectar el reconocimiento inmunológico.

En el contexto de la presente invención, FLP80 puede modificarse *in*
25 *vitro*, en particular por delección o adición de grupos químicos tales como

fosfatos, azúcares o ácidos mirísticos, para mejorar su estabilidad o la presentación de uno o varios epítopes.

El casete de expresión de la invención permite la producción de FLP80, que tiene la secuencia de aminoácidos que se ha especificado anteriormente, y
5 fragmentos de dicha proteína, que pueden fusionarse ventajosamente con un elemento exógeno que puede contribuir a su estabilidad, purificación, producción o reconocimiento. La elección de un elemento exógeno tal está dentro de los medios del experto en la materia. Puede ser en particular un hapteno o un exógeno péptido.

10 El casete de expresión de la invención comprende los elementos requeridos para la expresión de dicho fragmento de ADN en la célula en estudio. "Elementos requeridos para la expresión" se refiere a todos los elementos que permiten la transcripción del fragmento de ADN en ARN mensajero (ARNm), tal como las secuencias promotoras de la transcripción
15 (por ejemplo, promotor del CMV) y secuencias terminadoras, además de elementos que permiten la traducción de ARNm en proteína.

La presente invención se extiende adicionalmente a vectores que comprenden un casete de expresión de la invención. También puede ser un vector de plásmido que puede replicarse autónomamente y en particular
20 multiplicarse. Puede ser un vector vírico y en particular un vector derivado de baculovirus, más particularmente previsto para la expresión en células de insecto, o un vector derivado de adenovirus para la expresión en células de mamífero.

La presente invención también se refiere a una célula de un organismo
25 procariota o eucariota que comprende un casete de expresión, tanto integrado

en el genoma de la célula como insertado en un vector.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar FLP80, o fragmentos de dicha proteína, en el que: (i) una célula de un organismo procariota o eucariota que comprende el casete de expresión de la
5 invención se cultiva bajo condiciones adecuadas; y (ii) la proteína expresada por dicho organismo se recupera.

Según un cuarto aspecto, la invención se refiere a anticuerpos monoclonales o policlonales obtenidos por reacción inmunológica de un organismo animal no humano con un agente inmunogénico que comprende
10 FLP80 natural o recombinante, y fragmentos de péptidos de la misma, tal como se ha definido anteriormente. Las técnicas de producción de anticuerpos son muy conocidas para el experto en la materia. Como ejemplos, los anticuerpos policlonales de la presente invención pueden generarse inyectando FLP80 o un
15 fragmento de péptidos antigénicos de la misma en conejos o ratones con el fin de inmunizarlos. Los sueros policlonales de conejo o ratón así obtenidos se prueban para su reactividad por ELISA indirecto.

Según un quinto aspecto, la presente invención tiene como objeto una composición inmunoterapéutica activa, en particular una preparación de vacuna, que comprende FLP80 natural o recombinante, uno o más fragmentos
20 de péptidos antigénicos de la misma, tal como se han definido anteriormente, y opcionalmente un excipiente y/o adyuvante adecuados.

Las composiciones de vacuna o veterinarias de la invención pretenden tratar y/o prevenir una infección por tripanosomas africanos en un animal humano y/o animal no humano.

25 Más particularmente, las composiciones de la invención pretenden tratar

y/o prevenir la infección por *T. congolense*. La tripanosomosis africana, el 75 % de la cual es debida a *T. congolense*, produce en animales síndromes de gravedad variable que oscilan de infección aguda con mortalidad en 3 a 4 semanas a infección crónica que dura meses o incluso años. La progresión

5 crónica, caracterizada por parasitemias intermitentes, es la más frecuente en ganado vacuno africano. La enfermedad empieza con una fase de hipertermia, y luego dos a tres semanas después de la picadura infectante el número de glóbulos rojos y los niveles de hemoglobina y hematocrito disminuyen, reflejando anemia, que es el principal síntoma de la tripanosomosis. Los

10 animales crónicamente infectados consumen menos alimentos, se vuelven caquéxicos, su crecimiento se ralentiza y se observan efectos negativos sobre la reproducción. La anemia por tripanosomosis se establece en dos fases. Durante la fase inicial, la anemia va acompañada de parasitemia y resultados principalmente de hemólisis extravascular: los glóbulos rojos son destruidos por

15 el sistema de fagocitos en el bazo, hígado, sangre en circulación y médula ósea. Eventualmente, la anemia produce disfunción de la médula ósea.

Dichas composiciones de vacuna veterinarias pueden proporcionarse en forma de una vacuna antigénica y, por tanto, comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de FLP80 natural o recombinante, o los fragmentos de

20 péptidos antigénicos de la misma, tal como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de vacuna pueden proporcionarse en forma de vacunas de ADN y, por tanto, pueden comprender un casete de expresión, un vector, una célula de un organismo procariota o eucariota tal como se ha definido anteriormente, pueden expresar FLP80, o los fragmentos de péptidos

25 antigénicos de la misma, y/o una combinación de los mismos.

Las vacunas de la presente invención pueden ser vacunas monovalentes que comprenden una cantidad eficaz de FLP80 natural o recombinante, y/o los fragmentos de péptidos antigénicos de la misma y/o las secuencias de nucleótidos que codifican dichos péptidos o fragmentos de péptidos.

Dicha vacuna monovalente previene la infestación y, por tanto, la expresión de la enfermedad.

Si dicha vacuna no previene la infestación, sino sólo la expresión de la enfermedad, podría llamarse una vacuna "anti-enfermedad". En este caso, y dado que el diagnóstico diferencial con otras parasitosis de la sangre es actualmente no sistémico, el uso de vacunas multivalentes que combinan la llamada vacuna "anti-enfermedad" con antígenos de otros tripanosomas y/u otros agentes terapéuticos activos y/u otras vacunas comúnmente usadas en la prevención de enfermedades es particularmente ventajoso según la presente invención.

Por tanto, las vacunas de la presente invención pueden ser vacunas monovalentes que combinan una o más proteínas naturales o recombinantes y/o fragmentos de péptidos y/o secuencia de nucleótidos que codifica dichos péptidos y fragmentos de péptidos de una o más especies de tripanosoma, y preferentemente derivadas de una o más especies de tripanosoma similares o diferentes.

