

VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS QUE COMPRENDE UNA PROTEINA MOSAICO

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[1] La presente solicitud incorpora a modo de referencia en su totalidad la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 63/172.495, presentada el 8 de abril de 2021; la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 63/263.131, presentada el 27 de octubre de 2021; y la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 63/301.417, presentada el 20 de enero de 2022.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS ENVIADO EN FORMA ELECTRÓNICA

[2] El contenido del listado de secuencias enviado en forma electrónica en archivo de texto ASCII (Nombre 4997_002PC03_Seqlisting_ST25.txt; Tamaño: 148.967 bytes; y Fecha de Creación: 4 de abril de 2022) presentado con la solicitud se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

1. CAMPO

[3] La presente divulgación provee composiciones para vacunas y métodos para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus y/o para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto.

2. ANTECEDENTES DE ALA DIVULGACIÓN

[4] Los coronavirus (CoV) tienen una distribución mundial y en su mayoría infectan a los animales, incluyendo aves y mamíferos. En los humanos, en general causan infecciones respiratorias leves, tales como las que se observan en los casos de resfrío común. Yu, P., y col., *Infect Genet Evol.* 69:224-229 (2019). Sin embargo, algunas infecciones recientes por coronavirus de humanos

(HCoV) han resultado en epidemias letales, las cuales incluyen SARS, MERS, y ahora la pandemia por COVID-19. Wu, F., y col., *Nature* 579(7798):265-269 (2020). El SARS-CoV-2 es un virus de aparición reciente de ARN de cadena simple de sentido positivo, responsable de la actual neumonía pandémica que comenzó a inicios de noviembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China.

[5] La infección por los HCoV resulta en fuertes respuestas de células B y T. La evidencia actual indica fuertemente que las respuestas de tipo Th1 tienen un rol significativo para controlar las infecciones por HCoV mediante la inducción de respuestas neutralizantes de IgG específicas de larga duración que pueden permanecer por años. Como en el caso de otras infecciones virales similares, las respuestas de células T pueden tener un rol en la inducción de una amplia respuesta inmunológica protectora cruzada. Liu, W.J., y col., *J Immunol.* 198(2):873-882 (2017). Por lo tanto, la información sobre los epitopes para las células T es importante en el diseño de una vacuna de reacción cruzada que proteja contra todos los coronavirus de humano.

[6] En la actualidad, existen varias vacunas comercialmente disponibles contra el COVID-19. Existen muchas compañías biofarmacéuticas o sectores académicos comprometidos en el desarrollo de una vacuna profiláctica mediante el uso de varias plataformas, incluyendo ARNm, ADN, vectores adenovirales y proteínas recombinantes. Callaway, E., *Nature* 581(7809):363-364 (2020); Callaway, E., *Nature*, doi: 10.1038/d41586-020-01247-2 (2020); Callaway, E., *Nature* 580(7805):576-577 (2020); Callaway, E., *Nature* 579(7800):481 (2020). A medida que la pandemia de COVID-19 se extiende alrededor del mundo, el SARS-CoV-2 muta rápidamente. Este hecho puede impactar de forma

significativa en la eficacia de cualquier candidato de vacuna actualmente en desarrollo debido a que los mismos se diseñaron en base a secuencias obtenidas de virus aislados tempranamente en la pandemia. Además, incluso si la pandemia actual logra ser controlada, se cree firmemente que el SARS-CoV-2 eventualmente volverá a surgir, produciendo olas epidémicas periódicas.

[7] Por lo tanto, existe una necesidad de estrategias preventivas a largo plazo para los HCoV y de vacunas de protección amplia que funcionen no solo contra las cepas actualmente circulantes de SARS-CoV-2 sino también contra nuevos virus que vayan a surgir a partir de la actual pandemia.

3. BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCION

[8] Se genera una secuencia de la proteína de la espícula (S) mosaico de coronavirus (MoCoV) *in silico* a partir de las secuencias naturales de diversas cepas de coronavirus (por ejemplo, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, MERS-CoV, Beta-coronavirus de murciélago, SARS, y SARS-CoV-2) y se optimiza para una cobertura máxima de epitopes para células T (por ejemplo, manteniendo las secuencias de epítopo en forma contigua) en lugar de mediante residuos consenso. Una secuencia mosaico con una cadena lineal de epitopes para células T de proteínas S de CoV de origen principalmente natural, opcionalmente incluyendo epitopes para células B y/o epitopes para linfocitos T citotóxicos (TCL), probablemente proveería una protección amplia y robusta en el enfrentamiento con el virus. Esto es debido a que se emplea un mecanismo de puntuación de objetivos que optimiza la cobertura máxima de epitopes para células T de una diversidad de cepas de coronavirus. Como consecuencia, la proteína sintética que se genera es menos propensa a los sesgos inherentes

dentro del cuerpo de datos públicamente disponibles. Más aún, es muy probable que la secuencia mosaico sea funcional y que esté plegada en forma apropiada.

[9] Como se describe más adelante, uno de los ejemplos de los autores usa vectores basados en virus vacuna Ankara (MVA) modificados, los cuales se usaron para expresar múltiples proteínas S mosaico de coronavirus. El vector MVA ofrece varias ventajas tales como 1) seguridad, 2) estabilidad, 3) rápida inducción de respuestas humores y celulares, y 4) múltiples rutas de inoculación.

[10] Un segundo ejemplo incluye el uso de un sistema de expresión en *Pichia pastoris* (*P. pastoris*), el cual se usó para expresar el dominio de unión a receptor (RBD) de la proteína S mosaico de coronavirus. El sistema de expresión en *P. pastoris* ofrece varias ventajas, incluyendo el plegamiento apropiado en el retículo endoplásmico y la secreción de las proteínas recombinantes al ambiente externo de la célula. Además, debido a la producción limitada de proteínas secretorias endógenas, la purificación de las proteínas recombinantes es algo más fácil en el sistema de *P. pastoris* que en el sistema de MVA.

[11] La estrategia de vacuna mosaico minimiza las diferencias genéticas entre las secuencias antigénicas seleccionadas para la vacuna y las cepas de coronavirus, a la vez que maximiza la amplitud general de las respuestas inmunológicas de protección cruzada. Por lo tanto, la estrategia de vacuna mosaico tiene un gran potencial para ampliar la eficacia de las vacunas contra los coronavirus humanos, incluyendo la protección contra nuevos coronavirus tales como los que surgirán a partir de la pandemia actual. También es importante la capacidad de proveer una protección amplia contra múltiples cepas y variantes de coronavirus (por ejemplo, las variantes del SARS-CoV-2) con una

vacuna mosaico individual debido a que la aceptación social de una vacuna única probablemente sería mayor que para las vacunas múltiples, especialmente durante una pandemia, tal como la actual pandemia por COVID-19. Por lo tanto, la divulgación provee una vacuna contra los coronavirus humanos ampliamente protectora o universal basada en una o más proteínas S mosaico (sintéticas) de coronavirus (MoCoV) o fragmentos antigénicos de las mismas.

[12] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con una construcción de ácido nucleico (por ejemplo, un polinucleótido aislado o una molécula de ácido nucleico recombinante) que comprende una o más secuencias de ácido nucleico que codifican para una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas descritas o ejemplificadas en la presente, que son inmunogénicas para los antígenos derivados de dos o más cepas distintas de coronavirus (por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más cepas distintas de coronavirus).

[13] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína de la espícula (S) mosaico de coronavirus (MoCoV) o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano. En algunos aspectos, los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63

y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[14] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende uno o más promotores. En algunos aspectos, el promotor es un promotor inducible. En algunos aspectos, el promotor es un promotor constitutivo. En algunos aspectos, el uno o más promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma. En algunos aspectos, el primer promotor está conectado en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende una primera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la primera secuencia de ácido nucleico. En algunos aspectos, la

construcción de ácido nucleico comprende un primer promotor conectado en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico y una primera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la primera secuencia de ácido nucleico.

[15] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (secuencia de aminoácidos de M1), SEQ ID NO: 3 (secuencia de aminoácidos de M2), SEQ ID NO: 5 (secuencia de aminoácidos de M3), SEQ ID NO: 9 (secuencia de aminoácidos de M4), SEQ ID NO: 11 (secuencia de aminoácidos de MB), o SEQ ID NO: 13 (secuencia de aminoácidos de M5).

[16] En algunos aspectos, la M5 comprende la sustitución de aminoácidos D510G (M5 + D510G; SEQ ID NO: 15), en donde la posición de la sustitución de aminoácidos es en relación a la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la M5 comprende la sustitución de aminoácidos I529T (M5 + I529T; SEQ ID NO: 16), en donde la sustitución de aminoácidos es en relación a la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, M5 comprende las sustituciones de aminoácido D510G y I529T (M5 + D510G + I529T; SEQ ID NO: 17), en donde las sustituciones de aminoácido son en relación con la SEQ ID NO: 13. Se sabe que las sustituciones de aminoácido D510G y I529T incrementan la resistencia de la entrada dirigida por la proteína S a la neutralización por los anticuerpos monoclonales y el suero de los pacientes de MERS. Véase Klein-Weber, H. y col., *Journal of Virology*, 93(2): e01381-18 (2019). En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos

que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[17] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2 (secuencia de ácido nucleico de M1), SEQ ID NO: 4 (secuencia de ácido nucleico de M2), SEQ ID NO: 6 (secuencia de ácido nucleico de M3), SEQ ID NO: 10 (secuencia de ácido nucleico de M4), SEQ ID NO: 12 (secuencia de ácido nucleico de MB), SEQ ID NO: 14 (secuencia de ácido nucleico de M5), o un

complemento de las mismas. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14 o un complemento de las mismas.

[18] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano. En algunos aspectos, la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano. En algunos aspectos, los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago. En

algunos aspectos, los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[19] En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma. En algunos aspectos, el primer promotor está conectado en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico, y el segundo promotor está conectado en forma operativa a la segunda secuencia de ácido nucleico. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende una primera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la primera secuencia de ácido nucleico y una segunda secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la segunda secuencia de ácido nucleico. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende un primer promotor conectado en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico, un segundo promotor conectado en forma operativa a la segunda secuencia de ácido nucleico, una primera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la primera secuencia de ácido nucleico, y una segunda secuencia

de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la segunda secuencia de ácido nucleico.

[20] En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia

con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14 o un complemento de las mismas. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas.

[21] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido,

siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[22] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[23] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[24] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de

ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[25] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%

de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[26] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO:

4, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[27] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección

contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de

la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[28] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO:

10. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[29] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas

de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[30] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[31] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por

lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico

de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

[32] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y la segunda secuencia de ácido nucleico

tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12.

[33] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor y una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14, y en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10,

SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer promotor y el segundo promotor se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[34] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor y una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y en donde el primer promotor y el segundo promotor se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el segundo promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[35] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica

para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano. En algunos aspectos, la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano. En algunos aspectos, la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[36] En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y un tercer promotor con capacidad para

controlar la expresión de la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma. En algunos aspectos, el primer promotor está conectado en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico, el segundo promotor está conectado en forma operativa a la segunda secuencia de ácido nucleico, y el tercer promotor está conectado en forma operativa a la tercera secuencia de ácido nucleico. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende una primera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la primera secuencia de ácido nucleico, una segunda secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la segunda secuencia de ácido nucleico, y una tercera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la tercera secuencia de ácido nucleico. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende un primer promotor conectado en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico, un segundo promotor conectado en forma operativa a la segunda secuencia de ácido nucleico, un tercer promotor conectado en forma operativa a la tercera secuencia de ácido nucleico, una primera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la primera secuencia de ácido nucleico, una segunda secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la segunda secuencia de ácido nucleico, y una tercera secuencia de terminación de la transcripción conectada en forma operativa con la tercera secuencia de ácido nucleico.

[37] En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la

SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas.

[38] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[39] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más

especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[40] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, con una o más inserciones, sustituciones y/o

eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos

aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[41] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de

coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

[42] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

[43] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[44] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo

menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[45] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de

ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[46] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de

ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

[47] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia

con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

[48] En algunos aspectos, el fragmento antigénico de la primera proteína MoCoV S, la segunda proteína MoCoV S y/o la tercera proteína MoCoV S comprenden por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 25, por lo menos 30, por lo menos 35, por lo menos 40, por lo menos 45, por lo menos 50, por lo menos 60, por lo menos 70, por lo menos 80, por lo menos 90, por lo menos 100, por lo menos 150, por lo menos 200, por lo menos 250, por lo menos 300, por lo menos 350, por lo menos 400, por lo menos 450, por lo menos 500, por lo menos 750, por lo menos 1.000, o por lo menos 1.250 aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[49] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la

SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido

nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el primero, el segundo y el tercero de los promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[50] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en

donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína

MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S, un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S, y un tercer promotor con capacidad para controlar la expresión de la tercera proteína MoCoV S. En algunos aspectos, el primero, el segundo y el tercero de los promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID

NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[51] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un polinucleótido de ADN. En algunos aspectos, el polinucleótido de ADN es un polinucleótido de ADN de hebra simple (ADNhs). En algunos aspectos, el polinucleótido de ADN es un polinucleótido de ADN de hebra doble. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un polinucleótido de ARN. En algunos aspectos, el polinucleótido de ARN es un polinucleótido de ARN de hebra simple (ARNhs). En algunos aspectos, el polinucleótido de ARN es un ARN de hebra doble. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un polinucleótido de ADN y ARN de hebra doble. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un ARNm. En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5'. En algunos aspectos, el ARNm comprende una 5'-UTR. En algunos aspectos, el ARNm comprende una 3'-UTR. En algunos aspectos, el ARNm comprende una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5' y una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5', una 5'-UTR, y una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5', una 3'-UTR, y una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5', una 5'-UTR, una 3'-UTR, y una poli(A).

[52] Ciertos aspectos de la divulgación se relacionan con una célula huésped que comprende una construcción de ácido nucleico descrita o ejemplificada en la presente. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped procariota. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped eucariota. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de

mamífero. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de humano. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de levadura. En algunos aspectos, la célula huésped de levadura es una célula huésped de la levadura *Pichia pastoris* (*P. pastoris*). En algunos aspectos, la célula huésped de levadura es una célula huésped de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* o una célula huésped de la levadura *Schizosaccharomyces pombe*.

[53] Ciertos aspectos de la divulgación se relacionan con una composición (por ejemplo, un vector para vacunas contra el coronavirus, una composición farmacéutica, o una célula huésped) que comprende una construcción de ácido nucleico descrita o ejemplificada en la presente. Los antígenos de las proteínas MoCoV S de la presente divulgación se generaron *in silico* a partir de una compilación de 552 secuencias de proteínas que abarcaban diversas cepas de coronavirus (HCoV-OC43, Beta-coronavirus de murciélago (por ejemplo, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279), SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV (por ejemplo, MERS-CoV-SA-N1, MERS-CoV England-N1), HCoV-NL63, y HCoV-229E). Por lo tanto, los antígenos de proteína MoCoV S de la presente divulgación proveen una amplia protección contra diferentes cepas de coronavirus y coronavirus emergentes y se pueden emplear como una vacuna que se administra como una proteína aislada, una construcción de ácido nucleico (por ejemplo, un ácido nucleico aislado o una molécula de ácido nucleico recombinante), o a través de un vehículo de administración o vector, incluyendo un vector viral o partícula similar a virus. En algunos aspectos, el vehículo de administración o vector es un plásmido de ADN, un vector viral, un vector bacteriano, un cósmido, o un cromosoma artificial. En

algunos aspectos, el vector viral es un vector viral heterólogo, por ejemplo, un vector basado en poxvirus (por ejemplo, un virus vacuna tal como MVA), un vector adenoviral, un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector retroviral, un vector lentiviral, un vector de baculovirus, un vector de herpesvirus (por ejemplo, un vector de citomegalovirus (CMV)), un vector de virus de simio 40 (SV40), un vector de papilomavirus, un vector de alfavirus, un vector de virus del tumor mamario de ratón, un vector del virus de la leucemia murina de Moloney, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector viral con replicación defectuosa. En algunos aspectos, el vector viral es una partícula similar a virus. La presente divulgación por lo tanto se relaciona con nuevas construcciones de vacunas contra el coronavirus, y métodos para usar dichas construcciones.

[54] En un aspecto, para generar una secuencia mosaico, se emplea un algoritmo genético para generar, seleccionar y recombinar *in silico* potenciales epitopes para células T y/o epitopes para células B, en secuencias de proteínas "mosaico" que son antigénicas y pueden proveer una mayor cobertura de las variantes virales globales en comparación con cualquier proteína de tipo salvaje individual. Los epitopes para células T en general tienen entre aproximadamente 8 y aproximadamente 15 residuos de aminoácido de longitud, y los epitopes para células B en general tienen entre aproximadamente 12 hasta aproximadamente 35 residuos de aminoácido de longitud. La combinación de epitopes en una secuencia de proteína S mosaico de CoV de longitud completa se puede emplear en vectores de ácido nucleico para su administración o para la expresión de proteínas, o también se puede emplear un fragmento de la secuencia que sea inmunogénico o antigénico. Una "parte inmunogénica," "fragmento

inmunogénico,” “parte antigénica,” o “fragmento antigénico” de una secuencia de longitud completa puede tener entre 8 aminoácidos de longitud y hasta uno o más residuos menos que un polipéptido de longitud completa, por ejemplo, una proteína S de longitud completa. En algunos aspectos, una parte inmunogénica, fragmento inmunogénico, parte antigénica, o fragmento antigénico de un polipéptido es un polipéptido que tiene aproximadamente 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de la longitud de un correspondiente polipéptido de longitud completa, tal como una proteína S de longitud completa. En algunos aspectos, una parte inmunogénica, fragmento inmunogénico, parte antigénica, o fragmento antigénico de un polipéptido es un polipéptido que induce una respuesta inmunogénica que es por lo menos 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o más de la respuesta inmunogénica del correspondiente polipéptido de longitud completa. Como se describe en la presente, las secuencias mosaicos pueden incluir residuos característicos en una o más posiciones, y en algunos aspectos, las partes inmunogénicas, fragmentos inmunogénicos, partes antigénicas, o fragmentos antigénicos de las secuencias mosaicos también tienen dicho o dichos residuos característicos.

[55] Por lo tanto, la divulgación provee una composición (por ejemplo, un vector para vacunas contra el coronavirus, composición farmacéutica, o una célula huésped) que comprende un polinucleótido (por ejemplo, una molécula de ácido nucleico recombinante) que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica para uno o más antígenos de proteína S mosaico como se describe en la presente. En algunos aspectos, la composición (por ejemplo, el vector para vacunas contra el coronavirus, la composición farmacéutica, o la célula huésped)

comprende por lo menos un casete de expresión que tiene un promotor conectado en forma operativa a un marco de lectura abierto heterólogo que comprende una secuencia nucleotídica que codifica para un antígeno de proteína S mosaico descrito en la presente. En algunos aspectos, la composición incluye más de una secuencia nucleotídica, en donde cada una codifica para un antígeno diferente de proteína S, en donde por lo menos uno de los cuales es un antígeno de proteína S mosaico. Por ejemplo, la composición puede incluir más de un poxvirus recombinante vivo, por ejemplo, diferentes aislados que tienen diferentes antígenos o un virus que codifica para más de un antígeno de proteína S. Una vez que un vector viral infecta las células de un animal huésped, el o los antígenos se expresan en una cantidad eficaz para inducir una respuesta inmunológica. En un aspecto, un virus recombinante vivo se puede obtener a partir de un cultivo de células de mamífero aisladas transfectadas o transformadas con un genoma viral recombinante que comprende un por lo menos un casete de expresión. Se puede emplear cualquier célula, por ejemplo, cualquier célula de mamífero, tal como una célula de humano, canino, bovino, equino, felino, porcino, ovino, de visón, o de primate no humano, incluyendo células mutantes, que soporte la replicación eficaz del virus para aislar y/o propagar los virus. En otra forma de realización, las células huéspedes son líneas celulares o cepas celulares de mamífero de propagación continua. Los vectores virales útiles para la presente divulgación incluyen a título enunciativo no taxativo un poxvirus recombinante (por ejemplo, un virus vacuna tal como MVA), un adenovirus recombinante, un virus adenoasociado (AAV) recombinante, un retrovirus recombinante, un lentivirus recombinante, un baculovirus recombinante, un herpesvirus recombinante (por ejemplo, un citomegalovirus

recombinante (CMV)), un virus de simio 40 (SV40) recombinante, un papilomavirus recombinante, un alfavirus recombinante, un virus de tumor mamario de ratón (MMTV) recombinante, un virus de la leucemia murina de Moloney recombinante, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector viral con replicación defectuosa. En algunos aspectos, el vector viral es una partícula similar a virus. Los vectores no virales útiles para la presente divulgación incluyen a título enunciativo no taxativo plásmidos de ADN, vectores bacterianos, cósmidos, y cromosomas artificiales. Los vectores virales y no virales pueden estar presentes en liposomas, por ejemplo, liposomas neutros o catiónicos, tales como los liposomas DOSPA/DOPE, DOGS/DOPE o DMRIE/DOPE, y/o asociados con otras moléculas tales como los complejos de ADN-anticuerpos anti-ADN-lípido catiónico (DOTMA/DOPE).

[56] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende una construcción de ácido nucleico descrita o ejemplificada en la presente y uno o más vehículos que hacen adecuada a la composición para el uso farmacéutico.

[57] En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped procariota. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped eucariota. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de mamífero. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de humano. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de levadura. En algunos aspectos, la célula huésped de levadura es una célula huésped de la levadura *P. pastoris*. En algunos aspectos, la célula huésped de levadura es una célula huésped de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* o una célula huésped de la levadura *Schizosaccharomyces pombe*. En algunos aspectos, la célula

huésped es una línea celular (por ejemplo, una línea celular de mamífero o una línea celular humana).

[58] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus comprende un primer polinucleótido que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los por lo menos dos coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el por lo menos un coronavirus de murciélago se selecciona del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima

de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[59] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[60] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, por lo menos 90%,

por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[61] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los por lo menos dos coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el por lo menos un coronavirus de murciélago se selecciona del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y

cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[62] En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos

aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[63] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o

el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

[64] En algunos aspectos, el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido

comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12.

[65] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epítopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo

menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los por lo menos dos coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el por lo menos un coronavirus de murciélago se selecciona del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[66] En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la

SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[67] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico

comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[68] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[69] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[70] En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por

lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[71] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[72] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[73] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, el segundo polinucleótido comprende la

secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[74] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14.

[75] En algunos aspectos, el fragmento antigénico de la primera proteína MoCoV S, la segunda proteína MoCoV S y/o la tercera proteína MoCoV S comprenden por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 25, por lo menos 30, por lo menos 35, por lo menos 40, por lo menos 45, por lo menos 50, por lo menos 60, por lo menos 70, por lo menos 80, por lo menos 90, por lo menos 100, por lo menos 150, por lo menos 200, por lo menos 250, por lo menos 300, por lo menos 350, por lo menos 400, por lo menos

450, por lo menos 500, por lo menos 750, por lo menos 1.000, o por lo menos 1.250 aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[76] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende uno o más promotores. En algunos aspectos, el promotor es un promotor inducible. En algunos aspectos, el promotor es un promotor constitutivo. En algunos aspectos, el uno o más promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor conectado en forma operativa al primer polinucleótido. En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor conectado en forma operativa al primer polinucleótido y un segundo promotor conectado en forma operativa al segundo polinucleótido. En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor conectado en forma operativa al primer polinucleótido, un segundo promotor conectado en forma operativa al segundo polinucleótido, y un tercer promotor conectado en forma operativa al tercer polinucleótido. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7). En algunos aspectos, el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7). En algunos aspectos, el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8). En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[77] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus es un vector viral, un vector no viral, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector basado en poxvirus (por ejemplo, un vector vacuna o un vector vacuna Ankara modificado (MVA)), un vector adenoviral, un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector retroviral, un vector lentiviral, un vector de baculovirus, un vector de herpesvirus (por ejemplo, un vector de citomegalovirus (CMV)), un vector de virus de simio 40 (SV40), un vector de papilomavirus, un vector de alfavirus, un vector de virus del tumor mamario de ratón, un vector del virus de la leucemia murina de Moloney, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector viral con replicación defectuosa. En algunos aspectos, el vector viral es un vector basado en poxvirus. En algunos aspectos, el vector basado en poxvirus es un vector basado en virus vacuna. En algunos aspectos, el vector basado en virus vacuna es un vector basado en virus vacuna Ankara modificado (MVA). En algunos aspectos, el vector viral es una partícula similar a virus. En algunos aspectos, el vector no viral es un plásmido de ADN, un cósmido, un vector bacteriano, un cromosoma artificial, o cualquier combinación de los mismos.

[78] La divulgación además provee una vacuna contra el coronavirus que comprende una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y uno o más vehículos, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes

para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los por lo menos dos coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el por lo menos un coronavirus de murciélago se selecciona del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de

la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[79] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus además comprende una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y uno o más vehículos, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los por lo menos dos coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el por lo menos un coronavirus de murciélago se selecciona del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células

T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda

proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

[80] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus además comprende una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y uno o más vehículos, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, los por lo menos dos coronavirus de humano se seleccionan del grupo que

consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el por lo menos un coronavirus de murciélago se selecciona del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[81] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:

1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[82] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

[83] En algunos aspectos, el fragmento antigénico de la primera proteína MoCoV S, la segunda proteína MoCoV S y/o la tercera proteína MoCoV S comprenden por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 25, por lo menos 30, por lo menos 35, por lo menos 40, por lo menos 45, por lo menos 50, por lo menos 60, por lo menos 70, por lo menos 80, por lo menos 90, por lo menos 100, por lo menos 150, por lo menos 200, por lo menos 250, por lo menos 300, por lo menos 350, por lo menos 400, por lo menos 450, por lo menos 500, por lo menos 750, por lo menos 1.000, o por lo menos 1.250 aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID

NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[84] En algunos aspectos, el vehículo es un virus. En algunos aspectos, el vehículo es un virus vacuna (por ejemplo, un poxvirus tal como MVA), un adenovirus, un virus adenoasociado (AAV), un alfavirus, un lentivirus, un retrovirus, un baculovirus, un herpesvirus, un papilomavirus, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el vehículo es un poxvirus. En algunos aspectos, el vehículo es un virus vacuna. En algunos aspectos, el vehículo es un virus vacuna Ankara modificado (MVA). En algunos aspectos, el vehículo es una partícula similar a virus.

[85] Las construcciones de ácido nucleico, composiciones, vectores para vacunas contra el coronavirus, vacunas contra el coronavirus, o proteínas mosaico que se describen o ejemplifican en la presente se pueden administrar mediante cualquier ruta que incluye, a título enunciativo no taxativo, la ruta bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas, y la transferencia a la células huéspedes se puede potenciar usando electroporación y/o iontoforesis.

[86] En una forma de realización, una composición de la presente divulgación, tal como un vector para vacunas contra el coronavirus o una vacuna contra el coronavirus, por ejemplo, para administración mucosal o parenteral, que tiene un virus recombinante (por ejemplo, un vector basado en poxvirus, virus vacuna, o

MVA) puede incluir dosis en el rango entre 1×10^4 y 1×10^8 unidades formadoras de placas de lisis (PFU) o TCID₅₀, por ejemplo, entre 1×10^4 y 1×10^8 PFU o TCID₅₀, la cual se puede administrar como una dosis individual o en dos o más dosis, o cada dosis puede incluir entre 1×10^4 y 1×10^8 PFU o TCID₅₀, por ejemplo, entre 1×10^4 y 1×10^8 PFU o TCID₅₀, de virus recombinante, tal como poxvirus. Por ejemplo, cada dosis puede tener el mismo número de PFU o TCID₅₀, o la o las dosis de refuerzo pueden tener mayores o menores cantidades en relación con la dosis (de sensibilización) inicial. La dosis de sensibilización y/o la o las dosis de refuerzo pueden incluir un adyuvante. Además, el vector que se usa para sensibilizar y reforzar puede ser diferente. Por ejemplo, se puede usar un poxvirus (por ejemplo, virus vacuna o MVA) que expresa el antígeno mosaico para una dosis de sensibilización, mientras que se puede usar otro vector viral, vector de ADN, vector de ARN, o proteína para la dosis secundaria, o viceversa.

[87] En una forma de realización, una composición de la presente divulgación (por ejemplo, una construcción de ácido nucleico, un vector para vacunas contra el coronavirus, una vacuna contra el coronavirus, o una composición farmacéutica) codifica o comprende uno o más antígenos de proteína MoCoV S, que pueden inducir una respuesta humoral, una respuesta celular, o ambas, y por lo tanto probablemente provee una protección cruzada. En una forma de realización, la vacuna confiere entre 50 y 100% de protección contra un enfrentamiento heterólogo (protección cruzada). En una forma de realización, la administración de una composición de la presente divulgación a los mamíferos provee una supervivencia aumentada, por ejemplo, después de la exposición a un coronavirus, incluyendo tasas de supervivencia de por lo menos 35% o más, por ejemplo, tasas de supervivencia de 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 99%, o más, en relación con las tasas de supervivencia en ausencia de la administración de esa composición o cualquier otro agente profiláctico o terapéutico. Las composiciones que se describen o ejemplifican en la presente son útiles en forma profiláctica o terapéutica, por ejemplo, contra dos o más cepas de coronavirus.

[88] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un kit que comprende una construcción de ácido nucleico, una composición farmacéutica, un vector para vacunas contra el coronavirus, o una vacuna contra el coronavirus como se describe o ejemplifica en la presente. En algunos aspectos, el kit además comprende un vial de vidrio. En algunos aspectos, el kit además comprende instrucciones para usar la construcción del ácido nucleico, la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus en un método para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus. En algunos aspectos, el kit además comprende instrucciones para usar la construcción del ácido nucleico, la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus en un método para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite.

[89] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un método para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus, en donde el método comprende administrar una o más dosis de una composición farmacéutica, un vector para vacunas contra el coronavirus, o una vacuna contra el coronavirus como se describe o ejemplifica en la presente, al sujeto.

[90] En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra el uno o más antígenos de coronavirus. En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra los antígenos de coronavirus de por lo menos dos cepas de coronavirus diferentes. En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra los antígenos de coronavirus de por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, o por lo menos once cepas de coronavirus diferentes. En algunos aspectos, las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus de un coronavirus surgido recientemente.

[91] En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus

son eficaces para inducir una respuesta inmunológica adaptativa en el sujeto contra por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra el por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta humoral de anticuerpos contra el por lo menos un antígeno de coronavirus.

[92] En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus se administran al sujeto mediante una ruta de administración bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas.

[93] En algunos aspectos, el sujeto es un mamífero. En algunos aspectos, el sujeto es un humano.

[94] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un método para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar una o más dosis de una composición farmacéutica, un vector para vacunas contra el coronavirus, o una vacuna contra el coronavirus como se describe o ejemplifica en la presente, al sujeto.

[95] En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previene, reduce la incidencia, atenúa o trata la infección con una cepa de

coronavirus que se selecciona del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previene, reduce la incidencia, atenúa o trata la infección con un coronavirus surgido recientemente. En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previene, reduce la incidencia, atenúa o trata la infección con por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco cepas diferentes de coronavirus. En algunos aspectos, las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previene, reduce la incidencia, atenúa o trata la infección con un coronavirus surgido recientemente.

[96] En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica adaptativa en el sujeto contra por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra el por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta humoral de anticuerpos contra el por lo menos un antígeno de coronavirus.

[97] En algunos aspectos, la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus

se administran al sujeto mediante una ruta de administración bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas.

[98] En algunos aspectos, el sujeto es un mamífero. En algunos aspectos, el sujeto es un humano.

[99] En algunos aspectos, en la presente se provee una composición que comprende una nanopartícula lipídica y un ARN mensajero (ARNm) que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que comprende una primera secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la primera secuencia nucleotídica codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13.

[100] En algunos aspectos, la primera secuencia nucleotídica del párrafo 99 comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[101] En algunos aspectos, el ORF del párrafo 99 además comprende una segunda secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4,

SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la segunda secuencia nucleotídica codifica para un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda secuencia polinucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[102] En algunos aspectos, el ORF del párrafo 99 además comprende una tercera secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la tercera secuencia nucleotídica codifica para un tercer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera secuencia polinucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[103] En algunos aspectos, la primera secuencia nucleotídica del párrafo 99 comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 12 y codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

[104] En algunos aspectos, la primera secuencia nucleotídica del párrafo 99 comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 12 y codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

NO: 11; en donde la segunda secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 4 y codifica para un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y en donde la tercera secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 6 y codifica para un tercer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

[105] En algunos aspectos, la nanopartícula lipídica del párrafo 99 comprende un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico, un esteroide, un lípido catiónico ionizable, o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el ARNm comprende una región no traducida (UTR) en el extremo 5' y una UTR 3'. En algunos aspectos, el ARNm comprende una modificación química.

4. DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

[106] En la Figura 1 (FIG. 1) se provee un árbol filogenético de los coronavirus (CoV). El árbol muestra los CoV divididos en tres grupos filogenéticos distintos, definidos como α -CoV, β -CoV y γ -CoV. Para el diseño de las proteínas de la espícula (S) mosaico de CoV (MoCoV) que se describen o ejemplifican en la presente, se usaron secuencias de cepas de coronavirus humanos (HCoV) (cajas con línea continua), cepas de coronavirus de murciélago (BtCoV) (cajas con línea discontinua), y secuencias de COVID-19.

[107] En las Figuras 2A-2B (FIGS. 2A-2B) se provee un ejemplo de estrategia con vacuna mosaico contra el coronavirus.

[108] En las Figuras 3A-3G (FIGS. 3A-3G) se proveen esquemas de cinco ejemplos de vectores VMA recombinantes capaces de expresar una o más proteínas MoCoV S. El primer ejemplo de vector MVA recombinante (MVA-

MoCoV-M2-M3) contiene un casete de expresión MoCoV-M2-M3 insertado en el locus de hemaglutinina (HA) del MVA (FIG. 3A). El segundo ejemplo de vector MVA recombinante (MVA-MoCoV-MB) contiene un casete de expresión MoCoV-MB insertado en el locus de timidina quinasa (TK) del MVA (FIG. 3B). El tercer ejemplo de vector MVA recombinante (MVA-MoCoV-MB-M2-M3) contiene tanto el casete de expresión MoCoV-MB insertado en el locus TK de MVA como el casete de expresión MoCoV-M2-M3 insertado en el locus HA del MVA (FIG. 3C). El cuarto ejemplo de vector MVA recombinante (MVA-MoCoV-M4) contiene un casete de expresión MoCoV-M4 insertado en el locus TK del MVA (FIG. 3D). El quinto ejemplo de vector MVA recombinante (MVA-MoCoV-M4-M2-M3) contiene tanto el casete de expresión MoCoV-M4 insertado en el locus TK del MVA como el casete de expresión MoCoV-M2-M3 insertado en el locus HA del MVA (FIG. 3E). Los casetes de expresión insertados en el locus TK tienen la capacidad de expresar la proteína MoCoV S MB o M4 a partir de un promotor E/L de S y además codifican para la GFP (proteína fluorescente verde) como marcador de detección y la GPT (xantina guanina fosforribosil transferasa) como marcador de selección (FIGS. 3B, 3C, 3D, y 3E). El casete de expresión insertado en el locus HA es capaz de expresar la proteína MoCoV S de M2 a partir de un promotor E/L de S y la proteína MoCoV S de M3 a partir de un promotor de LEO y además codifica para un gen mCherry (proteína fluorescente) como marcador de detección (FIGS. 3A, 3C, y 3E).

[109] En la Figura 4 (FIG. 4) se muestra la expresión de la proteína MoCoV S a partir del vector MVA-MoCoV-MB-M2-M3 recombinante por análisis por transferencia Western usando suero de humanos convalecientes (anticuerpo primario) y un anticuerpo de cabra anti-humano conjugado con HRP (anticuerpo

secundario). Se usó 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) para visualizar la proteína S mosaico en las membranas. La Calle 1 representa la proteína cosechada a partir de las células DF-1 infectadas con el MVA control negativo usando solución amortiguadora de Laemmli. La Calle 2 representa el marcador de tamaño comercial en KB. La Calle 3 representa la proteína cosechada a partir de las células DF-1 infectadas con el vector MVA-MoCoV-MB recombinante usando solución amortiguadora de Laemmli. La Calle 4 representa la proteína cosechada a partir de las células DF-1 infectadas con el vector MVA-MoCoV-MB-M2-M3 recombinante usando solución amortiguadora de Laemmli. La Calle 5 representa la proteína de la espícula (S) de SARS-CoV-2 comercial. “**” indica las bandas de proteína que corresponden a la proteína de MB. “***” indica las bandas de proteína que corresponden a la proteína M2 o M3.

[110] En las Figuras 5A-5C (FIGS. 5A-5C) se proveen las tablas de uso de codones para los organismos ejemplificativos. La frecuencia con que se usa cada codón se expresa como una fracción decimal.

[111] En las Figuras 6A-6E (FIGS. 6A-6E) se muestra la eficacia de las vacunas de MoCoV-MB y MoCoV-MB-M2-M3 contra el enfrentamiento con el aislado de SARS-CoV-2 Washington en un modelo de ratón K18-hACE2.

[112] En la Figura 6A (FIG. 6A) se provee un ejemplo de curso temporal para analizar la eficacia de las vacunas que se describen en la presente a lo largo de un periodo de 10 semanas en una cohorte de 10 ratones. Alrededor de tres semanas después de la primera dosis de la vacuna (5×10^7 PFU), se puede administrar una segunda dosis opcional de la vacuna. Se miden los títulos de anticuerpo a las tres semanas después de la primera dosis y a las cinco semanas después de la primera dosis. Alrededor de cinco semanas después de la primera

dosis de la vacuna, se enfrenta a los ratones por vía intranasal con SARS-CoV-2. Cinco días después del enfrentamiento, se sacrifica la mitad de la cohorte y se analiza la carga viral en tejido pulmonar por PCR cuantitativa en tiempo real. 10 días después del enfrentamiento, se sacrifica la otra mitad de la cohorte y se analiza la carga viral en tejido pulmonar por PCR cuantitativa en tiempo real.

[113] En la Figura 6B (FIG. 6B) se muestra la media de la variación de peso diario (%) que cubre un periodo de diez días en los ratones K18-hACE2 después de un enfrentamiento intranasal con SARS-CoV-2 de acuerdo con el curso temporal de la FIG. 6A. Los ratones K18-hACE2 recibieron la vacuna de MVA-MoCoV-MB (línea con marcadores de círculos vacíos para la dosis individual y línea con marcadores de diamante para los animales que recibieron una segunda dosis) o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (línea con marcadores triangulares para una dosis individual y línea con marcadores de círculos rellenos para los animales que recibieron una segunda dosis). La línea con marcadores cuadrados representa los ratones K18-hACE2 que recibieron PBS.

[114] En la Figura 6C (FIG. 6C) se muestra la probabilidad de supervivencia de los ratones K18-hACE-2 vacunados durante 10 días después del enfrentamiento con 1×10^5 PFU del SARS-CoV-2 USA-WA1/2020.