Dichos péptidos antigénicos derivados de tripanosoma, fragmentos o mezclas de péptidos antigénicos son, por ejemplo, sialidasas, trans-sialidasas, tubulinas, proteasas, lipasas o también otras proteínas flagelares.

Como ejemplos de trans-sialidasas que pueden incorporarse en vacunas

multivalentes puede hacerse mención de las trans-sialidasas de *T. cruzi*, *T. congolense*, *T. vivax*, *T. evansi*, *T. brucei*, *T. rhodesiense* y/o *T. gambiense*. Ciertas trans-sialidasas de *T. congolense*, entre otras, se describen en la solicitud internacional WO2004/55176 o por Tiralongo E. y col. (JBC vol. 278, nº 26, pág. 23301-10, 2003). Más precisamente, puede hacerse mención de cadenas A y B de trans-sialidasa de *T. cruzi* como se han depositado en GenBank bajo los números GI:29726491, GI:29726490, GI:29726489 y GI:29726488. También es ventajoso usar formas mutadas inactivas de trans-sialidasas. A este respecto puede hacerse mención de las trans-sialidasas de *T. cruzi* mutantes descritas en la solicitud internacional WO2007/107488, por ejemplo, que conservan menos del 20 % de su actividad enzimática de sialidasa y transferasa.

Como ejemplos de tubulinas derivadas de tripanosoma puede hacerse mención de alfa-tubulina de *T. brucei* (depositada en GenBank bajo el número de acceso AAA30262.1), beta-tubulina de *T. brucei* (depositada en GenBank bajo el número de acceso AAA30261.1), epsilon-tubulina de *T. brucei* (depositada en GenBank bajo el número de acceso EAN77544.1), epsilon-tubulina TREU927 de *T. brucei* (referenciada en NCBI bajo los números XP_822372.1 y XP_829157.1), delta-tubulina de *T. brucei* (depositada en GenBank bajo el número de acceso EAN80045.1), zeta-tubulina de *T. brucei* (referenciada en NCBI bajo el número XP_001218818.1) o las tubulinas de *T. brucei* descritas en la solicitud internacional WO2008/134643.

Como ejemplos de proteínas flagelares derivadas de tripanosoma puede hacerse mención de la proteína flagelar de *T. brucei* descrita en la solicitud internacional WO2002/19960 o la proteína flagelar de *T. congolense* descrita

en la solicitud francesa del solicitante presentada el 13 de noviembre de 2009 bajo el número FR09/58035. Adicionalmente puede hacerse mención de la proteína flagelar TREU927 de *T. brucei* o proteínas similares a flagelares (referenciadas en NCBI bajo los números XP_847376.1; XP_847374.1; XP_847295.1; XP_843961.1; XP_847377.1), la proteína flagelar TB-44A de *T. brucei* (depositada en GenBank bajo el número de acceso AAZ13310.1), la proteína flagelar TB-24 de *T. brucei* (depositada en GenBank bajo el número de acceso AAZ13308.1) y la proteína flagelar de *T. brucei* depositada en GenBank bajo el número de acceso AAZ13311.1.

10 Como ejemplos de proteasas puede hacerse mención de cisteína proteasas de tripanosoma tales como congopaína o tripanopaína-Tc de *T. congolense*, rodesaína de *T. rhodesiense* y chagasina o cruzipaína de *T. cruzi*.

Las vacunas de la presente invención, tanto sin son monovalentes como multivalentes, pueden comprender adicionalmente adyuvantes con el fin de
15 aumentar la respuesta antigénica. Los adyuvantes son muy conocidos para el experto en la materia. Como ejemplos de adyuvantes puede hacerse mención de vitamina E, geles de aluminio o sales tales como hidróxido de aluminio o fosfatos de aluminio, sales metálicas, saponinas, polímeros de ácido poliacrílico tales como Carbopol®, polímeros de bloque no iónicos, aminos de ácidos
20 grasos tales como avridina y DDA, polímeros basados en dextrano tales como sulfato de dextrano y DEAE-dextrano, liposomas, inmunógenos bacterianos tales como LPS, peptidoglicanos o MDP.

Los animales no humanos que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, bóvidos, óvidos, félidos, suidos, camélidos y/o cánidos.

25 Alternativamente, las vacunas pueden comprender una cantidad

terapéutica eficaz de un anticuerpo monoclonal o policlonal como se describe más adelante.

Las vacunas multivalentes de la presente invención pueden contener adicionalmente antígenos de otras parasitosis de la sangre derivadas de, por ejemplo, protozoos tales como *Theileria parva*, *T. annulata*, *Babesia bigemina* y *B. divergens* para tratar y/o prevenir tripanosomas y teileriosis, anaplasmosis y/o babesiosis.

Éstos pueden combinarse adicionalmente con otras vacunas convencionales usadas para la profilaxis y/o el tratamiento de parasitosis en las áreas diana, concretamente contra glosopeda, clostridiosis, peste, fiebre catarral, pleuroneumonía contagiosa bovina (PNCB), pata negra, pasteurellosis y/o viruela ovina.

Las vacunas de la presente invención son particularmente útiles para tratar y/o prevenir patogénesis inducidas por tripanosomosis tales como anemia, degradaciones en la salud general, pérdida de peso y/o inmunosupresión en seres humanos o animales no humanos.

Las vacunas monovalentes o multivalentes también pueden administrarse en combinación con agentes antiparasitarios, agentes antiinfecciosos y/o agentes sintomáticos.

Los agentes antiparasitarios incluyen, por ejemplo, fármacos tripanocidas tales como diamidinas (pentamidina o mesilato de pentamidina, diminazeno o aceturato de diminazeno), derivados arsénicos tales como melarsoprol®, melarsomina, eflornitina (DMFO), arsobal, MelBdm, derivados de nitrofurano tales como nifurtimox (5-nitrofurano), análogos de ornitina (eflornithine® o difluorometilornitina), fenantridina (isometamidium o

homidium®), una nafta-urea polisulfonada tal como suramin®, un agente contra tumores malignos tales como quinapiramina, butionina-sulfoximina (BSO), azaserina, 6-diazo-5-oxo-norleucina (DON) y/o acivicina. Si las vacunas se administran en combinación con agentes antiparasitarios, estos últimos se administran preferentemente antes y/o simultáneamente y/o después de las vacunas monovalentes o multivalentes descritas anteriormente. Otros agentes antiparasitarios no específicos para tripanosomas son muy conocidos en el campo, y se administran antes y/o simultáneamente y/o después de las vacunas de la invención. Entre éstos puede hacerse mención de avermectinas (ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina), piretrinas (deltametrina, etc.) y/o agentes antiparasitarios antihelmínticos (oxibendazol, piperazina, flubendazol).