[115] En la Figura 6D (FIG. 6D) se muestran la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones K18-hACE2 antes de la segunda dosis opcional (21 días después de la vacuna) que actúa como un refuerzo de acuerdo con la medida por pruebas de neutralización por reducción de placas de lisis (PRNT). Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[116] En la Figura 6E (FIG. 6E) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones K18-hACE2 antes del enfrentamiento (35 días después de la vacuna) con el aislado de SARS-CoV-2 Washington de acuerdo con la medida por PRNT. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[117] En las Figuras 7A-7C (FIGS. 7A-7C) se muestra la eficacia de las vacunas de MoCoV-MB y MoCoV-MB-M2-M3 contra el enfrentamiento con la variante sudafricana del SARS-CoV-2 en un modelo de ratón K18-hACE2.

[118] En la Figura 7A (FIG. 7A) se muestra la media de la variación (%) del peso diario cubriendo un periodo de cinco días para los ratones C57BL6J vacunados que recibieron los candidatos de vacuna MVA-MoCoV-MB (una dosis – línea con marcadores de círculos vacíos), refuerzo con MVA-MoCoV-MB (2 dosis – línea con marcadores de círculos rellenos), MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (1 Dosis – línea con marcadores triangulares rellenos), refuerzo con MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (2 dosis – línea con marcadores triangulares vacíos), Proteína de la Espícula-GLA (2 dosis – línea con marcadores cuadrados) y solución amortiguadora (PBS – línea con marcadores de diamante). Los ratones se monitorearon durante cuatro días después del enfrentamiento con 6×10^4 PFU de SARS-CoV-2 hCoV-19/Sudáfrica/KRISP-K005325/2020.

[119] En la Figura 7B (FIG. 7B) se muestra la probabilidad de supervivencia de los ratones C57BL6J vacunados durante seis días después del enfrentamiento con 6×10^4 PFU de SARS-CoV-2 hCoV-19/Sudáfrica/KRISP-K005325/2020.

[120] En la Figura 7C (FIG. 7C) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones C57/BL6 antes de la segunda dosis opcional (21 días después de la vacunación) que actúa como refuerzo de acuerdo con la

medida por pruebas de neutralización por reducción de placas de lisis (PRNT). Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[121] En la Figura 7D (FIG. 7D) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones C57/BL6 antes del enfrentamiento (35 días después de la vacunación) con la variante sudafricana del SARS-CoV-2 de acuerdo con la medida por PRNT. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[122] En la Figura 8A (FIG. 8A) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones C57/BL6 antes del enfrentamiento (35 días después de la vacunación) con la variante Delta del SARS-CoV-2 de acuerdo con la medida por PRNT. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[123] En la Figura 8B (FIG. 8B) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones K18-hACE2 antes del enfrentamiento (35 días después de la vacunación) con la variante Delta del SARS-CoV-2 de acuerdo con la medida por PRNT. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[124] En la Figura 9A (FIG. 9A) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones C57/BL6 antes del enfrentamiento (35 días después de la vacunación) con la variante Mu del SARS-CoV-2 de acuerdo con la medida por PRNT. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[125] En la Figura 9B (FIG. 9B) se muestra la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los ratones K18-hACE2 antes del enfrentamiento (35 días

después de la vacunación) con la variante Mu del SARS-CoV-2 de acuerdo con la medida por PRNT. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3.

[126] En la Figura 10A (FIG. 10A) se muestra la carga viral (copias de ARN/g) en los pulmones de los ratones C57/BL6 después del enfrentamiento con el aislado Washington de SARS-CoV-2. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3. La carga viral se midió por PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). Los resultados se presentan como la media geométrica e Intervalo de Confianza de 95%. Los grupos se compararon usando la prueba de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones múltiples, se usó la prueba de Dunns. La línea en cuadrícula representa el Límite de Detección de la qRT-PCR.

[127] En la Figura 10B (FIG. 10B) se muestra la carga viral (copias de ARN/g) en los pulmones de los ratones K18-hACE2 después del enfrentamiento con el aislado Washington de SARS-CoV-2. Se vacunaron los ratones con la vacuna de MVA-MoCoV-MB o la vacuna de MVA-MoCoV-MB-M2-M3. La carga viral se midió por qRT-PCR. Los resultados se presentan como la media geométrica e Intervalo de Confianza de 95%. Los grupos se compararon usando la prueba de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones múltiples, se usó la prueba de Dunns. La línea en cuadrícula representa el Límite de Detección de la qRT-PCR.

[128] En la Figura 11A (FIG. 11A) se muestran los títulos de SARS-CoV-2 infeccioso en los pulmones de los ratones C57/BL6J vacunados de acuerdo con la medida por ensayo de formación de focos de lisis.

[129] En la Figura 11B (FIG. 11B) se muestran los títulos de SARS-CoV-2 infeccioso en los pulmones de los ratones K18-hACE2 vacunados de acuerdo con la medida por ensayo de formación de focos de lisis.

[130] En la Figura 12A (FIG. 12A) se provee un ejemplo de curso temporal para el análisis de la eficacia de las vacunas que se describen en la presente a lo largo de un periodo de 5 semanas en una cohorte de 5 primates no humanos. Aproximadamente tres semanas después de la primera dosis de la vacuna, se puede administrar una segunda dosis opcional de la vacuna.

[131] En la Figura 12B (FIG. 12B) se muestran los títulos de anticuerpos en primates no humanos tres o cinco semanas después de la primera dosis.

[132] En la Figura 13 (FIG. 13) se muestra una transferencia Western de la construcción recombinante MVA-MoCoV-M4 en las calles 2 a 5. La Calle 1 es un estándar de proteínas. Las calles 6-7 son el MVA parental. La Calle 8 muestra un control positivo con la proteína de la espícula recombinante.

[133] En la Figura 14 (FIG. 14) se muestra el cambio de peso corporal a lo largo de un periodo de tiempo después de la vacunación en animales que recibieron MVA-MoCoV-M4 (administración intranasal, intramuscular u oral), MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (administración intranasal, intramuscular u oral), o PBS (administración intramuscular).

[134] En la Figura 15 (FIG. 15) se muestra la supervivencia global a lo largo de un periodo de tiempo después de enfrentamiento letal para los animales que recibieron MVA-MoCoV-M4 (administración intranasal, intramuscular u oral), MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (administración intranasal, intramuscular u oral), o PBS (administración intramuscular).

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

5.1 Síntesis

[135] Los virus que tienen codificado su genoma por ARN, tales como los coronavirus, tienden a mutar fácilmente a medida que se dispersan a lo largo de la población huésped. Este hecho puede tener un impacto significativo en la eficacia de cualquier candidato de vacuna contra el SARS-CoV-2 que se encuentre actualmente en desarrollo ya que estos se diseñaron con secuencias obtenidas de virus aislados al inicio de la pandemia por COVID-19. Incluso después de que la pandemia por COVID-19 se encuentre bajo control, existe una posibilidad alta de que vuelvan a surgir variantes de SARS-CoV-2 que provoquen olas epidémicas periódicas. Para superar el problema de las variantes reemergentes de variantes de SARS-CoV-2 y el futuro surgimiento de nuevas cepas de coronavirus, se requiere una vacuna contra el coronavirus única de amplia protección o universal.

[136] En un esfuerzo por desarrollar vacunas que maximicen la representación de rasgos antigénicos presentes en diversas poblaciones virales, se han propuesto una serie de estrategias. Las estrategias han incluido concatenar epitopes para células T comúnmente reconocidos (Palker y col., *J Immunol.* 142(10):3612-3619 (1989)), creando cadenas de pseudoproteínas de epitopes para células T (De Groot y col., *Vacuna* 23(17-18):2136-2148 (2005)), y generando conjuntos de péptidos solapantes consenso de proteínas (Thomson y col., *Vacuna* 23(38):4647-4657 (2005)). También se han propuesto estrategias evolutivas tales como el uso de secuencias consenso (Gao y col., *J Virol.* 79(2):1154-1163 (2005); Gaschen y col., *Science* 296(5577):2354-2360 (2002)), y la de ancestro común más reciente (MRCA) de poblaciones virales, con la

suposición de que estas estrategias capturan la diversidad viral (Gaschen y col., 2002). Desafortunadamente, los estudios experimentales en modelos animales con el uso de estas estrategias han documentado respuestas inmunológicas humorales y celulares insignificantes (Doria-Rose y col., *J Virol.* 79(17):11214-11224 (2005); Gao y col., 2005)).

[137] Los alineamientos de secuencias se basan en la obtención de una secuencia "consenso", en donde se incorporan varias secuencias genéticas en una secuencia única. De esta manera, una secuencia consenso puede minimizar la distancia genética entre las cepas para vacunas y los virus, y por lo tanto puede ejercer respuestas inmunológicas con mayor reactividad cruzada en comparación con un inmunógeno derivado de cualquier coronavirus individual. La estrategia de secuencia consenso es limitada ya que la secuencia consenso depende de las secuencias ingresadas, las que habitualmente son bases de datos con fuerte sesgo (por ejemplo, sesgos de recolección temporal y espacial) en base a cómo se informan las secuencias a una base de datos, tal como el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). Las secuencias que más se informan al NCBI no son necesariamente representativas de las cepas circulantes. En consecuencia, la secuencia consenso sintética no representa necesariamente la diversidad circulante en la actualidad. Además, debido a que una secuencia consenso es 100% sintética, podría no ser "correcta" funcional o conformacionalmente.

[138] Por el contrario, la presente divulgación emplea una estrategia de antígeno mosaico para generar secuencias de proteínas de la espícula mosaico usando un mecanismo de puntuación de objetivos que optimiza la cobertura máxima de epítopes para células T de una diversidad amplia de coronavirus de

tipo salvaje. Se ha aplicado una estrategia de antígeno mosaico en el desarrollo de vacunas contra el virus de influenza, VIH y virus del dengue. Denis, J., y col., *Vacuna* 26(27-28):3395-3403 (2008); Hou, J., y col., *Front Immunol.* 10:1429 (2019); Florek, N.W., y col., *PLoS One* 12(8):e0181738 (2017); Kamlangdee, A., y col., *J Virol.* 88(22):13300-13309 (2014); Kamlangdee, A., y col., *J Virol.* 90(15):6771-6783 (2016). Esta se basa en algoritmos *in silico* que generan secuencias que incluyen la máxima diversidad de epitopes para células T potenciales de las secuencias naturales; por lo tanto, los mosaicos se parecen a las proteínas naturales pero excluyen los epitopes de baja frecuencia que son irrelevantes para las cepas circulantes. Debido a la alta diversidad genética presente en las cepas de coronavirus, ha sido difícil obtener vacunas polivalentes contra el coronavirus. En este sentido, la estrategia de vacuna mosaico es una herramienta potente para competir contra la diversidad de los coronavirus ya que se diseña para cubrir los diversos epitopes en una población diana y para inducir una respuesta inmunológica más amplia.

[139] De esta manera la presente divulgación provee vacunas contra el coronavirus ampliamente protectoras o universales que comprenden o expresan proteínas S mosaico de coronavirus o fragmentos antigénicos de las mismas que fueron desarrolladas *in silico* a partir de más de cinco mil secuencias publicadas de coronavirus de humano y murciélago usando una estrategia de antígeno mosaico. Las vacunas contra el coronavirus descritas en la presente tienen como intención no solo proteger contra las cepas de coronavirus actualmente circulantes sino también contra las cepas de coronavirus nuevas emergentes, tales como las nuevas cepas de SARS-CoV-2 que surgirán de la actual pandemia por COVID-19.

[140] En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas de la presente divulgación están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas de la presente divulgación están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos un (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago. En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas de la presente divulgación están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas de la presente divulgación están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas de la presente divulgación comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o cualquier

combinación de las mismas. En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas de la presente divulgación comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o cualquier combinación de las mismas.

[141] Ciertos aspectos de la presente divulgación están relacionados con una construcción de ácido nucleico (por ejemplo, un polinucleótido aislado o una molécula de ácido nucleico recombinante) que comprende una o más secuencias de ácido nucleico que codifican para una proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente. En algunos aspectos, la una o más secuencias de ácido nucleico tienen por lo menos 90%, (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, la una o más secuencias de ácido nucleico tienen la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o cualquier combinación de las mismas.

[142] Ciertos aspectos de la divulgación se relacionan con composiciones farmacéuticas, células huéspedes y vectores para vacunas contra el coronavirus que comprenden una construcción de ácido nucleico descrita o ejemplificada en la presente.

[143] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un vector para vacunas contra el coronavirus que comprende uno o más polinucleótidos que codifican para una proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente. En algunos aspectos, la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, el uno o más polinucleótidos comprenden una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, el uno o más polinucleótidos comprenden la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o cualquier combinación de las mismas.

[144] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un vacuna contra el coronavirus que comprende una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas que se describen o ejemplifican en la presente y uno o más vehículos.

[145] Ciertos aspectos de la divulgación se relacionan con kits que comprenden una construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, o vacuna contra el coronavirus descrita o ejemplificada en la presente.

[146] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un método para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus, en donde el método comprende administrar una o más dosis de una composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, o vacuna contra el coronavirus descrita o ejemplificada en la presente al sujeto.

[147] Ciertos aspectos de la divulgación están relacionados con un método para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar una o más dosis de una composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, o vacuna contra el coronavirus descrita o ejemplificada en la presente al sujeto.

5.2 Definiciones

[148] Con el objetivo de que la presente divulgación pueda ser comprendida más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Tal como se usa en esta solicitud, excepto que en la presente se indique lo contrario de forma expresa, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado descrito más adelante. A lo largo de la solicitud se describen definiciones adicionales.

[149] El término "y/o" cuando se usa en la presente se debe tener en cuenta como divulgación específica de cada una de las dos características o componentes que se especifican, con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A y/o B" en la presente tiene como intención incluir "A y B", "A o B", "A" (solo), y "B" (solo). De manera similar, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" tiene como intención abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

[150] Se comprende que siempre que se describan aspectos de la presente con la expresión "que comprende", también se proveen aspectos análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

[151] Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" o "alrededor de", aplicado a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia indicado y que está dentro de un rango de valores que caen dentro del 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o menos en cualquier dirección (mayor que o menor) desde el valor de referencia indicado a menos, que se indique de otra manera o que resulte evidente del contexto (excepto cuando dicho número excediera el 100% de un valor posible). Cuando el término "aproximadamente" o "alrededor de" se aplica en la presente a un valor particular, también se describe en la presente el valor sin el término "aproximadamente" o "alrededor".

[152] Como se describe en la presente, se debe comprender que cualquier rango de concentraciones, rango de porcentajes, rango de proporciones o rango de números enteros incluye al valor de cualquier número entero en el rango

indicado y, cuando resulte apropiado, a las fracciones del mismo (tal como un décimo y un céntimo de un número entero), a menos que se indique de otra manera.

[153] Como se usan en la presente, los términos "ug" y "uM" se usan como sinónimos de "µg" y "µM", respectivamente.

[154] Las unidades, prefijos y símbolos se indican en la forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los rangos numéricos incluyen los números que definen al rango. Los títulos de la presente no se proveen como limitaciones de los diferentes aspectos de la divulgación, las que se pueden obtener por referencia a la memoria descriptiva en su conjunto. En consecuencia, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen de manera más completa en referencia a la memoria descriptiva en su conjunto.

[155] Como se usa en la presente, el término "coronavirus" o "CoV" se refiere al nombre común de *Coronaviridae*. En los humanos, el CoV provoca infecciones respiratorias, las cuales típicamente son leves pero pueden ser letales en formas raras tales como el SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo)-CoV, el MERS (Síndrome respiratorio del Este Medio)-CoV, y SARS-CoV-2. El CoV tiene una nucleocápside de simetría helicoidal y el tamaño del genoma varía en un rango entre aproximadamente 26 y aproximadamente 32 kilobases. Otros CoV de humano ejemplificativos incluyen a CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1 y CoV HKU20. Los coronavirus de murciélago ejemplificativos incluyen a BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. La envoltura del CoV porta contiene glicoproteínas: proteína de la espícula (S) (de unión a receptor, fusión celular, antígeno principal); proteína de la envoltura (E) (proteína asociada a la envoltura, pequeña); y proteína de la

membrana (M) (de brotación y formación de envoltura). En unos pocos tipos de CoV, existe una cuarta glicoproteína: la proteína hemaglutinina-esterasa (HE). El genoma tiene un protector metilado en el extremo 5' y una poli-A en el extremo 3', y funciona directamente como ARNm. La entrada del CoV a la célula humana se produce a través de endocitosis y fusión de membranas; y la replicación se produce en el citoplasma de la célula. Los CoV se transmiten a través de los aerosoles de las secreciones respiratorias, por ruta fecal-oral y mediante transmisión mecánica. La mayor parte del crecimiento del virus se produce en las células epiteliales. Ocasionalmente, pueden infectarse el hígado, los riñones, el corazón o los ojos, así como también otros tipos de células como los macrófagos.

[156] Como se usa en la presente, el término “SARS-CoV-2” se refiere a la cepa de coronavirus que provoca la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la enfermedad respiratoria responsable de la pandemia por COVID-19. De acuerdo con la taxonomía, el SARS-CoV-2 es un miembro del subgénero *Sarbecovirus* (linaje B de beta-CoV) y es una cepa del SARS-CoV. Se cree que tiene un origen zoonótico y posee similitud genética estrecha con el coronavirus de murciélago, lo que sugiere que surgió de un virus transmitido por los murciélagos. Su secuencia de ARN tiene aproximadamente 30.000 bases de longitud. El SARS-CoV-2 es único entre los betacoronavirus conocidos por su incorporación de un sitio de escisión polibásico, una característica que se sabe que en otros virus aumenta la patogenicidad y la transmisibilidad. Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 tiene cuatro proteínas estructurales, las proteínas S (espícula), E (envoltura), M (membrana), y N (nucleocápside). La proteína N soporta al genoma de ARN, y las proteínas S, E y M crean en conjunto la envoltura viral.

La proteína de la espícula es la proteína responsable de permitir que el virus ataque y se fusione con la membrana de una célula huésped; específicamente, su subunidad S1 cataliza la unión y la subunidad S2 la fusión. Los experimentos de modelado de proteínas sobre la proteína de la espícula del virus han sugerido que el SARS-CoV-2 tiene afinidad suficiente por el receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las células humanas y lo usa como mecanismo de entrada a la célula. Véase Xu, X, y col., *Science China Life Sciences*, 63(3):457-60 (2020). El SARS-CoV-2 también puede usar la basigina para asistir a la entrada a la célula. Véase Wang, K., y col., *bioRxiv*, doi:10.1101/2020.03.14.988345 (2020).

[157] Como se usa en la presente, el término “aislado” se refiere a la preparación y/o aislamiento *in vitro* de una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un polinucleótido, vector o plásmido), péptido o polipéptido (proteína), o virus de la divulgación, de manera que no esté asociado con sustancias *in vivo* o que esté sustancialmente purificado de sustancias *in vitro*. La preparación de un virus aislado en general se logra mediante el *in vitro* y propagación cultivo y en forma sustancialmente libre de otros agentes infecciosos.

[158] Un virus “recombinante” es uno que ha sido manipulado *in vitro*, por ejemplo, usando técnicas de ADN recombinante, para introducir cambios en el genoma viral.

[159] Como se usa en la presente, el término “construcción” se refiere a una molécula de ácido nucleico de cualquier longitud (por ejemplo, ADN de hebra simple o de hebra doble, ARN de hebra simple o de hebra doble, ADN-ARN de hebra doble, polinucleótidos que comprenden uno o más análogos fosfoéster, ARNm, ARNip, ARNi), un plásmido, un vector no viral (por ejemplo, un vector

bacteriano, un vector de levaduras, un cósmido, un cromosoma artificial), un vector viral (por ejemplo, un virus recombinante, tal como un virus MVA recombinante), una partícula similar a virus, una célula o un tejido huésped. Las construcciones de la presente divulgación pueden incluir cualquier número de elementos de transcripción o traducción adecuados, que incluyen, a título enunciativo no taxativo, promotores constitutivos o inducibles, elementos potenciadores de la transcripción, y terminadores de la transcripción.

[160] Los términos "ácidos nucleicos", "moléculas de ácido nucleico", "nucleótidos", "secuencia o secuencias de nucleótidos", y "polinucleótido" se pueden usar como sinónimos y se refieren a la forma polimérica de éster de fosfato de los ribonucleósidos (adenosina, guanosina, uridina o citidina; "moléculas de ARN", que incluyen ARNm) o desoxirribonucleósidos (desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxitimidina, o desoxicitidina; "moléculas de ADN"), o cualquier análogo fosfoéster de los mismos, tales como fosforotioatos y tioésteres, en forma de hebra simple, o una hélice de hebra doble. Las secuencias de ácido nucleico de hebra simple se refieren a ADN de hebra simple (ADNhs) o polinucleótido de ARN de hebra simple (ARNhs). También son posibles las hélices de ADN-ADN, ADN-ARN y ARN-ARN de hebra doble. El término molécula de ácido nucleico, y en particular molécula de ADN o ARN, se refiere solo a la estructura primaria y secundaria de la molécula, y no se limita a ninguna forma terciaria particular. Por lo tanto, este término incluye al ADN de hebra doble que se encuentra, entre otras, en moléculas de ADN lineal o circular (por ejemplo, fragmentos de restricción), plásmidos, ADN superenrollados y cromosomas. En la descripción de la estructura de moléculas de ADN de hebra doble particulares, las secuencias se pueden describir en la

presente de acuerdo con la convención normal de proveer solo la secuencia en la dirección 5' a 3' a lo largo de la hebra no transcripta de ADN (es decir, la hebra que tiene una secuencia homóloga al ARNm). Una "molécula de ADN recombinante" es una molécula de ADN que ha sido sometida a manipulación biológica molecular. El ADN incluye, a título enunciativo no taxativo, ADNc, ADN genómico, ADN plasmídico, ADN sintético, y ADN semisintético. Una "composición de ácido nucleico" o "construcción de ácido nucleico" de la divulgación comprende uno o más ácidos nucleicos como se describe en la presente.

[161] El ARN se puede obtener mediante la transcripción de una secuencia de ADN, por ejemplo, dentro de una célula. En células eucariotas, la transcripción típicamente se lleva a cabo dentro del núcleo o en la mitocondria. *In vivo*, la transcripción del ADN habitualmente genera un ARN pre maduro, que tiene que ser procesado a ARN mensajero (ARNm). El procesamiento del ARN pre maduro, por ejemplo, en organismos eucariotas, comprende una variedad de diferentes modificaciones postranscripcionales tales como corte y empalme, protección del extremo 5', poliadenilación, exportación desde el núcleo o la mitocondria y similares. La suma de estos procesos también se denomina maduración del ARN. El ARNm maduro habitualmente provee la secuencia nucleotídica que puede ser traducida a una secuencia de aminoácidos de un péptido, proteína o antígeno proteico particular. Típicamente un ARNm maduro comprende una protección en el extremo 5', opcionalmente una 5'-UTR, un marco de lectura abierto, opcionalmente una 3'-UTR, y una secuencia de poli(A).

[162] El término "protección en el extremo 5'", como se usa en la presente, se refiere a una entidad, típicamente una entidad de nucleótido modificado, el cual

en general “protege” el extremo 5' de un ARNm maduro. Una protección en el extremo 5' típicamente se puede formar mediante un nucleótido modificado, particularmente mediante un derivado de un nucleótido de guanina. En algunos aspectos, la protección en el extremo 5' se une al extremo 5' terminal mediante una unión 5'-5'-trifosfato. La protección en el extremo 5' puede estar metilada, por ejemplo, m7GpppN, en donde N es el nucleótido 5' terminal del ácido nucleico que porta la protección del extremo 5', típicamente el extremo 5' terminal de un ARN. La protección en el extremo 5' de origen natural es m7GpppN.

[163] Como se usa en la presente, una “secuencia de poli(A)”, también llamada “cola poli(A)” o “cola poli(A) 3'”, típicamente se refiere a una secuencia de nucleótidos de adenina, por ejemplo, de hasta aproximadamente 400 nucleótidos de adenina. Una secuencia de poli(A) puede estar localizada en el extremo 3' terminal de un ARNm. En algunos aspectos, una secuencia de poli(A) también puede estar localizada en un ARNm o cualquier otra molécula de ácido nucleico, tal como, por ejemplo, en un vector, por ejemplo, en un vector que sirve como molde para la generación de un ARN, preferiblemente un ARNm, por ejemplo, mediante la transcripción del vector. En algunos aspectos, una secuencia de poli(A) está presente en la 3'-UTR del ARNm como se define en la presente.

[164] En algunos aspectos, una secuencia 3'-UTR es parte de un ARNm, que se localiza entre la región codificante de la proteína (es decir el marco de lectura abierto) y el extremo 3' terminal de la molécula de ARNm. Si se agrega una secuencia de poli(A) en el extremo 3' terminal ('cola poli(A)') al ARN (por ejemplo mediante poliadenilación), entonces el término 3'-UTR puede referirse a esa parte de la molécula, que se localiza entre la región codificante de la proteína y la secuencia de poli(A) 3' terminal. En algunos aspectos, una 3'-UTR también

puede comprender una secuencia de poli(A) (por ejemplo, una secuencia de poli(A) que no está localizada exactamente en el extremo 3' de la molécula de ARN). Una 3'-UTR del ARNm no se traduce a una secuencia de aminoácidos. La secuencia de la 3'-UTR en general está codificada por el gen, que es transcripta al respectivo ARNm durante el proceso de expresión del gen. La secuencia genómica primero se transcribe a un ARNm pre maduro, el cual comprende intrones opcionales. El ARNm pre maduro luego se procesa a ARNm maduro en un proceso de maduración. Este proceso de maduración comprende los pasos de protección en el extremo 5', corte y empalme del ARNm pre maduro para escindir los intrones opcionales y modificaciones en el extremo 3', tal como la poliadenilación del extremo 3' del ARNm pre maduro y escisión opcional por endo/exonucleasas, etc. En algunos aspectos, una 3'-UTR corresponde a la secuencia de un ARNm maduro que se localiza en dirección 3' desde el codón de terminación de la región codificante de la proteína (por ejemplo, inmediatamente del lado 3' desde el codón de terminación de la región codificante de la proteína), y que se extiende hacia el extremo 3' de la molécula de ARN o hacia el lado 5' de una secuencia de poli(A) 3' terminal (por ejemplo, hacia el nucleótido inmediatamente en dirección 5' desde el extremo 3' o inmediatamente en dirección 5' desde la secuencia de poli(A) 3' terminal). El término "corresponde a" se refiere a que la secuencia 3'-UTR puede ser una secuencia de ARN, tal como en la secuencia de ARNm usada para definir la secuencia de 3'-UTR, o una secuencia de ADN, que corresponde a dicha secuencia de ARN. En algunos aspectos, el término "una 3'-UTR de un gen", tal como "3'-UTR de la globina alfa o beta", es la secuencia, que corresponde a la 3'-UTR del ARNm maduro derivado de este gen, es decir el ARNm obtenido por

la transcripción del gen y maduración del ARNm pre maduro. El término "3'-UTR de un gen" abarca la secuencia de ADN y la secuencia de ARN de la 3'-UTR. En algunos aspectos, la 3'-UTR deriva de un gen que se relaciona con un ARNm con una vida media aumentada (es decir, que provee un ARNm estable), por ejemplo una 3'-UTR de un gen seleccionado del grupo que consiste en: un gen de albúmina, un gen de α -globina, un gen de β -globina, un gen de tirosina hidroxilasa, un gen de lipooxigenasa y un gen de colágeno alfa, tal como un gen de colágeno alfa 1 (I).

[165] Una 5'-UTR típicamente se refiere a una sección particular del ARN mensajero (ARNm). Se ubica en dirección 5' desde el marco de lectura abierto del ARNm. En algún aspecto, la 5'-UTR comienza con el sitio de inicio de la transcripción y termina un nucleótido antes del codón de inicio del marco de lectura abierto. La 5'-UTR puede comprender elementos para controlar la expresión génica, también llamados elementos reguladores. Dichos elementos reguladores pueden ser, por ejemplo, sitios de unión al ribosoma o un Tracto Terminal de Oligopirimidina de extremo 5'. La 5'-UTR se puede modificar postranscripcionalmente, por ejemplo mediante el agregado de una protección en el extremo 5'. En algunos aspectos, una 5'-UTR corresponde a la secuencia de un ARNm maduro que está ubicada entre la protección en el extremo 5' y el codón de inicio. En algunos aspectos, la 5'-UTR corresponde a la secuencia que se extiende desde un nucleótido ubicado en dirección 3' desde la protección en el extremo 5' (por ejemplo, desde el nucleótido ubicado inmediatamente del lado 3' desde la protección en el extremo 5') al nucleótido ubicado del lado 5' desde el codón de inicio de la región codificante de la proteína (por ejemplo, el nucleótido ubicado inmediatamente del lado 5' desde el codón de inicio de la

región codificante de la proteína). El nucleótido ubicado inmediatamente del lado 3' desde la protección en el extremo 5' de un ARNm maduro típicamente corresponde al sitio de inicio de la transcripción. El término "corresponde a" se refiere a que la secuencia de la 5'-UTR puede ser una secuencia de ARN, tal como la secuencia de ARNm usada para definir la secuencia de la 5'-UTR, o una secuencia de ADN que corresponde a dicha secuencia de ARN. En algunos aspectos, el término "una 5'-UTR de un gen", es la secuencia que corresponde a la 5'-UTR del ARNm maduro derivada de este gen.

[166] Como se usa en la presente, el término "transfectar" o "transfección" se refieren al transporte de ácidos nucleicos desde el ambiente externo a una célula hacia el ambiente celular interno, con referencia particular al citoplasma y/o núcleo de la célula. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se comprende que los ácidos nucleicos se pueden administrar a las células después de ser encapsulados o adheridos a uno o más complejos de polímero catiónico/ácido nucleico o de ser atrapados dentro de ellos. Ciertos casos de transfección proveen un ácido nucleico a un núcleo celular. Los ácidos nucleicos incluyen a ADN y ARN así como también a congéneres sintéticos de los mismos. Dichos ácidos nucleicos incluyen nucleótidos de sentido erróneo, antisentido, sin sentido, así como también nucleótidos productores de proteínas, nucleótidos de encendido y apagado y reguladores de la velocidad que controlan la producción de proteínas, péptidos y ácidos nucleicos. En particular, a título enunciativo no taxativo, estos pueden ser ADN genómico, ADNc, ARNm, ARNt, ARNr, secuencias híbridas o secuencias sintéticas o semisintéticas, y de origen natural o artificial. Además, el ácido nucleico puede tener un tamaño variable, en el rango entre oligonucleótidos y cromosomas. Estos ácidos nucleicos pueden ser

de origen humano, animal, vegetal, bacteriano, viral o sintético. Se pueden obtener mediante cualquier técnica conocida para un experto en la materia.

[167] Como se usa en la presente, una célula “transformada” es una célula (tal como una célula de levaduras, por ejemplo una célula de *Pichia pastoris*) en la cual se ha introducido una molécula de ácido nucleico mediante técnicas de biología molecular. El término abarca a todas las técnicas mediante las cuales se podría introducir una molécula de ácido nucleico en dicha célula, incluyendo transfección con vectores virales, transformación con vectores plasmídicos, e introducción de ADN desnudo mediante electroporación, lipofección y aceleración con pistola de partículas.

[168] Como se usa en la presente, el término “levaduras” se refiere a un hongo unicelular que se reproduce de manera asexual. En el contexto de la presente divulgación, se puede usar cualquier tipo apropiado de especie o cepa de levadura para expresar una proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe en la presente. En algunos aspectos, la levadura es *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* o *Schizosaccharomyces pombe*.

[169] Como se usa en la presente, “péptido” se refiere a péptidos de cualquier longitud e incluye a las proteínas. Los términos “polipéptido” y “oligopéptido” se usan en la presente sin ninguna limitación de tamaño pretendida particular, a menos que se describa un tamaño particular.

[170] “Administrar” y términos similares se refieren a la introducción física de un agente terapéutico (por ejemplo, polinucleótidos, construcciones de ácido nucleico, vectores para vacunas contra el coronavirus, vacunas contra el coronavirus, polipéptidos mosaico, y composiciones farmacéuticas descritas en la presente) a un sujeto, usando cualquiera de los diferentes métodos y sistemas

de administración conocidos por los expertos en la materia. Las rutas de administración ejemplificativas incluyen una ruta bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas. La administración se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces y/o durante uno o más periodos prolongados.

[171] "Tratamiento" o "terapia" de un sujeto se refieren a cualquier tipo de intervención o proceso realizado, o la administración de un agente activo, a un sujeto con el objetivo de revertir, aliviar, mejorar, inhibir, enlentecer o prevenir el inicio, progresión, desarrollo, severidad o recurrencia de un síntoma, complicación, condición, o indicio bioquímico asociado con una enfermedad.

[172] Una "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad eficaz", "dosis terapéutica", "dosis eficaz", o "dosificación eficaz", como se usa en la presente, se refieren a una cantidad o a una dosis que logra un objetivo terapéutico, como se describe en la presente. Un experto en la materia comprenderá que una cantidad terapéuticamente eficaz, etc. se puede administrar en una dosis individual, o se puede lograr mediante la administración de dosis múltiples (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dosis). La capacidad de un agente terapéutico para promover la regresión de la enfermedad o inhibir el desarrollo o recurrencia de la enfermedad se puede evaluar usando una variedad de métodos conocidos por el experto en la materia, tal como en sujetos humanos durante

ensayos clínicos, en sistemas de animales modelo predictivos de la eficacia en los humanos, o mediante el ensayo de la actividad del agente en ensayos *in vitro*.

[173] Como se usan en la presente, los términos “prevenir”, “que previene”, “prevención”, “tratamiento profiláctico”, y similares, se refieren a reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o condición en un sujeto que no posee, pero que presenta un riesgo o es susceptible de desarrollar, una enfermedad o condición.

[174] Como se usa en la presente, el término “adyuvante” se refiere a cualquier componente que mejora la respuesta del cuerpo a una vacuna.

[175] Como se usa en la presente, el término “vacuna” o “composición de vacuna” se refiere a una composición inmunogénicamente activa para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades. En consecuencia, en algunos aspectos, las vacunas son medicamentos que comprenden o que proveen antígenos y destinados a ser usados en humanos o animales para generar una defensa específica y sustancia protectora mediante vacunación.

[176] Tal como se usa en la presente, el término “inducir inmunidad”, “inducir una respuesta inmunológica”, o “inmunogénicamente activo” se refiere a la capacidad de estimular una respuesta inmunológica, es decir, estimular la producción de anticuerpos, particularmente anticuerpos humorales, o de estimular una respuesta mediada por células. Por ejemplo, la capacidad de estimular la producción de anticuerpos circulantes o secretorios o la producción de una respuesta mediada por células en regiones de mucosa local, sangre periférica, fluido espinocefaloal o similares. En algunos aspectos, la cantidad inmunizante eficaz del o de los componentes inmunogénicamente activos de esta divulgación puede variar y puede ser cualquier cantidad suficiente para

provocar una respuesta inmunológica y proveer una respuesta inmunológica protectora contra la infección por coronavirus (por ejemplo, infección por el virus SARS-CoV-2). Se contempla una unidad de dosificación que comprende una composición (por ejemplo, un polinucleótido, construcción de ácido nucleico, polipéptido mosaico, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o composición farmacéutica) de la divulgación. En la presente se contempla por lo menos una unidad de dosificación por paciente como un régimen de vacunación. En algunas formas de realización, pueden ser útiles dos o más unidades de dosificación. El experto reconocerá fácilmente que se puede optimizar una cantidad particular de composición de vacuna por unidad de dosificación, así como también el número total de unidades de dosificación por régimen de vacunación, con la condición de que en última instancia se administre una cantidad inmunizante eficaz del virus o un componente del mismo.

[177] Una “respuesta inmunológica” o “respuesta inmune” a una sustancia tal como una composición o vacuna es el desarrollo en el sujeto de una respuesta inmunológica celular y/o mediada por anticuerpos contra una composición o vacuna de interés. Habitualmente, una “respuesta inmunológica” incluye a título enunciativo no taxativo, uno o más de los siguientes efectos: la producción de anticuerpos, células B, células T colaboradoras y/o células T citotóxicas, dirigidas específicamente contra un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. En algunos aspectos, el sujeto puede presentar una respuesta inmunológica terapéutica o protectora de manera que se potencia la resistencia a una nueva infección y/o se reduce la severidad clínica de la enfermedad. En algunos aspectos, dicha protección se puede demostrar por una reducción o falta

de síntomas presentados normalmente por un sujeto infectado, un tiempo de recuperación más rápido y/o un título viral disminuido en el sujeto infectado.

[178] Se reconoce que los polipéptidos antigénicos de la divulgación pueden ser polipéptidos de longitud completa o fragmentos activos o variantes de los mismos. En algunos aspectos, el término “fragmentos activos” o “variantes activas” o “fragmentos antigénicos” se refiere a fragmentos o variantes que retienen toda o una parte de la naturaleza antigénica del polipéptido. Por lo tanto, en algunos aspectos, la presente divulgación abarca cualquier proteína de la espícula (S) mosaico de coronavirus, antígeno, epítopo o inmunógeno que ejerce, induce o estimula una respuesta inmunogénica en un sujeto.

[179] El término “epítopo” se refiere al sitio en un antígeno o hapteno contra el cual responden las células B y/o células T específicas. El término también se usa como sinónimo de “determinante antigénico” o “sitio determinante antigénico”. Los anticuerpos que reconocen el mismo epítopo se pueden identificar en un inmunoensayo simple que muestra la capacidad de un anticuerpo de bloquear la unión de otro anticuerpo a un antígeno diana.

[180] Como se usa en la presente, el término “agente farmacéutico”, “composición farmacéutica”, o “fármaco” o cualquier otro término similar se refiere a cualquier material químico o biológico adecuado para la administración mediante los métodos previamente conocidos en el arte y/o mediante los métodos que se divulgan en la presente divulgación, que induce un efecto biológico o farmacológico deseado, que puede incluir a título enunciativo no taxativo (1) tener un efecto profiláctico en el organismo y prevenir un efecto biológico no deseado tal como prevenir una infección, (2) aliviar una condición provocada por una enfermedad, por ejemplo, aliviar el dolor o inflamación

provocada como resultado de una enfermedad, y/o (3) aliviar, reducir, o eliminar por completo una enfermedad del organismo. El efecto puede ser local o puede ser sistémico.

[181] Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "vehículo que hace adecuada a la composición para el uso farmacéutico" se refiere a un vehículo que se puede administrar a un sujeto, junto con un agente, y el cual no destruye la actividad farmacológica del agente y no es tóxico cuando se administra en una dosis suficiente para proveer una cantidad terapéutica del agente. En ciertos aspectos, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un solvente acuoso, es decir, un solvente que comprende agua, opcionalmente con cosolventes adicionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplificativos incluyen agua, soluciones amortiguadoras en agua (tal como solución salina amortiguada con fosfato (PBS), y dextrosa al 5% en agua (D5W). En determinadas formas de realización, el solvente acuoso además comprende dimetilsulfóxido (DMSO), por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente entre 1 y 4%, o entre 1 y 3%. En ciertos aspectos, el vehículo farmacéuticamente aceptable es isotónico (es decir, tiene sustancialmente la misma presión osmótica que un fluido corporal tal como el plasma).

[182] Un "sujeto" incluye cualquier humano o animal no humano. El término "animal no humano" incluye, a título enunciativo no taxativo, vertebrados tales como primates no humanos, ovejas, perros y roedores tales como ratones, ratas y conejillos de Indias. En algunos aspectos, el sujeto es un humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan como sinónimos en la presente.