Como ejemplos de agentes antiinfecciosos puede hacerse mención de antibióticos tales como β -lactamas, fosfomicina, glicopéptidos o polipéptidos con actividad antibiótica, bacitracina, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, tetraciclinas, fenicoles, ácido fusídico o quinolonas.

Agentes sintomáticos son, por ejemplo, agentes antianémicos tales como hierro, vitamina B12, ácido fólico o levofolínato de calcio; o agentes hepatoprotectores tales como complejos de flavonoides (silimarina, silibinina, etc.), curcuma, *Desmodium adscendens* y/o *Chrysanthellum americanum* (carbón).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden incluir, entre otros, oxicams (meloxicam, piroxicam y/o tenoxicam), derivados de salicilato (salicilato de metilo y lisina acetilada), ácidos 2-arilpropiónicos (profenos),

derivados de indolsulfonamida, AINE de la COX-2 selectivos (celecoxib, etoricoxib, etc.), fenilbutazona, ácido niflúmico y/o ácidos fenámicos.

Según un sexto aspecto, la presente invención se refiere a sondas o cebadores específicos del tripanosoma africano, y el uso de los mismos en
5 pruebas de diagnóstico.

El término "sonda" como se usa en la presente invención se refiere a ADN o ARN que comprende al menos una secuencia de nucleótidos que permite la hibridación con ácidos nucleicos con al menos una secuencia de nucleótidos tal como la representada en la secuencia SEC ID N°: 1, una
10 secuencia complementaria, una secuencia antisentido o una secuencia equivalente a dichas secuencias, y en particular una secuencia con cinco a 100 nucleótidos contiguos que tiene al menos el 50 %, preferentemente al menos el 60 %, al menos el 70 % o al menos el 85 % de homología con la secuencia SEC ID N°: 1, o con un oligonucleótido sintético que permite tal hibridación, sin
15 modificar o que comprende una o más bases modificadas tales como inosina, metil-5-desoxicitidina, desoxiuridina, dimetilamino-5-desoxiuridina, diamino-2,6-purina, bromo-5-desoxiuridina o cualquier otra base modificada. Similarmente, estas sondas pueden modificarse en el azúcar, concretamente la sustitución de al menos una desoxirribosa con una poliamida, o en el grupo fosfato, por
20 ejemplo, su sustitución por ésteres en particular seleccionados de difosfato, ésteres de dialquilo y de arilfosfonato y ésteres de fosforotioato.

Las sondas pueden ser mucho más cortas que la secuencia identificada en la secuencia SEC ID N°: 1. En la práctica, tales sondas comprenden al menos cinco nucleótidos, ventajosamente entre cinco y 50 nucleótidos,
25 preferentemente aproximadamente 20 nucleótidos, que tienen una

especificidad de hibridación en condiciones establecidas para formar un complejo de hibridación con el ADN o ARN que tiene una secuencia de nucleótidos como se ha definido previamente. Las sondas de la invención pueden usarse para fines de diagnóstico, como sondas de captura y/o de
5 detección.

Los cebadores de la invención comprenden una secuencia de cinco a 30 nucleótidos consecutivos de la secuencia SEC ID N°: 1, y tienen una especificidad de hibridación bajo condiciones predeterminadas para iniciar la polimerización enzimática, por ejemplo, en una técnica de amplificación tal
10 como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en un procedimiento de extensión tal como secuenciación, en un procedimiento de transcripción inversa o similares.

Según un séptimo aspecto, la invención comprende la detección y/o la monitorización del reactivo, además de un procedimiento y kits para
15 diagnosticar infecciones por *T. congolense*. Los reactivos de detección de tripanosoma o kits de diagnóstico comprenden como sustancia reactiva al menos un anticuerpo monoclonal o policlonal como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, los reactivos de detección de tripanosoma o kit de diagnóstico comprenden una sonda y/o cebador para detectar y/o
20 identificar tripanosomas africanos en una muestra biológica, en particular una sonda de captura y/o una sonda de detección, con una y/o la otra como se han definido anteriormente.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere más particularmente a un procedimiento de inmunodetección e inmunolocalización
25 de FLP80 durante el ciclo parasítico.

El reactivo usado para la inmunodetección e inmunolocalización puede unirse directamente o indirectamente a un soporte sólido adecuado. El soporte sólido puede estar en particular en forma de un cono, tubo, pocillo, perla o similares.

- 5 El término “soporte sólido” como se usa en este documento incluye todos los materiales sobre los que puede inmovilizarse un reactivo para su uso en pruebas de diagnóstico. Materiales naturales o sintéticos, químicamente modificados o no, pueden usarse como soportes sólidos, en particular polisacáridos tales como materiales basados en celulosa, por ejemplo, papel,
- 10 derivados de celulosa tales como nitrocelulosa y acetato; polímeros tales como cloruro de vinilo, polietileno, poliestireno, poliacrilato o copolímeros tales como polímeros de cloruro de vinilo y propileno, polímeros de cloruro de vinilo y acetato de vinilo, copolímeros basados en estireno, fibras naturales tales como algodón y fibras sintéticas tales como nailon.
- 15 El reactivo puede unirse al soporte sólido directamente o indirectamente. Directamente, son posibles dos enfoques, tanto por adsorción del reactivo sobre el soporte sólido, es decir, por enlaces no covalentes (principalmente hidrógeno, van der Waals o enlaces iónicos), como por establecimiento de enlaces covalentes entre el reactivo y el soporte. Indirectamente, un compuesto
- 20 “anti-reactivo” que puede interactuar con el reactivo con el fin de inmovilizar la unidad sobre el soporte sólido puede unirse de antemano (por adsorción o covalencia) con el soporte sólido. Como un ejemplo, puede hacerse mención de un anticuerpo anti-FLP80, basándose en la condición de que es inmunológicamente reactivo con una parte diferente de la proteína que la que
- 25 participa en la reacción de reconocimiento de anticuerpos del suero; un sistema

ligando-receptor, por ejemplo, injertando sobre la proteína FLP80 una molécula tal como una vitamina, e inmovilizando el receptor correspondiente sobre la fase sólida (por ejemplo, el sistema de biotina-estreptavidina). Los enfoques indirectos también incluyen el injerto preliminar o fusión por recombinación genética de una proteína, o un fragmento de dicha proteína, o un polipéptido, en un extremo de la proteína FLP80, e inmovilización de la última sobre el soporte sólido por adsorción pasiva o covalencia de la proteína o polipéptido injertado o fusionado.