[183] El término "expresión" como se usa en la presente se refiere a un proceso por el cual un polinucleótido produce un producto génico, por ejemplo, una

proteína de la espícula (S) mosaico de coronavirus o fragmento antigénico de la misma. En algunos aspectos, incluye, sin limitación, la transcripción del polinucleótido a ARN mensajero (ARNm) y la traducción de un ARNm a un polipéptido. La expresión produce un "producto génico". Como se usa en la presente, un producto génico puede ser un ácido nucleico, por ejemplo, un ARN mensajero producido mediante la transcripción de un gen, o un polipéptido que es traducido desde un transcritto. Los productos génicos descritos en la presente además pueden incluir ácidos nucleicos con modificaciones postranscripcionales, por ejemplo, poliadenilación o corte y empalme, o polipéptidos con modificaciones postraduccionales, por ejemplo, metilación, glicosilación, el agregado de lípidos, asociación con otras subunidades proteicas, o escisión proteolítica. En algunos aspectos, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas que se describen en la presente se expresan en levaduras, tal como en una cepa de *Pichia pastoris*, y se aíslan (por ejemplo, aisladas usando lisis mecánica presurizada).

[184] Como se usa en la presente, el término "5'" o "5 prima" se refiere al extremo 5' de un ácido nucleico o secuencia de ácido nucleico, y el término "3'" o "3 prima" se refiere al extremo 3' del ácido nucleico o secuencia de ácido nucleico.

[185] Los términos "idéntico", presenta "identidad", o porcentaje de "identidad de secuencia" en el contexto de dos o más ácidos nucleicos, se refieren a dos o más secuencias que son iguales o que tienen un porcentaje específico de nucleótidos o residuos de aminoácido que iguales, cuando se comparan y alinean (introduciendo huecos, si es necesario) para un máximo de correspondencia, sin considerar ninguna sustitución conservativa de aminoácido

como parte de la identidad de secuencia. El porcentaje de identidad se puede medir usando programas de computación o algoritmos de comparación de secuencias o mediante una inspección visual. En el arte se conocen varios algoritmos y programas de computación que se pueden usar para obtener los alineamientos de las secuencias de aminoácidos o de nucleótidos.

[186] Como se usa en la presente, el término "promotor" se refiere a una secuencia de ADN con capacidad para controlar la expresión de una secuencia codificante o ARN funcional. En algunos aspectos, una secuencia codificante se ubica en dirección 3' desde una secuencia promotora. Los promotores pueden derivar en su totalidad de un gen nativo, o estar compuestos por diferentes elementos derivados de diferentes promotores encontrados en la naturaleza, o incluso comprender segmentos de ADN sintéticos. Por ejemplo, los promotores adecuados se pueden seleccionar de la Base de datos de Promotores Eucariotas (EPDB). Los expertos en la materia comprenden que promotores diferentes pueden dirigir la expresión de un gen en diferentes tejidos o tipos celulares, o en diferentes estadios de desarrollo, o en respuesta a diferentes condiciones ambientales o fisiológicas. Los promotores que pueden hacer que un gen se exprese en la mayoría de los tipos celulares en la mayoría de las veces son habitualmente llamados "promotores constitutivos". Los promotores que hacen que un gen se exprese en un tipo celular específico habitualmente son llamados "promotores específicos de célula" o "promotores específicos de tejido". Los promotores que hacen que un gen se exprese en un estadio específico de desarrollo o de diferenciación celular habitualmente son llamados "promotores específicos de desarrollo" o "promotores específicos de diferenciación celular". Los promotores que se inducen y hacen que un gen se exprese luego de la

exposición o tratamiento de la célula con un agente, molécula biológica, químico, ligando, luz, o similar que induce al promotor habitualmente son llamados "promotores inducibles" o "promotores regulables". Además se reconoce que, ya que en la mayoría de los casos los límites exactos de las secuencias reguladoras no han sido definidos por completo, fragmentos de ADN de diferentes longitudes pueden tener idéntica actividad promotora.

[187] El término "conectado en forma operativa" se refiere a elementos genéticos que están unidos entre sí de una manera que les permite llevar a cabo sus funciones normales. Por ejemplo, un gen está conectado en forma operativa a un promotor cuando su transcripción está bajo el control del promotor y esta transcripción resulta en la producción del producto codificado por el gen.

[188] El término "anticuerpo" incluye moléculas o fragmentos activos (es decir, fragmentos de unión a antígeno) de moléculas que se unen a antígenos. Estos fragmentos activos pueden derivar de un anticuerpo de la presente divulgación mediante diferentes técnicas. Para una descripción adicional de las técnicas generales para el aislamiento de fragmentos activos de anticuerpos, véase por ejemplo, Khaw, B. A. y col. J. Nucl. Med. 23:1011-1019 (1982). El término "anticuerpo" también incluye anticuerpos biespecíficos y quiméricos y anticuerpos de especies distintas a los mamíferos.

[189] El término "vector", como se usa en la presente, se refiere a una molécula de ácido nucleico con capacidad de transportar otro ácido nucleico al cual ha sido unido; o una entidad que comprende dicha molécula de ácido nucleico con capacidad de transportar otro ácido nucleico. En algunos aspectos, el vector es un vector no viral (por ejemplo, un plásmido de ADN, un vector bacteriano, un cósmido o un cromosoma artificial). En algunos aspectos, el vector no viral es un

"plásmido", el cual se refiere a un bucle de ADN de hebra doble circular en el cual se han ligado segmentos de ADN adicionales. En algunos aspectos, el vector es un vector viral, en donde los segmentos de ADN adicionales se pueden ligar en el genoma viral. En algunos aspectos, dichos vectores virales incluyen, a título enunciativo no taxativo: un vector basado en poxvirus (por ejemplo, un vector vacuna o un vector vacuna Ankara modificado (MVA)), un vector adenoviral, un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector retroviral, un vector lentiviral, un vector de baculovirus, un vector de herpesvirus (por ejemplo, un vector de citomegalovirus (CMV)), un vector de virus de simio 40 (SV40), un vector de papilomavirus, un vector de alfavirus, un vector de virus del tumor mamario de ratón, un vector del virus de la leucemia murina de Moloney, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector viral con replicación defectuosa. En algunos aspectos, el vector viral es una partícula similar a virus. Ciertos vectores, o polinucleótidos que son parte de los vectores, tienen la capacidad de replicarse de manera autónoma en una célula huésped en la cual se han introducido (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano, y vectores mamíferos episomales). Se pueden integrar otros vectores (por ejemplo, vectores de mamíferos no episomales) al genoma de una célula huésped al introducirlos en la célula huésped, y para de esta manera replicarse junto con el genoma del huésped. Además, ciertos vectores tienen la capacidad de dirigir la expresión de genes a los cuales están conectados en forma operativa.

[190] Diferentes aspectos de la divulgación se describen, divulgan o ilustran con mayor detalle en las siguientes subsecciones.

5.3 Composiciones y métodos ejemplificativos

[191] La presente divulgación se relaciona con composiciones y métodos que emplean polinucleótidos (por ejemplo, construcciones de ácido nucleico, polinucleótidos aislados y moléculas de ácido nucleico recombinantes), vectores vacuna, proteínas de la espícula (S) mosaico de coronavirus (MoCoV), o fragmentos antigénicos de las mismas (por ejemplo, vectores virales para vacunas, vectores no virales para vacunas, y células huéspedes recombinantes que codifican o expresan una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, o extractos de células huéspedes recombinantes). En algunos aspectos, la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma se obtiene de una célula huésped recombinante tal como una célula procariota recombinante, una célula eucariota recombinante o una línea celular eucariota.

[192] En algunos aspectos, las composiciones y métodos de la presente divulgación son útiles para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus. En algunos aspectos, las composiciones y métodos de la presente divulgación son útiles para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite. Las composiciones de la presente divulgación, por ejemplo una dosis individual de las mismas, son inmunoterapéuticos de amplio espectro y proveen actividad profiláctica y/o terapéutica contra una variedad de cepas de coronavirus.

[193] En algunos aspectos, las composiciones de la presente divulgación además comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, las composiciones se administran de forma oral, por ejemplo, en una formulación adecuada para administrar una o más proteínas. En algunos

aspectos, las composiciones se administran mediante otras rutas de administración aceptables diferentes, por ejemplo, mediante inyección parenteral, por vía intranasal, o mediante una inyección intramuscular. En algunos aspectos, las composiciones se administran al sujeto una o más veces, en momentos que incluyen, pero no se limitan a entre 1 y 7 días, entre 1 y 3 semanas, o aproximadamente 1, 2, 3, 4 o más meses (por ejemplo, hasta aproximadamente 6 meses) antes de que el sujeto se exponga a un coronavirus. En algunos aspectos, las composiciones se administran al sujeto una o más veces después de la exposición a un coronavirus, por ejemplo, 1 hora, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 4 días o más (por ejemplo, hasta aproximadamente 2 semanas) después de la exposición.

5.3.1 Polinucleótidos y Construcciones de Ácido Nucleico

[194] Los polinucleótidos de la presente divulgación (por ejemplo, una construcción de ácido nucleico) pueden incluir secuencias de ADN y/o ARN para usar en las composiciones farmacéuticas y las vacunas que se describen o ejemplifican en la presente.

[195] La presente divulgación también provee construcciones de ácido nucleico (por ejemplo, polinucleótidos aislados o moléculas de ácido nucleico recombinantes) que comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que codifican para una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas descritas o ejemplificadas en la presente que son inmunogénicas para los antígenos derivados de dos o más cepas distintas de coronavirus (por ejemplo, proveen protección contra dos o más cepas distintas de coronavirus).

[196] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un polinucleótido de ADN. En algunos aspectos, el polinucleótido de ADN es un

polinucleótido de ADN de hebra simple (ADNhs). En algunos aspectos, el polinucleótido de ADN es un polinucleótido de ADN de hebra doble. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un polinucleótido de ARN. En algunos aspectos, el polinucleótido de ARN es un polinucleótido de ARN de hebra simple (ARNhs). En algunos aspectos, el polinucleótido de ARN es un ARN de hebra doble. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un polinucleótido de ADN y ARN de hebra doble. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico es un ARNm. En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5'. En algunos aspectos, el ARNm comprende una 5'-UTR. En algunos aspectos, el ARNm comprende una 3'-UTR. En algunos aspectos, el ARNm comprende una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5' y una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5', una 5'-UTR, y una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5', una 3'-UTR, y una poli(A). En algunos aspectos, el ARNm comprende una protección en el extremo 5', una 5'-UTR, una 3'-UTR, y una poli(A).

[197] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína de la espícula (S) mosaico de coronavirus (MoCoV) o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S o un

fragmento antigénico de la misma y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano.

[198] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos un (por ejemplo, por lo menos uno, por

lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago.

[199] En algunos aspectos, los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

[200] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[201] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende uno o más promotores. En algunos aspectos, el promotor es un promotor inducible. En algunos aspectos, el promotor es un promotor constitutivo. En algunos aspectos, el uno o más promotores se seleccionan del

grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos.

[202] En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor, un segundo promotor, un tercer promotor, o cualquier combinación de los mismos, en donde el primer promotor, el segundo promotor, y el tercer promotor tienen la capacidad de controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, respectivamente. En algunos aspectos, el primer promotor, el segundo promotor, y el tercer promotor están conectados en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y la tercera secuencia de ácido nucleico, respectivamente. En algunos aspectos, el primer promotor, el segundo promotor, y el tercer promotor se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8), o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[203] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende una primera secuencia de terminación de la transcripción, una segunda secuencia de terminación de la transcripción, una tercera secuencia de terminación de la transcripción, o cualquier combinación de las mismas, en donde la primera secuencia de terminación de la transcripción, la segunda secuencia de terminación de la transcripción, y la tercera secuencia de terminación de la transcripción están conectadas en forma operativa a la primera

secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y la tercera secuencia de ácido nucleico, respectivamente.

[204] En algunos aspectos, el fragmento antigénico de la primera proteína MoCoV S, la segunda proteína MoCoV S y/o la tercera proteína MoCoV S comprenden por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 25, por lo menos 30, por lo menos 35, por lo menos 40, por lo menos 45, por lo menos 50, por lo menos 60, por lo menos 70, por lo menos 80, por lo menos 90, por lo menos 100, por lo menos 150, por lo menos 200, por lo menos 250, por lo menos 300, por lo menos 350, por lo menos 400, por lo menos 450, por lo menos 500, por lo menos 750, por lo menos 1.000, o por lo menos 1.250 aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[205] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y/o la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1.

[206] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (secuencia de aminoácidos de M1), SEQ ID NO: 3 (secuencia de aminoácidos de M2), SEQ ID NO: 5 (secuencia de aminoácidos de M3), SEQ ID NO: 9 (secuencia de aminoácidos de M4), SEQ ID NO: 11 (secuencia de aminoácidos de MB), SEQ ID NO: 13 (secuencia de aminoácidos de M5), SEQ ID NO: 15 (secuencia de aminoácidos de M5 + D510G), SEQ ID NO: 16 (secuencia de aminoácidos de M5 + I529T), o SEQ ID NO: 17 (secuencia de aminoácidos de M5 + D510G + I529T). En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2 (secuencia de ácido nucleico de M1), SEQ ID NO: 4 (secuencia de ácido nucleico de M2), SEQ ID NO: 6 (secuencia de ácido nucleico de M3), SEQ ID NO: 10 (secuencia de ácido nucleico de M4), SEQ ID NO: 12 (secuencia de ácido nucleico de MB), SEQ ID NO: 14 (secuencia de ácido nucleico de M5), o un complemento de las mismas. En algunos aspectos, la

primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas.

[207] En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas. En algunos aspectos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas.

[208] En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por

lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas. En algunos aspectos, la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas.

[209] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO:

15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[210] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%,

por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14.

[211] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por

lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[212] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la

secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[213] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos

99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12.

[214] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos

de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[215] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[216] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por

lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de

la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

[217] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda

secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

[218] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

[219] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma

operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico

de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primero, el segundo y el tercero de los promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[220] En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ

ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la construcción de ácido nucleico además comprende un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S, un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S, y un tercer promotor con capacidad para controlar

la expresión de la tercera proteína MoCoV S. En algunos aspectos, el primero, el segundo y el tercero de los promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[221] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y/o la tercera secuencia de ácido nucleico tienen los codones optimizados. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y/o la tercera secuencia de ácido nucleico tienen un número reducido de estructuras secundarias de ARN en relación con una secuencia de ácido nucleico no modificada. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y/o la tercera secuencia de ácido nucleico tienen un número reducido de secuencias de desestabilización de ARN en relación con una secuencia de ácido nucleico no modificada. En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y/o la tercera secuencia de ácido nucleico tienen un número reducido o no tienen secuencias de terminación de la transcripción en relación con una secuencia de ácido nucleico no modificada.

[222] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y/o la tercera secuencia de ácido nucleico están optimizadas para la expresión en por lo menos un huésped seleccionado. Las secuencias optimizadas incluyen secuencias que tienen los codones

optimizados, es decir, codones que se emplean con mayor frecuencia en un organismo en relación con otro organismo, por ejemplo, un organismo relacionado de manera distante, o un equilibrio en el uso de codones de manera que el codón usado con mayor frecuencia no se use hasta su agotamiento. Otras modificaciones pueden incluir el agregado o la modificación de las secuencias de Kozak y/o intrones, y/o la eliminación de secuencias no deseadas, por ejemplo, potenciales sitios de unión de factores de transcripción.

[223] En algunos aspectos, la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, y/o la tercera secuencia de ácido nucleico están optimizadas para la expresión en una célula huésped de mamífero. En algunos aspectos, una secuencia de ácido nucleico optimizada no hibridiza más con una secuencia no optimizada de manera correspondiente (por ejemplo, de tipo salvaje), por ejemplo, no hibridiza con la secuencia no optimizada en condiciones medias o altas de rigurosidad. El término "rigurosidad" se usa en referencia a las condiciones de temperatura, fuerza iónica, y presencia de otros compuestos, en las cuales se llevan a cabo las hibridizaciones de ácido nucleico. Con las condiciones de "alta rigurosidad", el apareamiento de bases de los ácidos nucleicos se producirá solo entre los fragmentos de ácido nucleico que tengan una alta frecuencia de secuencias de bases complementarias. Por lo tanto, con frecuencia se requieren condiciones de "media" o "baja" rigurosidad cuando se desea que se hibridicen o se apareen ácidos nucleicos que no son complementarios por completo entre sí. Se pueden emplear diferentes condiciones equivalentes conocidas en el arte que comprenden condiciones medias o bajas de rigurosidad. Las "condiciones de rigurosidad alta" ejemplificativas, cuando se usan en referencia a la hibridización de ácidos

nucleicos, comprenden condiciones equivalentes a la unión o hibridización a 42° C en una solución que comprende 5x SSPE (43,8 g/l de NaCl, 6,9 g/l de NaH₂PO₄H₂O y 1,85 g/l de EDTA, pH ajustado a 7,4 con NaOH), 0,5% de SDS, 5x de reactivo de Denhardt y 100 µg/ml de ADN de esperma de salmón desnaturalizado seguido por lavado en una solución que comprende 0,1x de SSPE, 1,0% de SDS a 42° C, cuando se emplea una sonda de aproximadamente 500 nucleótidos de longitud. Las "condiciones de rigurosidad media" ejemplificativas, cuando se usan en referencia a la hibridización de ácidos nucleicos, comprenden condiciones equivalentes a la unión o hibridización a 42° C en una solución que consiste en 5x de SSPE (43,8 g/l de NaCl, 6,9 g/l de NaH₂PO₄H₂O y 1,85 g/l de EDTA, pH ajustado a 7,4 con NaOH), 0,5% de SDS, 5x de reactivo de Denhardt y 100 µg/ml de ADN de esperma de salmón desnaturalizado, seguido por lavado en una solución que comprende 1,0x de SSPE, 1,0% de SDS a 42° C, cuando se emplea una sonda de aproximadamente 500 nucleótidos de longitud.

[224] En algunos aspectos, las secuencias de ácido nucleico optimizadas tienen menos de 90% (por ejemplo, menos de 80%) de identidad de secuencia de ácido nucleico con una secuencia no optimizada correspondiente (por ejemplo, de tipo salvaje). También se proveen vectores para vacunas contra el coronavirus que comprenden secuencias de ácido nucleico optimizadas.

[225] En algunos aspectos, una secuencia de ácido nucleico que codifica para una proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma se optimiza mediante el reemplazo de codones, por ejemplo, por lo menos el 25% de los codones, en una secuencia no optimizada (por ejemplo, una secuencia de tipo salvaje) con codones que se emplean preferiblemente en una célula particular

(seleccionada). Los codones preferidos tienen una frecuencia relativamente alta de uso de codones en una célula seleccionada, y su introducción resulta en la introducción de relativamente pocos atributos estructurales no deseados. Por lo tanto, el producto de ácido nucleico optimizado puede tener un nivel importante de expresión debido a la frecuencia mejorada en el uso de codones, y un número reducido de secuencias reguladoras de la transcripción no deseadas.

[226] Una secuencia de ácido nucleico optimizada puede tener una composición de codones que difiere de la composición de la secuencia de ácido nucleico no optimizada correspondiente (por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje) en más del 30%, 35%, 40% o más del 45% (por ejemplo, 50%, 55%, 60% o más) de los codones. Los codones ejemplificativos para usar en la divulgación son aquellos que se emplean con mayor frecuencia en comparación con por lo menos otro codón para el mismo aminoácido en un organismo particular y, en algunos aspectos, también son codones que no tienen un uso bajo en ese organismo y son codones que no tienen un uso bajo en el organismo usado para clonar o cribar de acuerdo con la expresión de la molécula de ácido nucleico. Además, los codones para ciertos aminoácidos (es decir, aquellos aminoácidos que tienen tres o más codones), pueden incluir dos o más codones que se emplean con mayor frecuencia que el otro o los otros codones (no preferidos). La presencia en la molécula de ácido nucleico de codones que se emplean con mayor frecuencia en un organismo que en otro organismo resulta en una molécula de ácido nucleico que, cuando se introduce en las células del organismo que emplea esos codones con mayor frecuencia, se expresa en esas células en un nivel que es mayor que la expresión de la secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje o parental en esas células.

[227] En algunos aspectos, los codones que son diferentes son aquellos que se emplean con mayor frecuencia en un mamífero. Los codones para diferentes organismos son conocidos en el arte, por ejemplo, véase www.kazusa.or.jp/codon/. Un tipo particular de mamífero, por ejemplo, un humano, puede tener un conjunto diferente de codones empleados con mayor frecuencia en comparación con otro tipo de mamífero. En un aspecto, por lo menos una gran parte de los codones son codones empleados en mamíferos (por ejemplo, humanos). Por ejemplo, los codones empleados con mayor frecuencia en humanos incluyen, a título enunciativo no taxativo, CGC (Arg), CTG (Leu), TCT (Ser), AGC (Ser), ACC (Thr), CCA (Pro), CCT (Pro), GCC (Ala), GGC (Gly), GTG (Val), ATC (Ile), ATT (Ile), AAG (Lys), AAC (Asn), CAG (Gln), CAC (His), GAG (Glu), GAC (Asp), TAC (Tyr), TGC (Cys) y TTC (Phe). Por lo tanto, en algunos aspectos, las construcciones de ácido nucleico de la divulgación tienen una composición de codones en la cual por lo menos la mayoría de los codones son codones que se emplean con frecuencia en humanos, por ejemplo, CGC, CTG, TCT, AGC, ACC, CCA, CCT, GCC, GGC, GTG, ATC, ATT, AAG, AAC, CAG, CAC, GAG, GAC, TAC, TGC, TTC, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, las construcciones de ácido nucleico de la divulgación pueden comprender los codones que codifican para leucina CTG o TTG, los codones que codifican para valina GTG o GTC, los codones que codifican para glicina GGC o GGT, los codones que codifican para isoleucina ATC o ATT, los codones que codifican para prolina CCA o CCT, los codones que codifican para arginina CGC o CGT, los codones que codifican para serina AGC o TCT, los codones que codifican para treonina ACC o ACT, los codones que codifican para alanina GCC o GCT, o cualquier combinación de los

mismos. Véanse las Figuras 7A-7C para las tablas de uso de codones de tres organismos ejemplificativos diferentes.

[228] Las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente además pueden comprender uno o más elementos reguladores de postranscripcionales. En algunos aspectos, el elemento regulador postraducciona se posiciona 3' a la región codificante del polinucleótido. Los ejemplos no limitantes de elementos reguladores postranscripcionales que son útiles para la presente divulgación incluyen un elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de Woodchuck (WPRE), un elemento regulador postranscripcional del virus de la Hepatitis B (HPRE), secuencias señal de poliadenilación, señales de unión/corte y empalme de intrones/exones, elementos sintéticos, o cualquier combinación de los mismos.

[229] Las construcciones de ácido nucleico también pueden comprender una o más señales de poliadenilación (poli(A)), que pueden estar corriente abajo de cualquier secuencia codificante de una proteína. Los ejemplos de señales de poliadenilación incluyen a título enunciativo no taxativo una cola poli(A) de SV40, una cola poli(A) de LTR, una cola poli(A) de hormona de crecimiento bovina (bGH), una cola poli(A) de hormona de crecimiento humana (hGH), o una cola poli(A) de β -globina humana. En algunos aspectos, las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente comprenden además por lo menos una secuencia de cola poli(A) UTR 3' conectada en forma operativa a la primera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico, la tercera secuencia de ácido nucleico, o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, la secuencia de cola poli(A) UTR 3' es una secuencia de cola poli(A) UTR 3' de SV40, una secuencia de cola poli(A) UTR 3' de hormona

de crecimiento bovina (bGH), una secuencia de cola poli(A) UTR 3' de actina, una secuencia de cola poli(A) UTR 3' de hemoglobina, o cualquier combinación de las mismas.

[230] Las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente pueden comprender además por lo menos una secuencia potenciadora corriente arriba de cualquier secuencia codificante de proteína. En algunos aspectos, la secuencia potenciadora es una secuencia potenciadora viral. En algunos aspectos, la secuencia potenciadora es una secuencia potenciadora no viral. Los ejemplos de secuencias potenciadoras virales y no virales incluyen, a título enunciativo no taxativo, una secuencia potenciadora de SV40, una secuencia potenciadora del virus de polio, una secuencia potenciadora de citomegalovirus, una secuencia potenciadora de VIH, una secuencia potenciadora de inmunoglobulina, una secuencia potenciadora de interferón, una secuencia potenciadora de quimiotripsina, una secuencia potenciadora de insulina, una secuencia potenciadora de metalotioneína, una secuencia potenciadora de beta-actina y una secuencia potenciadora sintética.

[231] Las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente pueden comprender además una o más repeticiones terminales invertidas (ITR). En algunos aspectos, las construcciones de ácido nucleico comprenden una primera ITR y una segunda ITR. En algunos aspectos, las construcciones de ácido nucleico comprenden una primera ITR, por ejemplo, una ITR 5', y una segunda ITR, por ejemplo, una ITR 3'. Típicamente, las ITR están involucradas en la replicación y el rescate del ADN de parvovirus (por ejemplo, virus adenoasociados (AAV)), o la escisión de plásmidos procariotas. Además, las ITR parecen ser las secuencias mínimas requeridas para la integración

proviral del AAV y para el empaquetamiento del ADN del AAV en los viriones. Estos elementos son esenciales para la multiplicación eficaz de un genoma de parvovirus. En algunos aspectos, las ITR se pliegan en una estructura con forma de horquilla en T. En algunos aspectos, las ITR se pliegan en estructuras de horquilla sin forma de T, por ejemplo, en una estructura en horquilla con forma de U.

[232] En algunos aspectos, las ITR que son útiles para la presente divulgación comprenden una ITR de un genoma de AAV. En determinados aspectos, la ITR es una ITR de un genoma de AAV que se selecciona entre AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, la ITR es una secuencia sintética modificada genéticamente para incluir en sus extremos 5' y 3' terminales las ITR derivadas de uno o más genomas de AAV.

[233] En algunos aspectos, la ITR no deriva de un genoma de AAV. En algunos aspectos, la ITR es una ITR que no es de AAV. En algunos aspectos, la ITR es una ITR de un genoma distinto a AAV de la familia viral *Parvoviridae* que se selecciona, a título enunciativo no taxativo, del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Parvovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus* y cualquier combinación de los mismos. En ciertos aspectos, la ITR deriva del eritrovirus parvovirus B19 (virus de humano). En algunos aspectos, la ITR deriva de una cepa de parvovirus de pato Muscovy (MDPV). En ciertos aspectos, la cepa de MDPV está atenuada, por ejemplo, la cepa FZ91-30 de MDPV. En algunos aspectos, la cepa MDPV es patogénica, por ejemplo, la cepa YY de

MDPV. En algunos aspectos, la ITR deriva de un parvovirus de porcino, por ejemplo, el parvovirus U44978 de porcino. En algunos aspectos, la ITR deriva de un virus diminuto de ratón, por ejemplo, el virus diminuto de ratón U34256. En algunos aspectos, la ITR deriva de un parvovirus canino, por ejemplo, el parvovirus canino M19296. En algunos aspectos, la ITR deriva de un virus de enteritis de visón, por ejemplo, el virus de enteritis de visón D00765. En algunos aspectos, la ITR deriva de un *Dependoparvovirus*. En ciertos aspectos, el *Dependoparvovirus* es una cepa de parvovirus de ganso *Dependovirus* (GPV). En algunos aspectos, la cepa de GPV está atenuada, por ejemplo, la cepa 82-0321V de GPV. En algunos aspectos, la cepa de GPV es patogénica, por ejemplo, la cepa GPV.

[234] Las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente pueden comprender también un origen de replicación de mamífero (por ejemplo, un origen de replicación del virus de Epstein Barr) con el objetivo de mantener la construcción de ácido nucleico de manera extracromosómica y producir múltiples copias de la construcción de ácido nucleico en una célula.

[235] Las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente se pueden emplear solas o con uno o más agentes inmunógenos en una vacuna, tales como otros virus, para generar un antisuero específico contra el virus, para terapia génica, y/o para diagnóstico.

[236] Las construcciones de ácido nucleico que se describen o ejemplifican en la presente se pueden emplear en un vector para expresar una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, por ejemplo, para la elaboración de una vacuna de proteína recombinante o para generar un antisuero, como una vacuna de ácido nucleico, para usar en diagnóstico, para la

elaboración de ARN viral (ARNv), para preparar genes quiméricos, por ejemplo, con otros genes virales que incluyen otros coronavirus, y/o para preparar virus recombinantes.

5.3.2 Vectores para Vacunas Contra el Coronavirus

[237] La presente divulgación también provee vectores para vacunas contra el coronavirus que comprenden cualquier construcción de ácido nucleico (por ejemplo, un polinucleótido aislado o una molécula de ácido nucleico recombinante) descrita o ejemplificada en la presente.

[238] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus comprende un primer polinucleótido que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus comprende un primer polinucleótido que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus comprende un primer polinucleótido que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento

antigénico de la misma, un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, y un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano.

[239] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago.

[240] En algunos aspectos, los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

[241] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[242] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende uno o más promotores. En algunos aspectos, el promotor es un promotor inducible. En algunos aspectos, el promotor es un promotor constitutivo. En algunos aspectos, el uno o más promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos.

[243] En algunos aspectos, el uno o más promotores comprenden un primer promotor, un segundo promotor, un tercer promotor, o cualquier combinación de los mismos, en donde el primer promotor, el segundo promotor, y el tercer promotor están conectados en forma operativa con el primer polinucleótido, el segundo polinucleótido, y el tercer polinucleótido, respectivamente. En algunos aspectos, el primer promotor, el segundo promotor, y el tercer promotor se

seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8), o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor de LEO (SEQ ID NO: 8).

[244] En algunos aspectos, el primer polinucleótido, el segundo polinucleótido, y/o el tercer polinucleótido incluyen una secuencia de ácido nucleico para la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma que posee los codones optimizados. En algunos aspectos, el primer polinucleótido, el segundo polinucleótido, y/o el tercer polinucleótido incluyen una secuencia de ácido nucleico para la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma que tiene un número reducido de estructuras secundarias de ARN en relación con una secuencia de ácido nucleico no modificada. En algunos aspectos, el primer polinucleótido, el segundo polinucleótido, y/o el tercer polinucleótido incluyen una secuencia de ácido nucleico para la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma que tiene un número reducido de secuencias de desestabilización de ARN en relación con una secuencia de ácido nucleico no modificada. En algunos aspectos, el primer polinucleótido, el segundo polinucleótido, y/o el tercer polinucleótido incluyen una secuencia de ácido nucleico para la proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma que tiene un número reducido de o ninguna secuencia de terminación de la transcripción en relación con una secuencia de ácido nucleico no modificada.

[245] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende una primera secuencia de terminación de la transcripción, una segunda secuencia de terminación de la transcripción, una tercera

secuencia de terminación de la transcripción, o cualquier combinación de las mismas, en donde la primera secuencia de terminación de la transcripción, la segunda secuencia de terminación de la transcripción, y la tercera secuencia de terminación de la transcripción están conectadas en forma operativa con el primer polinucleótido, el segundo polinucleótido, y el tercer polinucleótido, respectivamente.

[246] En algunos aspectos, el fragmento antigénico de la primera proteína MoCoV S, la segunda proteína MoCoV S y/o la tercera proteína MoCoV S comprenden por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 25, por lo menos 30, por lo menos 35, por lo menos 40, por lo menos 45, por lo menos 50, por lo menos 60, por lo menos 70, por lo menos 80, por lo menos 90, por lo menos 100, por lo menos 150, por lo menos 200, por lo menos 250, por lo menos 300, por lo menos 350, por lo menos 400, por lo menos 450, por lo menos 500, por lo menos 750, por lo menos 1.000, o por lo menos 1.250 aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[247] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y/o la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una

protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1.

[248] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: (1) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1; (2) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; (3) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, (4) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, (5) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, (6) una secuencia de

aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, (7) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, (8) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16, (9) una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, y (10) cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1; (2) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; (3) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; (4) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; (5) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; (6) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13; (7) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15; (8) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16; (9) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17; y (10) cualquier combinación de las mismas.

[249] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[250] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1,

SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[251] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[252] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por

lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[253] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11.

[254] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[255] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[256] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por

lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[257] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de

la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[258] En algunos aspectos, el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[259] En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[260] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6.

SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12.

[261] En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, el segundo

polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, y SEQ ID NO: 14.

[262] En algunos aspectos, el vector para vacunas contra el coronavirus es un vector viral, un vector no viral, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector basado en poxvirus (por ejemplo, un vector vacuna o un vector vacuna Ankara modificado (MVA)), un vector adenoviral, un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector retroviral, un vector lentiviral, un vector de baculovirus, un vector de herpesvirus (por ejemplo, un vector de citomegalovirus (CMV)), un vector de virus de simio 40 (SV40), un vector de papilomavirus, un vector de alfavirus, un vector de virus del tumor mamario de ratón, un vector del virus de la leucemia murina de Moloney, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el vector viral es un vector viral con replicación defectuosa. En algunos aspectos, el vector viral es un vector basado en poxvirus. En algunos aspectos, el vector basado en poxvirus es un vector basado en virus vacuna. En algunos aspectos, el vector basado en virus vacuna es un vector basado en virus vacuna Ankara modificado (MVA). En algunos aspectos, el vector viral es una partícula similar a virus. En algunos aspectos, el vector no viral es un plásmido de ADN, un cósmido, un vector bacteriano, un cromosoma artificial, o cualquier combinación de los mismos.

[263] En algunos aspectos, el vector viral o el vector no viral presenta una propiedad adyuvante. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, en algunos aspectos, la propiedad adyuvante del vector viral o del vector no viral promueve la movilización de las células presentadoras de antígeno al sitio de la administración de la vacuna y expresión del antígeno, aumentando así la

captación del polinucleótido y los antígenos expresados por parte de las células presentadoras de antígeno profesionales para inducir la presentación en las MHC de Clase I y las MHC de Clase II.

5.3.3 Vacunas contra el Coronavirus

[264] La presente divulgación también provee vacunas contra el coronavirus que comprenden cualquier proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma descrito o ejemplificado en la presente, y uno o más vehículos.

[265] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus comprende una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y uno o más vehículos, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus comprende una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano. En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus comprende una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, y una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el

fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano.

[266] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos (por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de humano y por lo menos uno (por ejemplo, por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco) coronavirus de murciélago.

[267] En algunos aspectos, los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

[268] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV,

SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o cualquier combinación de las mismas, están optimizadas para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

[269] En algunos aspectos, el fragmento antigénico de la primera proteína MoCoV S, la segunda proteína MoCoV S y/o la tercera proteína MoCoV S comprenden por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 25, por lo menos 30, por lo menos 35, por lo menos 40, por lo menos 45, por lo menos 50, por lo menos 60, por lo menos 70, por lo menos 80, por lo menos 90, por lo menos 100, por lo menos 150, por lo menos 200, por lo menos 250, por lo menos 300, por lo menos 350, por lo menos 400, por lo menos 450, por lo menos 500, por lo menos 750, por lo menos 1.000, o por lo menos 1.250 aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[270] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y/o la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 con una o más inserciones,

sustituciones y/o eliminaciones de aminoácido, siempre y cuando la secuencia resultante tenga inmunogenicidad en un sujeto, por ejemplo, proporcionando una protección contra dos o más especies distintas de coronavirus. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, o la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 con una o más de las sustituciones de aminoácido que se muestran en la Tabla 1.

[271] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[272] En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[273] En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% (por ejemplo, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99%) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[274] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera

proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[275] En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

[276] En algunos aspectos, el vehículo es un virus (por ejemplo, un virus recombinante). En algunos aspectos, el vehículo es un virus vacuna (por ejemplo, un poxvirus tal como MVA), un adenovirus, un virus adenoasociado (AAV), un alfavirus, un lentivirus, un retrovirus, un baculovirus, un herpesvirus, un papilomavirus, o combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el

vehículo es un poxvirus. En algunos aspectos, el vehículo es un virus vacuna. En algunos aspectos, el vehículo es un virus vacuna Ankara modificado (MVA). En algunos aspectos, el vehículo es una partícula similar a virus. En algunos aspectos, el vehículo es un vehículo no viral. En algunos aspectos, el vehículo comprende dos o más tipos diferentes de virus y/o partículas similares a virus. En algunos aspectos, el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, adecuado para una ruta bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas).

[277] En algunos aspectos, el vehículo presenta una propiedad adyuvante. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, en algunos aspectos, la propiedad adyuvante del componente de administración promueve la movilización de las células presentadoras de antígeno al sitio de la administración de la vacuna y expresión del antígeno, aumentando así la captación del polinucleótido y los antígenos expresados por parte de las células presentadoras de antígeno profesionales para inducir la presentación en las MHC de Clase I y las MHC de Clase II.

[278] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus que se describe en la presente es una vacuna de ARNm. En algunos aspectos, la vacuna de ARNm comprende un ARN de hebra simple que puede ser traducido a la respectiva proteína al entrar a las células de un receptor. Además de las secuencias de tipo salvaje o con los codones optimizados que codifican para la secuencia del

antígeno, el ARN puede contener uno o más elementos estructurales para la máxima eficacia del ARN respecto a la estabilidad y eficacia de traducción (protección en el extremo 5', 5' UTR, UTR 3', cola poli(A)). En una forma de realización, el ARN contiene todos estos elementos. En algunos aspectos, el ARN comprende una modificación química.

[279] Además, se puede fusionar un péptido señal de secreción a las regiones que codifican para el antígeno, preferiblemente de manera que el péptido señal de secreción sea traducido como una marca en el extremo N terminal. En una forma de realización, el péptido señal de secreción corresponde al péptido señal de secreción de la proteína S. Las secuencias que codifican para péptidos conectores cortos predominantemente consisten en los aminoácidos glicina (G) y serina (S), tal como se usan habitualmente para las proteínas de fusión se pueden usar como conectores GS.

[280] Se puede hacer que la vacuna de ARNm forme complejos con proteínas y/o lípidos, preferiblemente lípidos, para generar partículas de ARN para la administración. Si se usa una combinación de diferentes ARN, los ARN pueden formar complejos entre sí o pueden formar complejos por separado con proteínas y/o lípidos para generar partículas de ARN para la administración.

[281] En algunos aspectos, la vacuna de ARNm se administra en la forma de una nanopartícula lipídica. La nanopartícula lipídica puede comprender cualquier lípido con capacidad de formar una partícula a la cual se unen una o más moléculas de ácido nucleico, o en la cual se encapsulan una o más moléculas de ácido nucleico.

[282] En algunos aspectos, la nanopartícula lipídica comprende uno o más lípidos catiónicos, y uno o más lípidos estabilizantes. En algunos aspectos, la

nanopartícula lipídica comprende un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico, un esteroide, un lípido catiónico ionizable, o cualquier combinación de los mismos.

[283] En algunas formas de realización, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un lípido neutro, un esteroide, un lípido conjugado con polímero; y el ARN, encapsulado dentro de la nanopartícula lipídica o asociado con ella.

[284] En algunos aspectos, la vacuna de ARNm comprende un ARNm que codifica para la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o combinaciones de las mismas. En algunos aspectos, la vacuna de ARNm comprende un ARNm que corresponde a la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o combinaciones de las mismas.