Las sondas de captura pueden inmovilizarse sobre un soporte sólido por cualquier medio adecuado, es decir, directamente o indirectamente, por ejemplo, por covalencia o adsorción pasiva. Las sondas de detección se marcan por medio de una marca seleccionada de isótopos radiactivos, enzimas en particular seleccionadas de peroxidasa y fosfatasa alcalina, y aquellas que pueden hidrolizar un sustrato cromogénico, fluorogénico o luminiscente, cromóforos químicos, compuestos cromogénicos, fluorogénicos o luminiscentes, análogos de nucleótidos básicos y biotina.

Las sondas de la presente invención usadas para fines de diagnóstico pueden implementarse en cualquier técnica de hibridación conocida, y en particular las llamadas técnicas de "transferencia por puntos"; transferencia Southern; transferencia Northern, que es una técnica idéntica a la técnica de transferencia Southern, pero que usa ARN como diana; y la técnica de sándwich.

El procedimiento de inmunodetección y/o inmunolocalización de una infección por tripanosoma africano en una muestra biológica, tal como una muestra de sangre de un animal no humano, consiste en poner juntos dicha

muestra con un reactivo tal como se ha definido anteriormente, en condiciones que permitan una posible reacción inmunológica, luego la detección de la presencia de un inmunocomplejo con dicho reactivo. Preferentemente, dicho procedimiento implementa un suero inmune que comprende anticuerpos policlonales obtenidos, por ejemplo, de ratones inmunizados por la proteína recombinante expresada en *E. coli*.

Según una realización preferencial, la presente invención tiene como objeto un procedimiento para diagnosticar tripanosomosis que comprende la detección de FLP80 como antígeno en circulación durante la infección, y la detección de la presencia de parásitos de tripanosoma en ganado vacuno encontrados en una región endémica con el fin de aplicar el tratamiento adecuado.

Como ejemplo no restrictivo puede hacerse mención de la técnica de detección de ELISA de una o múltiples etapas que consiste en hacer reaccionar un primer anticuerpo monoclonal o policlonal específico para el antígeno buscado, unido a un soporte sólido, con la muestra, y revelar la posible presencia de un inmunocomplejo así formado por un segundo anticuerpo marcado por cualquier marca adecuada conocida para el experto en la materia, en particular un isótopo radiactivo, una enzima, por ejemplo, peroxidasa o fosfatasa alcalina o similares, por las llamadas técnicas de competencia muy conocidas para el experto en la materia.

Finalmente, según este aspecto, la presente invención tiene como objeto un kit para uso veterinario para diagnosticar tripanosomosis en una muestra biológica que comprende una sonda o un cebador, o un anticuerpo tal como se ha descrito anteriormente, además de un reactivo para detectar una reacción

inmunológica. Los kits de la presente invención comprenden al menos un compartimento para un envasado opcionalmente estéril que comprende una cantidad terapéutica eficaz de un reactivo tal como se ha descrito anteriormente, además de instrucciones referentes al protocolo para
5 implementar los diagnósticos veterinarios de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Demostración de la expresión de FLP80 durante el ciclo parasítico

5·10⁶ células de la cepa IL3000 de *T. congolense* para formas
10 procíclicas (PCF), formas de epimastigota (EMF) y formas de sangre (BSF) se sometieron a análisis de transferencia Western con un antisuero dirigido contra FLP80 o tubulina (control de carga).

Como se muestra en la transferencia Western en la Figura 3, no se detectó señal en formas procíclicas, se detectó una señal correspondiente a un
15 peso molecular de 60 kDa en formas de epimastigota y se detectó una señal todavía más fuerte correspondiente a un peso molecular de 65 kDa. Se detectó una señal constante en los tres estadios parásitos para tubulina.

Ejemplo 2: Inmunolocalización de FLP80 en formas de sangre de *T. congolense*

20 Se marcaron formas de sangre de *T. congolense* con DAPI que tiñe ADN nuclear y mitocondrial (de cinetoplasto), un antisuero de FLP80 o lectina de tomate que tiñe la bolsa flagelar y el endosoma temprano. La imagen superpuesta muestra que la señal correspondiente a FLP80 sólo se colocaliza en la bolsa flagelar próxima al cinetoplasto con la de la lectina de tomate; el
25 compartimento endocítico temprano sólo se marcó por lectina.

Ejemplo 3: Pruebas de vacunación con la proteína flagelar FLP80

Dos grupos de ganado vacuno se inyectaron subcutáneamente con la proteína antigénica FLP80 mezclada con dos tipos de adyuvantes, 1 mg/ml de Quil A (saponina) y AdjuPhos (fosfato de aluminio coloidal), volumen con respecto a volumen según un volumen final de 1 ml o sólo con la mezcla de adyuvante (control). Se administró una inyección cada tres semanas para un total de tres inyecciones de 100 µg, 50 µg y 25 µg de antígeno, respectivamente. Los animales se infectaron intradérmicamente con la cepa IL3000 de *T. congolense* tres semanas después de la última inyección en una relación de 1.000 parásitos por animal. Las muestras de sangre se tomaron diariamente hasta que todos los animales se reconocieron como infectados, determinándose la parasitemia por análisis de la capa leucocítica. Después se tomaron muestras de sangre semanales para monitorizar la parasitemia y anemia, y los animales se pesaron mensualmente. La cinética de la respuesta a la inmunización y a la infección se monitorizaron por ELISA en los diversos antígenos inmunizantes.

Ejemplo 4: Ejemplo de pruebas de diagnóstico en sangre de animal infectado

Esta prueba se lleva a cabo detectando el antígeno FLP80 en circulación por el procedimiento de ELISA tipo sándwich. El anticuerpo de “captura” anti-FLP80 se adsorbe en los pocillos de una placa de 96 pocillos por incubación durante la noche a 4 °C de 1-10 µg/ml de anticuerpo de captura diluido en 100 µl de tampón NaHCO₃ 50 mM (pH 9,6). Entonces, la placa se vacía y se lava tres veces con 200 µl por pocillo de disolución de PBS-Tween (Na₂HPO₄ 3,2 mM, KH₂PO₄ 0,5 mM, KCl 1,3 mM, NaCl 135 mM (pH 7,4), 0,05 % de

Tween 20). A continuación, 100 µl de disolución de bloqueo (0,2 % de gelatina en PBS-Tween) se añaden a cada pocillo y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se vacían y luego se depositan 100 µl de sueros de animal que van a probarse en los pocillos y se incuban durante 2
5 horas a 37 °C. Entonces, la placa se vacía y luego se lava tres veces con 200 µl por pocillo de disolución de PBS-Tween. 100 µl de una disolución que contiene el segundo anticuerpo acoplado a biotina (PBS-Tween que contiene 1-10 µg/ml de anticuerpo biotinilado) se añaden a cada pocillo y se incuban durante 1 hora a 37 °C. Entonces, la placa se vacía y luego se lava cuatro
10 veces con 200 µl por pocillo de disolución de PBS-Tween. 100 µl de PBS-Tween que contienen estreptavidina acoplada a peroxidasa (Sigma) se añaden según las recomendaciones del fabricante. Entonces, la placa se vacía y luego se lava cuatro veces con 200 µl por pocillo de disolución de PBS-Tween. Finalmente, la reacción se visualiza añadiendo sustrato de peroxidasa según
15 las recomendaciones del fabricante (ejemplo de un sustrato revelador que puede usarse: ABTS (Sigma)). El resultado se lee usando un lector de placas o fluorímetro según las recomendaciones del fabricante.

El anticuerpo de captura usado puede ser tanto un suero policlonal inmunopurificado contra la proteína FLP80 de *T. congolense* como un
20 anticuerpo monoclonal que reconoce un epítipo presente en dicha proteína. El segundo anticuerpo es un anticuerpo monoclonal diferente del anticuerpo de captura que reconoce un epítipo de FLP80 diferente.

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ADN o ARN caracterizada porque comprende al menos una secuencia de nucleótidos aislada que codifica una proteína de la bolsa
5 flagelar de tripanosomas africanos, caracterizada porque comprende la secuencia de nucleótidos tal como se representa en la secuencia SEC ID N°: 1, una secuencia complementaria a la secuencia SEC ID N°: 1, una secuencia que comprende una identidad de al menos el 85 % con respecto a la longitud entera de la secuencia SEC ID N°: 1, un fragmento de dichas secuencias que
10 comprende entre 30 y 100 nucleótidos, o una secuencia de nucleótidos que puede hibridarse con la secuencia SEC ID N°: 1 bajo condiciones de hibridación rigurosas.
2. Una proteína de tripanosomas africanos codificada por la secuencia de
15 nucleótidos de la reivindicación 1.
3. Una proteína que comprende la secuencia de péptidos tal como se representa en la secuencia SEC ID N°: 2, y que se designa como FLP80, o un fragmento de péptidos antigénicos de dicha proteína.
20
4. Una proteína de la reivindicación 2 o reivindicación 3 como diana terapéutica para el tratamiento y/o la prevención de tripanosomosis.
5. Un casete de expresión funcional en una célula de origen procariota o
25 eucariota que permite la expresión de una molécula de ADN de la

reivindicación 1.

6. Un casete de expresión de la reivindicación 5, caracterizado porque
codifica una proteína de la bolsa flagelar de tripanosomas africanos que tiene
5 una secuencia tal como se representa en la secuencia SEC ID N°: 2, o un
fragmento de péptidos antigénicos de dicha secuencia.

7. Un vector recombinante que comprende un ácido nucleico de la
reivindicación 1 o un casete de expresión de la reivindicación 5 o la
10 reivindicación 6.

8. Un vector recombinante de la reivindicación 7, caracterizado porque
dicho vector es de origen eucariota o procariota.

15 9. Una célula huésped recombinante que comprende un ácido nucleico de
la reivindicación 1, un casete de expresión de la reivindicación 5 o la
reivindicación 6, o un vector recombinante de la reivindicación 7 o la
reivindicación 8.

20 10. Una proteína de tanto la reivindicación 2 como la reivindicación 3, o un
fragmento de péptidos antigénicos de dicha proteína, caracterizado porque
dicha proteína o dicho fragmento presenta reactividad con los sueros de
animales no humanos o seres humanos infectados por un tripanosoma
africano.

11. Una vacuna para prevenir y/o tratar tripanosomosis y patogénesis inducidas por dicha tripanosomosis en animales no humanos, caracterizada porque comprende una cantidad eficaz de una o más proteínas de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 10.

5

12. Una vacuna para prevenir y/o tratar tripanosomiasis y patogénesis inducidas por dicha tripanosomiasis en seres humanos, caracterizada porque comprende una cantidad terapéutica eficaz de una o más proteínas de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 10.

10

13. Una vacuna de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 para proteger contra infecciones por tripanosomas africanos seleccionados de *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma evansi* y/o *Trypanosoma brucei*, y preferentemente contra infecciones por *Trypanosoma congolense*.

15

14. Una vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque dichas patogénesis inducidas comprenden anemia, degradaciones en la salud general, pérdida de peso y/o inmunosupresión en animales humanos o en animales no humanos.

20

15. Una vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13 ó 14, caracterizada porque dichos animales no humanos se seleccionan entre bóvidos, óvidos, félidos, suidos, camélidos y/o cánidos.

25 16. Una vacuna multivalente de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a

15, caracterizada porque comprende además uno o más péptidos antigénicos y/o fragmentos antigénicos y/o secuencias de nucleótidos que codifican dichos péptidos derivadas de una o más especies de tripanosoma africano.

5 17. Una vacuna multivalente de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizada porque dichos péptidos y/o fragmentos y/o secuencias de nucleótidos se derivan de proteínas flagelares, sialidasas, trans-sialidasas, proteasas, lipasas y/o tubulinas.