[285] En algunos aspectos, en la presente se provee una composición que comprende una nanopartícula lipídica y un ARN mensajero (ARNm) que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que comprende una primera secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la primera secuencia nucleotídica codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13.

[286] En algunos aspectos, la primera secuencia nucleotídica del párrafo 272 comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[287] En algunos aspectos, el ORF del párrafo 272 además comprende una segunda secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la segunda secuencia nucleotídica codifica para un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la segunda secuencia polinucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[288] En algunos aspectos, el ORF del párrafo 272 además comprende una tercera secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la tercera secuencia nucleotídica codifica para un tercer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, la tercera secuencia polinucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

[289] En algunos aspectos, la primera secuencia nucleotídica del párrafo 272 comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 12 y codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

[290] En algunos aspectos, la primera secuencia nucleotídica del párrafo 272 comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 12 y codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; en donde la segunda secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 4 y codifica para un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y en donde la tercera secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 6 y codifica para un tercer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

[291] En algunos aspectos, la nanopartícula lipídica del párrafo 272 comprende un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico, un estero, un lípido catiónico ionizable, o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el ARNm comprende una región no traducida (UTR) en el extremo 5' y una UTR 3'. En algunos aspectos, el ARNm comprende una modificación química.

[292] Los lípidos y nanopartículas lipídicas que comprenden ácidos nucleicos y su método de preparación se divulgan en, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 8.569.256, Patente de los EE.UU. No. 5.965.542 y Publicaciones de Patente de los EE.UU. Nos. 2016/0199485, 2016/0009637, 2015/0273068, 2015/0265708, 2015/0203446, 2015/0005363, 2014/0308304, 2014/0200257, 2013/0338210, 2013/0323269, 2013/0245107, 2013/0195920, 2013/0123338,

2013/0022649, 2013/0017223, 2012/0295832, 2012/0183581, 2012/0172411, 2012/0027803, 2012/0058188, 2011/0311583, 2011/0311582, 2011/0262527, 2011/0216622, 2011/0117125, 2011/0091525, 2011/0076335, 2011/0060032, 2010/0130588, 2007/0042031, 2006/0240093, 2006/0083780, 2006/0008910, 2005/0175682, 2005/0118253, 2005/0064595, 2004/0142025, 2007/0042031, y Pub. PCT Nos. WO 99/39741, WO 2018/081480, WO 2018/078053, WO 2017/004143, WO 2017/075531, WO 2015/199952, WO 2014/008334, WO 2013/086373, WO 2013/086322, WO 2013/016058, WO 2013/086373, WO 2011/141705, y WO 1999/009076, cuyas divulgaciones completas se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad para todos los propósitos.

[293] En el arte se describen otros lípidos y nanopartículas lipídicas ejemplificativas y su elaboración, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. No. U.S. 2012/0276209, Semple y col., 2010, Nat Biotechnol., 28(2):172-176; Akinc y col., 2010, Mol Ther., 18(7): 1357-1364; Basha y col., 2011, Mol Ther, 19(12): 2186-2200; Leung y col., 2012, J Phys Chem C Nanomater Interfaces, 116(34): 18440-18450; Lee y col., 2012, Int J Cancer., 131(5): E781-90; Belliveau y col., 2012, Mol Ther Nucleic Acids, 1: e37; Jayaraman y col., 2012, Angew Chem Int Ed Engl., 51(34): 8529-8533; Mui y col., 2013, Mol Ther Nucleic Acids, 2, e139; Maier y col., 2013, Mol Ther., 21(8): 1570-1578; y Tam y col., 2013, Nanomedicine, 9(5): 665-74, en donde cada una de las cuales se incorpora en su totalidad a modo de referencia. Los lípidos y su elaboración se pueden encontrar, por ejemplo, en la Publicaciones de los EE.UU. Nos. 2015/0376115 y 2016/0376224, las cuales se incorporan a la presente a modo de referencia.

[294] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus comprende una o más proteínas MoCoV S aisladas o fragmentos antigénicos de las mismas en una cantidad eficaz para inducir una respuesta inmunológica anti-coronavirus en un sujeto. Por ejemplo, la proteína recombinante (por ejemplo, una proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma) se puede aislar de un sistema de expresión adecuado, tal como bacterias, células de insecto o levaduras, por ejemplo, *E. coli*, *L. lactis*, *Pichia* o *S. cerevisiae* u otros sistemas de expresión en bacterias, insectos o levaduras, o sistemas de expresión en mamíferos tal como T-REx™ (Invitrogen). Por ejemplo, para preparar proteínas recombinantes aisladas, se puede emplear cualquier célula huésped adecuada, por ejemplo, *E. coli* o levaduras, o células huéspedes infectadas, para expresar esas proteínas. Esos sistemas de expresión celular también se pueden emplear como sistemas de administración, por ejemplo, cuando la proteína es una que se expresa sobre la superficie de la célula o de una manera secretada. Un sistema de administración celular adecuado puede ser uno para la administración oral. Una proteína recombinante útil en las composiciones y métodos de la invención se puede expresar en la superficie de una célula procariota o eucariota, o puede ser secretada por esa célula, y se puede expresar como una fusión o puede unirse a una molécula que altera la solubilidad (por ejemplo, previene la agregación) o la vida media de la molécula quimérica resultante, por ejemplo, una molécula tratada con PEG. En un aspecto, la vacuna contra el coronavirus puede comprender una célula recombinante que expresa una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, por ejemplo, en la superficie de la célula o como una proteína secretada.

[295] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus se encuentra en forma seca por congelación.

[296] En algunos aspectos, la vacuna contra el coronavirus además comprende un adyuvante.

5.3.4 Formulaciones farmacéuticas

[297] Las composiciones (por ejemplo, polinucleótidos, construcciones de ácido nucleico, vectores para vacunas contra el coronavirus, vacunas contra el coronavirus, o proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas) que se describen o ejemplifican en la presente se pueden formular con vehículos y excipientes convencionales, los cuales se seleccionan de acuerdo con la práctica habitual. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretenden para la administración por cualquier otra vía diferente de la administración oral, en general serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán de manera opcional excipientes tales como aquellos que se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sheskey, P.J. y col., eds., 9^{na} Ed., American Pharmacists Association, Washington, DC, y Pharmaceutical Press, Grayslake, IL (2020). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía en un rango entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, pero habitualmente entre aproximadamente 7 y 10 o entre aproximadamente 8 y 9, por ejemplo, para el poxvirus.

[298] Si bien es posible que los ingrediente activos se administren solos, estos pueden estar presentes como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, para uso veterinario y humano de la divulgación comprenden por lo menos un

ingrediente activo, junto con uno o más vehículos aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración precedentes. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y las formulaciones en general se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18va Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1990). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan mediante la asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, se le otorga forma al producto.

[299] Las formulaciones de la divulgación adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos en donde cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

[300] Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden incluir uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para el uso oral, se pueden preparar por ejemplo comprimidos, pastillas, pastillas romboidales,

suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el arte de la elaboración de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el objetivo de proveer una preparación agradable al paladar.

[301] Las formulaciones para uso oral también se pueden preparar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[302] Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato

de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[303] Las suspensiones oleosas también se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de Arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como aquellos descritos precedentemente, y los agentes saborizantes se pueden agregar para proveer una preparación oral agradable para el paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante el agregado de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[304] La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo pensada para administración oral para humanos puede contener aproximadamente entre 1 y 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo el cual puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95% de la composición total (peso : peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proveer cantidades que se puedan medir fácilmente para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa pensada para infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el objetivo de permitir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 mL/hora.

[305] Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal pueden tener un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango entre 0,1 y 500 micrones (incluyendo un tamaño de partícula en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca de manera de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración mediante aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos que se usan en la actualidad en el tratamiento o profilaxis de una condición dada.

[306] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[307] Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, ampollas o viales sellados, y se pueden almacenar en una condición seca por congelamiento (liofilizada) que requiere solo el agregado del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito precedentemente. Las formulaciones de dosificación unitaria ejemplificativas son

aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se describe precedentemente en la presente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[308] Se debe comprender que, además de los ingredientes que se mencionaron de manera particular precedentemente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el arte que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

[309] La invención además provee composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo como se definió precedentemente junto con un vehículo veterinario correspondiente. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de la administración de la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra manera inertes o aceptables en el arte veterinario y que son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra ruta deseada.

5.3.5 Composiciones farmacéuticas

[310] La presente divulgación también provee composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más polinucleótidos, construcciones de ácido nucleico, proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, vectores para vacunas contra el coronavirus, o vacunas contra el coronavirus que se describen o ejemplifican en la presente, o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la inoculación, por ejemplo, administración nasal, ocular, parenteral u oral. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas además comprenden

soluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas además comprenden agentes o excipientes auxiliares, como es conocido en el arte. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas se presentan en la forma de una dosis individual (dosis unitaria). Por ejemplo, las vacunas contra el coronavirus pueden contener aproximadamente entre 0,1 y 200 µg, por ejemplo, entre 30 y 100 µg o entre 15 y aproximadamente 100 µg, de cada proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que entra en su composición. En algunos aspectos, la vacuna que forma el principal constituyente de la composición de la vacuna puede comprender un virus único que codifica para una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, o dos o más virus que codifican para una combinación de antígenos de coronavirus, por ejemplo, por lo menos dos o tres antígenos diferentes de coronavirus, en donde por lo menos uno de los cuales es una proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma.

[311] Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y/o emulsiones estériles acuosas o no acuosas, que pueden contener agentes o excipientes auxiliares conocidos en el arte. Los ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se pueden usar vehículos o vendajes oclusivos para aumentar la permeabilidad en piel y potenciar la absorción del antígeno. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden comprender en general una solución liposomal que contiene la forma de dosificación líquida. Las formas adecuadas para suspender los liposomas incluyen emulsiones, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en el

arte, tales como el agua purificada. Además de los diluyentes inertes, dichas composiciones también pueden incluir adyuvantes, agentes de humectación, agentes emulsionantes y de suspensión, o agentes edulcorantes, saborizantes o perfumantes.

[312] Tal como resultará evidente para un experto en la materia, la concentración óptima del agente activo en una composición farmacéutica de la divulgación necesariamente dependerá del o de los agentes específicos usados, las características del mamífero, el tipo y la cantidad de adyuvante, si está presente, y/o la naturaleza de la infección. Estos factores pueden ser determinados por un experto en las artes médicas y farmacéuticas en vista de la presente divulgación.

[313] Las dosificaciones específicas se pueden ajustar dependiendo de las condiciones de la enfermedad, la edad, el peso corporal, el origen étnico, las condiciones de salud general, sexo, dieta, estilo de vida y/o régimen terapéutico actual del mamífero, así como también para intervalos de dosis pretendidos, rutas de administración, tasa de excreción, y combinaciones de fármacos.

[314] Además de los polinucleótidos, las construcciones de ácido nucleico, las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, los vectores para vacunas contra el coronavirus, o las vacunas contra el coronavirus que se describen o ejemplifican en la presente, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo aceptable para la administración de una composición a mamíferos, que comprende uno o más excipientes no tóxicos que no reaccionan ni reducen la eficacia de los agentes farmacológicamente activos contenidos en

la presente. La proporción y el tipo de vehículo farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica puede variar dependiendo de la ruta elegida para su administración. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para las composiciones de la presente divulgación se describen en los textos de farmacia estándares. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18^{va} Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1990). Los ejemplos no limitantes específicos de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, o similares y combinaciones de los mismos.

[315] En algunos aspectos, la composición farmacéutica además comprende cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes que potencian la eficacia de la preparación, estabilizantes, conservantes, y similares.

[316] En algunos aspectos, la composición farmacéutica además comprende un ácido biliar o un derivado del mismo, en particular en la forma de una sal. Estos incluyen derivados de ácido cólico y sales de los mismos, en particular sales de sodio de ácido cólico o derivados de ácido cólico. Los ejemplos de ácidos biliares y derivados de los mismos incluyen ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido hiodesoxicólico y derivados tales como derivados glico, tauro, amidopropil-1-propanosulfónico y amidopropil-2-hidroxi-1-propanosulfónico de los ácidos biliares mencionados precedentemente, o N,N-bis(3Dgluconoamidopropil)desoxicolamida. Un ejemplo particular es el desoxicolato de sodio (NaDOC).

[317] Los ejemplos de estabilizantes adecuados incluyen inhibidores de proteasas, azúcares tales como sacarosa y glicerol, polímeros encapsulantes,

agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), proteínas y polipéptidos tales como gelatina y poliglicina y combinaciones de los mismos.

[318] En algunos aspectos, la composición farmacéutica además comprende uno o más adyuvantes. Los adyuvantes adecuados para la inclusión en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen, a título enunciativo no taxativo, aquellos que son bien conocidos en el arte, tales como adyuvante completo de Freund (CFA), adyuvante incompleto de Freund (IFA), escualeno, escualano, alumbre, y diferentes aceites, los cuales se encuentran disponibles de diferentes fuentes, tales como Novartis (por ejemplo, adyuvante MF59 de Novartis).

[319] Dependiendo de la ruta de administración, las composiciones (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) pueden tomar la forma de una solución, suspensión, emulsión, o similar. Una composición se puede administrar mediante una ruta de administración bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas a un mamífero, por ejemplo, humanos y otros mamíferos. Las composiciones se pueden formular para una ruta particular de administración, por ejemplo, formuladas para la administración oral, administración nasal, o administración intravenosa.

[320] Para la administración parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, o intradérmica), las composiciones (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptados. Para la administración mediante inyección, la composición puede estar en una solución en un vehículo acuoso estéril que también puede contener otros solutos tales como soluciones amortiguadoras o conservantes, así como también cantidades suficientes de sales farmacéuticamente aceptables o de glucosa para hacer isotónica a la solución.

[321] Las composiciones (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) se pueden administrar al sistema respiratorio, por ejemplo, a la nariz, cavidades de los senos, membranas de los senos o pulmones, de cualquier manera adecuada, tal como mediante inhalación a través de la boca o por vía intranasal. La composición se puede dispensar como una aspersion nasal en polvo o líquida, suspensión, gotas nasales, un gel o ungüento, a través de un tubo o catéter, mediante una jeringa, mediante un packtail, mediante compresas, o mediante infusión submucosal. La composición se puede administrar de manera conveniente en la forma de una aspersion en aerosol usando un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado, por ejemplo, sin

limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser controlada mediante la provisión de una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular de manera de contener una mezcla de polvo de la composición y un polvo base adecuado tal como lactosa o almidón. Los ejemplos de formulaciones intranasales y métodos de administración se pueden encontrar en las Publicaciones PCT WO 01/41782, WO 00/33813, y en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.180.603; 6.313.093; y 5.624.898, las cuales se incorporan a la presente a modo de referencia y para todos los propósitos. Un propelente para una formulación en aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono, o un solvente de bajo punto de ebullición basado en hidrocarburos. La composición se puede administrar de manera conveniente en la forma de una presentación de aspersión en aerosol con un nebulizador o similar. En algunos aspectos, los ingredientes activos se micronizan de manera adecuada de manera de permitir la inhalación sustancialmente de todos los ingredientes activos en los pulmones al administrar la formulación en polvo seco, por lo tanto los ingredientes activos tendrán un tamaño de partícula menor que 100 micrones (por ejemplo, menor que 20 micrones, entre 1 y 10 micrones, o entre 0,2 y 0,4 micrones). En algunos aspectos, la composición está empaquetada en un dispositivo que puede proveer una cantidad predeterminada, y en general eficaz, de la composición farmacéutica por medio de inhalación, por ejemplo, un aspersor o inhalador nasal.

[322] En algunos aspectos, la composición (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) se administra en forma profiláctica. Por ejemplo, la administración de la composición puede comenzar antes o al momento de la infección. En algunos aspectos, la composición se administra hasta aproximadamente 1 mes o más (por ejemplo, hasta aproximadamente 4 meses o más) antes que el mamífero se exponga a un coronavirus. En algunos aspectos, la composición se administra tan pronto como 1 semana antes de la infección (por ejemplo, entre 1 y 5 días antes de la infección).

[323] En algunos aspectos, la composición (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) se presenta en una dosis individual o dividida en dosis administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En algunos aspectos, se administra una dosis de la composición en un determinado día, seguido por una o más dosis de refuerzo espaciadas según se desee. En algunos aspectos, se da una vacunación inicial, seguida por un refuerzo de la misma vacuna entre aproximadamente una semana y aproximadamente dos meses (por ejemplo, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente cinco semanas, aproximadamente seis semanas,

aproximadamente siete semanas, o aproximadamente ocho semanas) después de la vacunación inicial.

[324] La dosificación de una vacuna de virus vivo para un animal tal como un organismo mamífero adulto puede ser de entre aproximadamente 10^2 y 10^{15} , por ejemplo, entre 10^3 y 10^{12} unidades formadoras de placas de lisis (PFU)/kg, o cualquier rango o valor entre los mismos. Para los poxvirus (por ejemplo, virus vacuna o MCA) que expresan una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, la dosificación de PFU o proteína MoCoV S inmunorreactiva o fragmento antigénico de la misma en cada dosis de la vacuna de virus replicado se puede estandarizar para contener una cantidad adecuada, por ejemplo, entre 30 y 100 μg , tal como entre 15 y 100 μg , o cualquier rango o valor entre los mismos, o la cantidad recomendada por las agencias de gobierno u organizaciones profesionales reconocidas. Si el poxvirus expresa una proteína de coronavirus diferente o fragmento antigénico de la misma, la proteína puede estandarizarse.

[325] En algunos aspectos, los rangos de dosificación terapéuticamente eficaces y óptimos para las composiciones (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) se pueden determinar usando métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, se pueden inocular sujetos voluntarios o animales de prueba con dosificaciones variables a intervalos programados y se pueden evaluar muestras de sangre de prueba para ver los niveles de anticuerpo y/o actividad neutralizante de coronavirus presente en la sangre, por ejemplo, por análisis de

transferencia Western. Dichos resultados se pueden usar para refinar una dosificación de inmunización optimizada y un esquema para la inmunización eficaz de sujetos mamíferos, específicamente humanos.

5.3.6 Células huéspedes

[326] La presente divulgación también provee células huéspedes (por ejemplo, células huéspedes recombinantes) que comprenden uno o más polinucleótidos, construcciones de ácido nucleico, vectores para vacunas contra el coronavirus, o proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas que se describen en la presente o cualquier combinación de las mismas. Las células huéspedes incluyen células procariotas, células eucariotas inferiores tales como levaduras, otras células eucariotas tales como células de insecto, y células eucariotas superiores tales como células de mamífero. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula huésped de humano. En algunos aspectos, la célula huésped es una línea celular. Las células huéspedes de mamífero incluyen, a título enunciativo no taxativo, las células CHO, VERO, BHK, Hela, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 y T47D, NS0 (una línea celular de mieloma murino que no produce en forma endógena ninguna cadena de inmunoglobulina), CRL7030, COS (por ejemplo, COS1 o COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10, HBK, NSO, HT1080 y HsS78Bst.

[327] En algunos aspectos, las células huéspedes se preparan mediante la introducción de los polinucleótidos, construcciones de ácido nucleico, o vectores para vacunas contra el coronavirus que se describen en la presente dentro de las células mediante técnicas de fácil disponibilidad para los expertos en la materia. Estas incluyen, a título enunciativo no taxativo, transfección mediada

por fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, transducción, infección, lipofección y otras técnicas tales como las que se hallan en Sambrook y col. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 2da. ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1989)).

5.3.7 Kits y Envases

[328] La presente divulgación también provee envases que comprenden cualquier composición (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma, o composición farmacéutica) descrita o ejemplificada en la presente. En algunos aspectos, el envase es un vial de vidrio.