10 18. Una vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizada porque comprende además al menos un agente antiparasitario, al menos un agente antiinfeccioso y/o al menos un agente sintomático.

15 19. Una vacuna de la reivindicación 18, caracterizada porque el agente antiparasitario es un tripanocida y/o un agente antiparasitario no específico para tripanosomas.

20 20. Una vacuna de la reivindicación 18, caracterizada porque el agente antiinfeccioso se selecciona de β -lactamas, fosfomicina, glicopéptidos o polipéptidos con actividad antibiótica, bacitracina, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, tetraciclinas, fenicoles, ácido fusídico o quinolonas.

25 21. Una vacuna de la reivindicación 18, caracterizada porque el agente sintomático es un agente antianémico, un agente hepatoprotector y/o un

fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

22. Una vacuna de la reivindicación 18, caracterizada porque el agente antiparasitario y/o el agente antiinfectivo y/o el agente sintomático se administran antes y/o simultáneamente y/o después de dicha vacuna.
23. Una vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 22, caracterizada porque comprende además un adyuvante.
24. Una vacuna que comprende la vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 23 y una vacuna y/o o un antígeno dirigido contra teileriosis, anaplasmosis y/o babesiosis.
25. Una vacuna que comprende la vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 23 y una vacuna y/o o un antígeno dirigido contra glosopeda, clostridiosis, peste, fiebre catarral, pleuroneumonía contagiosa bovina (PNCB), pata negra, pasteurelosis y/o viruela ovina.
26. Un anticuerpo monoclonal o policlonal caracterizado porque se obtiene por reacción inmunológica de un organismo animal no humano con al menos una proteína o un fragmento de péptidos antigénicos de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 10.
27. Un reactivo para detectar tripanosomosis en una muestra biológica, caracterizado porque comprende un anticuerpo de la reivindicación 26.

28. Un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de tripanosomosis en una muestra biológica de un animal no humano que puede resultar infectado por un tripanosoma africano, caracterizado porque dicha muestra y un reactivo de la reivindicación 27 se ponen juntos en condiciones que permiten una posible
5 reacción inmunológica, y en el que luego se detecta la presencia de un inmunocomplejo.
29. Un kit para diagnosticar tripanosomosis en una muestra biológica usada para la implementación del procedimiento de la reivindicación 28, caracterizado
10 porque comprende al menos un anticuerpo de la reivindicación 26, un medio adecuado para la formación de un inmunocomplejo con dicho anticuerpo y al menos un reactivo para detectar una reacción inmunológica.
30. Un procedimiento para cribar agentes tripanocidas o inhibidores que
15 comprende poner juntos el agente previamente radiomarcado que va a probarse con líneas celulares que expresan la proteína FLP80 de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 10 y la medición de la radiactividad asociada a dichas células.
- 20 31. Un inhibidor competitivo de la unión a proteína FLP80 que puede obtenerse mediante el procedimiento de la reivindicación 30 para el tratamiento y/o la prevención de tripanosomosis, caracterizado porque dicho inhibidor comprende una apolipoproteína A o E1 truncada.

RESUMEN

La presente invención se refiere a la identificación de secuencias de nucleótidos y de péptidos de un novedoso transportador de HDL localizado en
5 la bolsa flagelar de parásitos de tripanosoma africano, y al uso de las mismas para el diagnóstico de antitripanosomosis, aplicaciones terapéuticas y de vacuna en seres humanos y en animales.

FIGURA 1

ATGCCGCGCCTGATGACACACTCCCTGACTGCGCTGCTTATGGGCTGCGCACTGCTCCTGTTCTTAAATTCATCCC
CGTGTTTGCCCAAGAGAGCAATGCAACGGAAGAGGATGTGAAAAGTAGCAGCGTTCCGACTAAGACTGATGACGAGA
AGGTTTTTTATTAGGAATGTGACATGCGAGGCGGATATTTATGCATCCAGAGCGCTGTGCGCCTTCCCCAGACTGATG
AAAGAGGTGGAAACAGGAACGACATGTGGCGGGGACAATATCAAGGGAGATGTCGAGAATAAGGCACAAAAGGCACA
TGACGCAGCAGAGCGCTACGAGGCGCCATTTGCTCGCCAAGGACACACTTAACGATCCGGAGGGAAAGTTGGTGA
AAGTGGCAGACAACCTGGAAGAGATTTCCAAGGAGGATCTGGGGCTCGTGCAGACGATGGTGGATGAAGCCAACAAG
GCGTCTGAGGAAGTGGGTGAGCTTTACAAGGAGGCCAGCAAAGACAACCCGGGAGAGGGCAAATGTTCCGGTGAGAG
TGGCATAAAGAGCTTTTATGGCIGCGGTGATCTGAAGGGCATCCGCTTCAGCAACTACAGTGACGGCTGCGGGCCAC
TGGGTATGGACAACCTTATTGGGGCACGTGCGCCCCCTGGCGTGCAAGAAAACGCCCTAATTGTCATGGCGCTCTGCGT
AATGGCTTGCTCCTCACACTTTACGTGAGGGAATGGGACTACACGAGACCCCTGGTGAAAAGACGAGTGACGGATAA
GGATGAGTGGCTCAAAGACATTGAGGACGTTGGAAGAGCCATGAAGGATTGGGTAATAAAATAAACGATTTTAACG
CTACTCTTTCAAAGATCGACAAATACATTGATGTTGTCGTGAAAATTACAGAAATGGTAAAGGATGGAAGAGTTAC
GAGGATATACTGAAGGCTGTTGAAGGAATGAAGAGCGCAAGCGACGGATCATCGTCGATGCTCAAAACCGGTAGTGA
AGAGGATCCCTTCAACATCTCTGAGCTTATGAATGGGAGGGAGACCTTCTGGGGGAAGTACAGCATTTGGATAATGG
CGGGCGCTGGCTCCGCTGTGCGCCGTGCTGCTGCTGGTGACGCTTCICTTCGTGTGCTGCCGTCGCCGGGCTTCGAGG
AAGGGCGACGGCGATGCCACGACAGGGGCTGCGCCTACTGGGAAGGGCACCTACGCCGATCCGTACAACCTTGACGG
CTAA

43

1/3

48

FIGURA 2

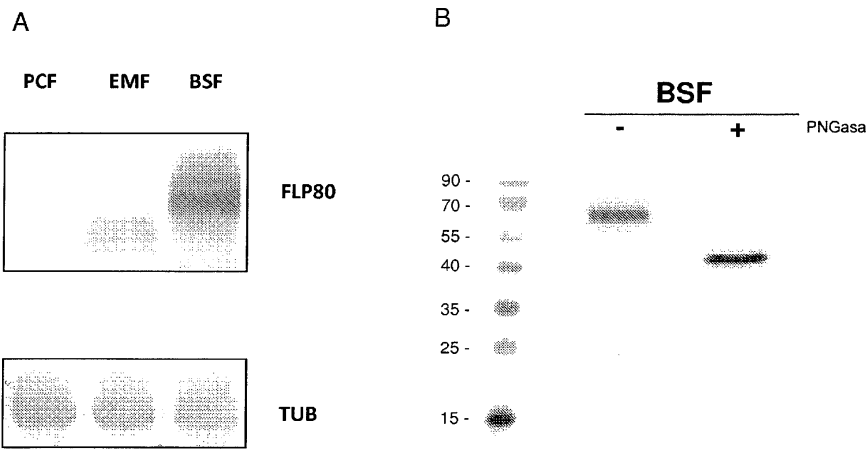
MPRLMTHSLTALLMGCALLLFLNSSPVFAQESNATEEDVESSSVPTKTDEEKVFI RNVICEADIIYASRALCAFP
LMKEVEQERHVAGDNIKGDVENKAQKAHDAAEALRGAI SLAKDTLNDPEGKLVKVADNLEEISKEDLGLVQTMVD
EANKASEEVGELYKEASKRTPGEGKCSGESGIKSFYGC GDLKGIRFSNYS DCGPLGMDNLLGHVGPLACKKTPN
CHGALRNGLLLTLYVREWDYTRPLVKDECTDKDEWLKDIEDVGRAMKDLGNKINDFNATLSKIDKYIDVVVKITE
MVKDGKSYEDILKAVEGMKSASDGSSSMLKTGSEEDPFNISELMNGRETFWGKYSIWIMAGAGSAVGLLLLVTLL
FVCCRRRASRKGDG DATTGAAPTGKGTYADPYNPDG

44

2/3

49.

FIGURA 3



51

PX 59 1 12 CO_SECUENCIAS
LISTA DE SECUENCIAS

<110> Université Victor Ségalen Bordeaux 2
Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

<120> APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO CONTRA
TRIPANOSOMOSIS

<130> B1331PC00

<150> FR0958035

<151> 13/11/2009

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 1236

<212> ADN

<213> Trypanosoma congolense

<400> 1

atgccgcgcc tgatgacaca ctccctgact gcgctgctta tgggctgcgc actgctcctg	60
ttcttaaatt catccccgt gtttgcccaa gagagcaatg caacggaaga ggatgtggaa	120
agtagcagcg ttccgactaa gactgatgag gagaaggttt ttattaggaa tgtgacatgc	180
gaggcggata tttatgcatc cagagcgctg tgcgccttcc ccagactgat gaaagagggtg	240
gaacaggaac gacatgtggc gggggacaat atcaagggag atgtcgagaa taaggcacia	300
aaggcacatg acgcagcaga ggcgctacga ggcgccattt cgctcgccaa ggacacactt	360
aacgatccgg agggaaagt ggtgaaagtg gcagacaacc tggaagagat ttccaaggag	420
gatctggggc tcgtgcagac gatggtggat gaagccaaca aggcgtctga ggaagtgggt	480
gagctttaca aggaggccag caagagaacc ccgggagagg gcaaagtgtc cggtgagagt	540
ggcataaaga gcttttatgg ctgcggtgat ctgaagggca tccgcttcag caactacagt	600
gacggctgcg ggccactggg tatggacaac ttattggggc acgtcggccc cctggcgtgc	660
aagaaaacgc ctaattgtca tggcgctctg cgtaatggct tgctcctcac actttacgtg	720
agggaatggg actacacgag acccctggtg aaagacgagt gtacggataa ggatgagtgg	780
ctcaaagaca ttgaggacgt tggaagagcc atgaaggatt tgggtaataa aataaacgat	840
tttaacgcta ctctttcaaa gatcgacaaa tacattgatg ttgtcgtgaa aattacagaa	900
atggtaaagg atggaaagag ttacgaggat atactgaagg ctgttgaagg aatgaagagc	960
gcaagcgacg gatcatcgtc gatgctcaaa accggtagtg aagaggatcc cttcaacatc	1020
tctgagctta tgaatgggag ggagaccttc tgggggaagt acagcatttg gataatggcg	1080
ggcgctggct ccgctgtcgg cctgctgctg ctggtgacgc ttctcttcgt gtgctgccgt	1140
cgccgggctt cgaggaaggg cgacggcgat gccacgacag gggctgcgcc tactgggaag	1200

PX 59 1 12 CO_SECUENCIAS
ggcacctacg ccgatccgta caaccctgac ggctaa

1236

<210> 2
<211> 411
<212> PRT
<213> Trypanosoma congolense

<400> 2

Met Pro Arg Leu Met Thr His Ser Leu Thr Ala Leu Leu Met Gly Cys
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Phe Leu Asn Ser Ser Pro Val Phe Ala Gln Glu Ser
20 25 30

Asn Ala Thr Glu Glu Asp Val Glu Ser Ser Ser Val Pro Thr Lys Thr
35 40 45

Asp Glu Glu Lys Val Phe Ile Arg Asn Val Thr Cys Glu Ala Asp Ile
50 55 60

Tyr Ala Ser Arg Ala Leu Cys Ala Phe Pro Arg Leu Met Lys Glu Val
65 70 75 80

Glu Gln Glu Arg His Val Ala Gly Asp Asn Ile Lys Gly Asp Val Glu
85 90 95

Asn Lys Ala Gln Lys Ala His Asp Ala Ala Glu Ala Leu Arg Gly Ala
100 105 110

Ile Ser Leu Ala Lys Asp Thr Leu Asn Asp Pro Glu Gly Lys Leu Val
115 120 125

Lys Val Ala Asp Asn Leu Glu Glu Ile Ser Lys Glu Asp Leu Gly Leu
130 135 140

Val Gln Thr Met Val Asp Glu Ala Asn Lys Ala Ser Glu Glu Val Gly
145 150 155 160

Glu Leu Tyr Lys Glu Ala Ser Lys Arg Thr Pro Gly Glu Gly Lys Cys
165 170 175

Ser Gly Glu Ser Gly Ile Lys Ser Phe Tyr Gly Cys Gly Asp Leu Lys
180 185 190

Gly Ile Arg Phe Ser Asn Tyr Ser Asp Gly Cys Gly Pro Leu Gly Met
195 200 205

Asp Asn Leu Leu Gly His Val Gly Pro Leu Ala Cys Lys Lys Thr Pro



210 PX 59 1 12 CO_SECUENCIAS 220
215
Asn Cys His Gly Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu Leu Thr Leu Tyr Val
225 230 235 240
Arg Glu Trp Asp Tyr Thr Arg Pro Leu Val Lys Asp Glu Cys Thr Asp
245 250 255
Lys Asp Glu Trp Leu Lys Asp Ile Glu Asp Val Gly Arg Ala Met Lys
260 265 270
Asp Leu Gly Asn Lys Ile Asn Asp Phe Asn Ala Thr Leu Ser Lys Ile
275 280 285
Asp Lys Tyr Ile Asp Val Val Val Lys Ile Thr Glu Met Val Lys Asp
290 295 300
Gly Lys Ser Tyr Glu Asp Ile Leu Lys Ala Val Glu Gly Met Lys Ser
305 310 315 320
Ala Ser Asp Gly Ser Ser Ser Met Leu Lys Thr Gly Ser Glu Glu Asp
325 330 335
Pro Phe Asn Ile Ser Glu Leu Met Asn Gly Arg Glu Thr Phe Trp Gly
340 345 350
Lys Tyr Ser Ile Trp Ile Met Ala Gly Ala Gly Ser Ala Val Gly Leu
355 360 365
Leu Leu Leu Val Thr Leu Leu Phe Val Cys Cys Arg Arg Arg Ala Ser
370 375 380
Arg Lys Gly Asp Gly Asp Ala Thr Thr Gly Ala Ala Pro Thr Gly Lys
385 390 395 400
Gly Thr Tyr Ala Asp Pro Tyr Asn Pro Asp Gly
405 410

- / -

Bogotá D.C., Mayo 08 de 2012 - 16:19:37

NI 800.020.909

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1202	04/01/2012		345.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1203	04/01/2012		345.000.00
RECIBO DE CA	999999999	17633	21/02/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35707	12/04/2012		490.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35719	12/04/2012		30.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
21 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	630.000.00
			<u>\$630.000.00</u>

SON: **SEISCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-076211- -00000-0000

Fecha: 2012-05-09 15:15:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 58

PRESENTACION 27.0378 FASENACIONALI
Folios: 58

Este ...
... para ...
...
...
Reivindicaciones
MARCA ...
PC1 16P20101 067208

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

. Mayo 8 de 2012 - 16:19:38

- / -

, Abril 18 de 2012 - 09:13:53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:				
(51) Clasificación Internacional:						
(71) Solicitante(s) UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN y CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE						
(72) Inventor(es): COUSTOU LINARES, Virginie; BALTZ, Theo; THONNUS, Magali						
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS						
Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		0938035		13/11/2009		FR
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13/06/2012				(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT				Fecha: 19-05-11		
Fecha de presentación de la solicitud: 10-11-10				No. Publicación: WO2011/058055 A1		
No. de solicitud PCT/ EP2010/067208						
(54) Título: APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO CONTRA TRIPANOSOMOSIS						

(57) Resumen: Una molécula de ADN o ARN caracterizada porque comprende al menos una secuencia de nucleótidos aislada que codifica una proteína de la bolsa flagelar de tripanosomas africanos, caracterizada porque comprende la secuencia de nucleótidos tal como se representa en la secuencia SEC ID N°. 1, una secuencia complementaria a la secuencia SEC ID N°. 1, una secuencia que comprende una identidad de al menos el 85 % con respecto a la longitud entera de la secuencia SEC ID N°. 1, un fragmento de dichas secuencias que comprende **CONTINUA AL RESPALDO**

entre 30 y 100 nucleótidos, o una secuencia de nucleótidos que puede hibridarse con la secuencia SEC ID N°: 1 bajo condiciones de hibridación rigurosas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐						
(21) N° de solicitud:			(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :						
(71) Solicitante (s) UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN y CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE						
(72) Inventor(es) COUSTOU LINARES, Virginie; BALTZ, Theo; THONNUS, Magali						
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS						
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		0958035		13/11/2009		FR
(85) Fecha inicio fase nacional: 13/06/2012				(87)	Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 19 - 05 - 11 Fecha (dd/mm/aa)		
Fecha de presentación de la solicitud: 10 -11-10						
No. de solicitud PCT/ EP2010/067208				N° publicación: WO2011/058055 A1		
(54) Título: APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO CONTRA TRIPANOSOMOSIS						

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN y CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (72) Inventor(es) COUSTOU LINARES, Virginie; BALTZ, Theo; THONNUS, Magali (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
	0958035	13/11/2009	FR
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13/06/2012		(87) Publicación Internacional Fecha: 19-05-11 (dd/mm/aa)	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 19-11-10 No. de solicitud PCT/ EP2010/067208		N° publicación: WO2011/058055 A1	
(54) Titulo: APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DE DIAGNÓSTICO CONTRA TRIPANOSOMOSIS			

Resumen

Una molécula de ADN o ARN caracterizada porque comprende al menos una secuencia de nucleótidos aislada que codifica una proteína de la bolsa flagelar de tripanosomas africanos, caracterizada porque comprende la secuencia de nucleótidos tal como se representa en la secuencia SEC ID N°: 1, una secuencia complementaria a la secuencia SEC ID N°: 1, una secuencia que comprende una identidad de al menos el 85 % con respecto a la longitud entera de la secuencia SEC ID N°: 1, un fragmento de dichas secuencias que comprende entre 30 y 100 nucleótidos, o una secuencia de nucleótidos que puede hibridarse con la secuencia SEC ID N°: 1 bajo condiciones de hibridación rigurosas.



No. 12-076211- -00000-0000

Fecha: 2012-05-09 15:15:42 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 58

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