[329] La presente divulgación también provee kits que comprenden por lo menos una composición (por ejemplo, polinucleótido, construcción de ácido nucleico, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma, o composición farmacéutica) descrita y ejemplificada en la presente. Los kits se pueden usar para suministrar polinucleótidos, vectores, vacunas, composiciones farmacéuticas, y otros agentes para usar en métodos diagnósticos, de investigación básica, o terapéuticos, entre otros.

[330] En algunos aspectos, el kit además comprende un vial de vidrio. En algunos aspectos, el kit además comprende instrucciones para usar la composición (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el

coronavirus, proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma, o composición farmacéutica que se describe o ejemplifica en la presente) en un método para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus. En algunos aspectos, el kit además comprende instrucciones para usar la composición (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma, o composición farmacéutica que se describe o ejemplifica en la presente) en un método para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite.

5.3.8 Métodos

[331] La presente divulgación también provee métodos para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus, en donde el método comprende administrar al sujeto una o más dosis (por ejemplo, una cantidad eficaz) de cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente.

[332] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra el uno o más antígenos de coronavirus. En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el

coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra los antígenos de coronavirus de por lo menos dos cepas de coronavirus diferentes. En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra los antígenos de coronavirus de por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, o por lo menos once cepas de coronavirus diferentes. En algunos aspectos, las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279. En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus de un coronavirus surgido recientemente.

[333] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma son eficaces para inducir una respuesta inmunológica

adaptativa en el sujeto contra por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra el por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta humoral de anticuerpos contra el por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra el por lo menos un antígeno de coronavirus y una respuesta humoral de anticuerpos contra el por lo menos un antígeno de coronavirus.

[334] Una respuesta inmunológica adaptativa a una composición o vacuna es el desarrollo en el organismo huésped de una respuesta inmunológica celular y/o humoral (por ejemplo, mediada por anticuerpos) contra un polipéptido viral, por ejemplo, una preparación, polipéptido viral administrado o uno codificado por una molécula de ácido nucleico administrada, que puede prevenir o inhibir la infección por virus estructuralmente relacionados en forma estrecha, así como también virus relacionados en forma más distante. Usualmente, dicha respuesta implica que el sujeto produzca anticuerpos, células B, células T colaboradoras, células T supresoras, y/o células T citotóxicas dirigidas específicamente contra un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés.

[335] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma se administran al sujeto mediante una ruta de administración bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal,

intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas.

[336] En algunos aspectos, el sujeto es un mamífero. En algunos aspectos, el sujeto es un humano.

[337] La presente divulgación también provee métodos para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar una o más dosis (por ejemplo, una cantidad eficaz) de cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma al sujeto.

[338] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con una cepa de coronavirus que se selecciona del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63. En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con un coronavirus surgido recientemente.

[339] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el

coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco cepas diferentes de coronavirus. En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con un coronavirus surgido recientemente y por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco cepas diferentes de coronavirus. En algunos aspectos, las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

[340] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma son eficaces para inducir una respuesta inmunológica adaptativa en el sujeto contra por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra el por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta humoral de anticuerpos contra el por lo menos un antígeno de coronavirus. En algunos aspectos, la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra el por lo menos un antígeno de coronavirus y una respuesta humoral de anticuerpos contra el por lo menos un antígeno de coronavirus.

[341] En algunos aspectos, la una o más dosis del polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma se administran al sujeto mediante una ruta de administración bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosal, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas.

[342] En algunos aspectos, el sujeto es un mamífero. En algunos aspectos, el sujeto es un humano.

[343] El proceso de administración puede variar, dependiendo del agente o agentes y del efecto deseado. Por lo tanto, el proceso de administración involucra la administración de un agente terapéutico (por ejemplo, cualquier polinucleótido, construcción de ácido nucleico, composición farmacéutica, vector para vacunas contra el coronavirus, vacuna contra el coronavirus, o proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma que se describe o ejemplifica en la presente) a un paciente que requiere dicho tratamiento. Los métodos para administrar composiciones que comprenden vacunas de ADN se describen en las Patentes de los EE.UU. Nos. 4.945.050 y 5.036.006.

[344] La administración se puede lograr mediante cualquier medio apropiado para el agente terapéutico, por ejemplo, mediante una vía de administración parenteral, mucosal, pulmonar, tópica, basada en catéter u oral. La administración parenteral puede incluir por ejemplo, subcutánea, intravenosa,

intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intralinfática e inyección en el tejido de un órgano. La administración mucosal puede incluir, por ejemplo, la administración intranasal, preferiblemente administrada en las vías aéreas de un paciente, es decir, nariz, senos, garganta, pulmones, por ejemplo, como gotas nasales, mediante nebulización, vaporización, u otros métodos conocidos en el arte. La administración oral o intranasal puede incluir la administración de un propelente. La administración pulmonar puede incluir la inhalación del agente. La administración basada en catéter puede incluir la administración mediante administración basada en catéter iontoforético. La administración oral puede incluir la administración de una píldora recubierta, o la administración de un líquido por boca. La administración en general también puede incluir la administración con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, una solución amortiguadora, un polipéptido, un péptido, un conjugado polisacárido, un liposoma, y/o un lípido, de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

[345] En algunos aspectos, la cantidad eficaz de un vector viral (por ejemplo, un poxvirus tal como MVA) o partícula similar a virus puede ser entre 1×10^4 y 1×10^8 UFP o TCID₅₀, por ejemplo, entre 1×10^6 y 1×10^7 UFP o TCID₅₀, que se puede administrar como una dosis individual o en dos o más dosis, o cada dosis puede incluir entre 1×10^4 y 1×10^8 UFP o TCID₅₀, por ejemplo, entre 1×10^6 y 1×10^7 UFP o TCID₅₀. Por ejemplo, cada dosis puede tener el mismo número de UFP, o la o las dosis de refuerzo pueden tener cantidades mayores o menores en relación con la dosis inicial. El refuerzo inicial se puede administrar entre 1 y 8 semanas después de la dosis de sensibilización, por ejemplo, 3 a 4 semanas

después de la dosis de sensibilización. La dosis de sensibilización y/o la o las dosis de refuerzo pueden incluir un adyuvante.

[346] La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique de otra manera, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología que se encuentran dentro de las habilidades del arte. Dichas técnicas se explican por completo en la literatura. Véase, por ejemplo, Sambrook y col., ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2da ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook y col., ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning*, Volúmenes I y II; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis y col. Patente de los EE.UU. No. 4.683.195; Hames y Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames y Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation*; Freshney (1987) *Culture Of Animal Cells* (Alan R. Liss, Inc.); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press) (1986); Perbal (1984) *A Practical Guide To Molecular Cloning*; the treatise, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller y Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells*, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu y col., eds., *Methods In Enzymology*, Vols. 154 y 155; Mayer y Walker, eds. (1987) *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Academic Press, London); Weir y Blackwell, eds., (1986) *Handbook Of Experimental Immunology*, Volúmenes I-IV; *Manipulating the Mouse Embryo*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986); Crooks, *Antisense drug Technology: Principles, strategies y applications*, 2^{da} Ed. CRC Press (2007) y en Ausubel y col. (1989) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley y Sons, Baltimore, Md.).

[347] Todas las referencias citadas precedentemente, así como también todas las referencias citadas en la presente y las secuencias de aminoácidos o de nucleótidos (por ejemplo, números de GenBank y/o números de Uniprot), se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad.

[348] Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración pero no a modo de limitación.

6. EJEMPLOS

6.1. Generación *In Silico* de Secuencias de Proteínas de la Espícula Mosaico de Coronavirus

[349] Se descargó un total de 552 secuencias de proteínas de la espícula (S) de coronavirus de diversas cepas de coronavirus de humano (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, MERS-CoV, SARS-CoV, y SARS-CoV-2) y cepas de beta coronavirus de murciélago estrechamente relacionadas (BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279) (FIG. 1) disponibles en la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/>) y se cribaron para excluir secuencias duplicadas, parciales, incompletas o incorrectas (FIG. 2A). Las secuencias de proteínas S de coronavirus resultantes del recorte se usaron para generar *in silico* tres secuencias de proteínas S mosaico de coronavirus (MoCoV) (M1, M2, y M3) optimizadas para un número máximo de potenciales epitopes para células T (PTE) presentes en las secuencias de la glicoproteína de la espícula del coronavirus. En particular, la M1 se optimizó para un número máximo de PTE presentes en las secuencias de la glicoproteína de la espícula de coronavirus de HCoV-OC43, las cepas de beta coronavirus de murciélago, y siete variantes del SARS-CoV-2. La M2 se optimizó para un número máximo de

PTE presentes en las secuencias de la glicoproteína de la espícula de coronavirus del MERS-CoV. La M3 se optimizó para un número máximo de PTE presentes en las secuencias de la glicoproteína de la espícula de coronavirus de HCoV-NL63 y HCoV-229E.

[350] Para generar las secuencias de las proteínas M1, M2, y M3, se usó un “algoritmo genético” (por ejemplo, la herramienta de diseño de vacunas epígrafe desarrollada por Los Alamos National Labs para el trabajo con VIH y disponible en <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/EPIGRAPH/epigraph.html>) para generar, seleccionar, y “recombinar” (*in silico*) los epitopes potenciales para células T (9 aminoácidos de longitud) en proteínas “mosaico”, que pueden proveer una mayor cobertura de las cepas de coronavirus, y por lo tanto una inmunogenicidad optimizada, en comparación con cualquier proteína S individual de coronavirus de tipo salvaje (FIG. 2A). En las opciones de parámetros, el parámetro de longitud de epitope se configuró a una longitud de aminoácidos de 9. El parámetro de número de ensayos se configuró a 1 con 0 pasos de refinamiento iterativos. El parámetro de semillas aleatorias se configuró a 0, y se eliminaron los epitopes con 2 conteos o menos.

[351] La secuencia mosaico representa la secuencia completa o de longitud completa de la proteína y/o de las regiones de interés, así como también la diversidad completa de las secuencias “centrales” provistas. El uso de una secuencia mosaico para una vacuna contra el VIH-1, que recombinaba epitopes potenciales para células T en las proteínas Gag, Pol, y Env, ya se ha informado (Fischer y col., *Nature Medicine* 13:100 (2007)). La cobertura antigénica combinada de las proteínas mosaico M1, M2, y M3 es de 85%, que es similar a

los resultados de las proteínas mosaico previamente descritas y eficaces (Callaway, E., *Nature* 579(7800):481 (2020)).

[352] La estrategia *in silico* descrita precedentemente para las proteínas mosaico M1, M2, y M3 también se usó para generar tres proteínas MoCoV S adicionales — MB, M4, y M5. Para la MoCoV MB, se descargaron diversas secuencias de proteínas completas (10.000 secuencias) de la proteína S de SARS-CoV-2 de la cepa de coronavirus de humanos de los diferentes continentes disponibles en la base de datos de virus del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (América del Norte, América del Sur, Europa, África, Oceanía y Asia) en un rango de fechas entre junio de 2020 y septiembre de 2020. Las secuencias de proteínas S de SARS-CoV-2 se cribaron para excluir secuencias duplicadas, parciales, incompletas o incorrectas, y se creó una base de datos de secuencias de proteínas S de SARS-CoV-2 correspondientes a todos los continentes (entre 100 y 500 secuencias). Se usó la herramienta de diseño de vacunas epígrafe para generar, seleccionar, y “recombinar” (*in silico*) epitopes potenciales para células T (9 aminoácidos de longitud) a partir de la base de datos de secuencias de proteínas S de SARS-CoV-2 en la proteína mosaico MB.

[353] Para la MoCoV M4, se descargaron diversas secuencias completas de ácido nucleico que codifican para proteínas S de SARS-CoV-2 de la cepa de coronavirus de humanos, que incluyeron secuencias de Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, a partir de la base de datos GISAID. Las secuencias de ácido nucleico se cribaron para excluir secuencias duplicadas, parciales, incompletas o incorrectas y se tradujeron a secuencias de aminoácidos. Las secuencias de aminoácidos resultantes se alinearon y usaron para crear una base de datos de

secuencias. La base de datos de secuencias además contuvo las secuencias de proteínas S de SARS-CoV-2 obtenidas de un huésped inmunocomprometido (Choi, B., y col., *N Engl J Med.* 383(23):2291-2293 (2020)). Se usó la herramienta de diseño de vacunas epígrafe para generar, seleccionar, y “recombinar” (*in silico*) epitopes potenciales para células T (9 aminoácidos de longitud) a partir de la base de datos de secuencias de proteínas S de SARS-CoV-2 en la proteína mosaico M4.

[354] Para la MoCoV M5, inicialmente se descargaron 448 secuencias de proteínas S de MERS-CoV y 54 secuencias de proteínas S de coronavirus (CoV) de murciélago similares a SARS. Las secuencias de ácido nucleico se cribaron para excluir secuencias duplicadas, parciales, incompletas o incorrectas y se tradujeron a secuencias de aminoácidos. Las secuencias de aminoácidos resultantes se alinearon y usaron para crear una primera base de datos de secuencias. A partir de la primera base de datos de secuencias, se probaron diferentes proporciones de secuencias de proteínas S de MERS-CoV y CoV de murciélago similares a SARS (es decir, diferentes proporciones de MERS-CoV: CoV de murciélago similares a SARS) usando la herramienta de diseño de vacunas epígrafe para obtener un mosaico que incluyera fragmentos de ambos grupos. Para la mayoría de las combinaciones, se obtuvieron mosaicos con una secuencia idéntica a la proteína S de MERS-CoV excepto cuando: (1) se tomaron 36 secuencias de proteínas S de MERS-CoV y (2) se tomaron 54 secuencias de proteínas S de coronavirus de murciélago similares a SARS, o combinaciones cercanas a estas. Por lo tanto, se creó una segunda base de datos de secuencias usando 36 secuencias de proteínas S de MERS-CoV y 54 secuencias de proteínas S de CoV de murciélago similares a SARS a partir de la primera base

de datos de secuencias. Se usó la herramienta de diseño de vacunas epígrafe para generar, seleccionar, y “recombinar” (*in silico*) epitopes potenciales para células T (9 aminoácidos de longitud) a partir de la segunda base de datos de secuencias de proteínas S de MERS-CoV y CoV de murciélago similares a SARS en una proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS (SEQ ID NO: 18).

[355] La secuencia de la proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS obtenida de la segunda base de datos de secuencias es idéntica a la secuencia de la proteína S de MERS-CoV en las regiones del dominio N terminal (NTD) y del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S de MERS-CoV, mientras que el resto de la secuencia de la proteína S de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS tiene una mayor similitud a la proteína S del CoV de murciélago similar a SARS Rs3367. La proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS tiene un 82% de identidad de secuencia de aminoácidos con la proteína S de MERS-CoV y 48% de identidad de secuencia de aminoácidos con la proteína S del CoV de murciélago similar a SARS Rs3367. La cobertura antigénica combinada que se obtuvo para la proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS fue de 41,4%, debido a la diferencia entre los virus MERS-CoV y CoV de murciélago similares a SARS. Se usó la herramienta de diseño de vacunas epígrafe para evaluar la cobertura antigénica de la proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS con respecto al grupo de las secuencias de proteínas S de MERS-CoV y el grupo de las secuencias de proteínas S de CoV de murciélago similares a SARS. La proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS tiene una cobertura antigénica de 67,7% para el

grupo de secuencias de proteínas S de MERS-CoV y 23,1% para el grupo de secuencias de proteínas S de CoV de murciélago similares a SARS.

[356] Previamente se demostró que las sustituciones de prolina en las posiciones de aminoácido 1060 y 1061 (V1060P y L1061P) de la proteína S de MERS-CoV estabilizan la proteína S de MERS-CoV en la conformación de prefusión e incrementan mucho la expresión y el rendimiento de la proteína S de MERS-CoV. Véase Pallesen, J. y col., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(35): E7348-E7357 (2017). Por lo tanto, se generó la MoCoV M5 (SEQ ID NO: 13) modificando la secuencia de la proteína S mosaico de MERS-CoV/CoV de murciélago similares a SARS para introducir las sustituciones de aminoácido K1060P y L1061P.

[357] Se cuantificaron las mutaciones de las 448 secuencias de proteínas S de MERS-CoV de la primera base de datos de secuencias con el objetivo de conocer qué mutaciones son las más frecuentes y sus posibles efectos entre la proteína S y la célula diana. Se identificaron 160 mutaciones de la proteína S de MERS-CoV pero solo 13 de las mutaciones tuvieron frecuencias representativas entre las 448 secuencias de proteínas S de MERS-CoV (Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencias Representativas de Mutaciones de la Proteína S de MERS-CoV

Mutación	Frecuencia	Región de la Proteína S
T95I	9	Dominio N Terminal
S126A	20	Dominio N Terminal
D158Y	9	Dominio N Terminal
F228L	20	Dominio N Terminal
L411F	29	Dominio de Unión al Receptor

T424I	12	Dominio de Unión al Receptor
F473S	18	Dominio de Unión al Receptor
D510G	7	Dominio de Unión al Receptor
I529T	24	Dominio de Unión al Receptor
L745F	19	
Q833R	33	
A1193S	28	
Q1208H	19	
V1314A	7	Dominio Transmembrana

[358] Se había informado previamente que las mutaciones D510G y I529T de la proteína S de MERS-CoV que se muestran en la Tabla 1 incrementan la resistencia de la entrada dirigida por la proteína S a la neutralización mediante los anticuerpos monoclonales y los sueros de los pacientes de MERS. Véase Klein-Weber, H. y col., *Journal of Virology*, 93(2): e01381-18 (2019).

[359] La FIG. 2A-2B provee un esquema de un ejemplo de estrategia con vacuna mosaico, que fue la estrategia que se usó para generar las secuencias mosaicos de M1, M2, M3, M4, M5, y MB. Se seleccionan secuencias naturales, por ejemplo, de aislados a campo, de una diversidad de coronavirus. Se eliminan las repeticiones de secuencias. Se generan poblaciones de secuencias recombinadas *in silico*, y se compara la cobertura de una secuencia de cada población con la secuencia natural, por ejemplo, como si la misma fuese la secuencia representativa de la población. Se evalúa una secuencia mosaico representativa de cada población para ver su aptitud. En general se excluyen las secuencias representativas con epítopes para células T raros. Para hacer

evolucionar aún más las secuencias, se pueden recombinar *in silico* las secuencias mosaicos parentales, por ejemplo, tomando pares de secuencias parentales al azar, para generar secuencias hijas. Se determina la aptitud de la o las secuencias hijas al azar y si la aptitud tiene una mejor cobertura que las secuencias de entrada, la parental con la menor puntuación se reemplaza por la secuencia hija con la mayor puntuación o, si la puntuación de la secuencia hija es la más alta para la población, la misma es la representativa para esa población. La determinación de la puntuación de las secuencias representativas en una población se puede repetir hasta que la aptitud ya no mejore más, por ejemplo, durante un número de ciclos tal como de 10 ciclos.

6.2. Construcción de Vacunas de Proteína S Mosaico En Base a Pox

[360] Las tres secuencias mosaicos de M2, M3, y MB que se generaron *in silico* se retrotradujeron, se optimizaron sus codones, y se modificaron para reducir la estructura secundaria del ARN y para eliminar los sitios de entrada a ribosoma y las secuencias de terminación de la transcripción (por ejemplo, TTTTNT) (FIG. 2B). Las secuencias mosaicos M2, M3, y MB optimizadas se sintetizaron entonces en forma comercial (GenScript USA, Inc.) y se clonaron en un vector para vacunas de virus vacuna Ankara modificado (MVA) (Brewoo y col., *Vacuna* 31:1848 (2013) para generar el vector para vacunas basado en MoCoV MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (FIG. 3C). El MVA se considera como uno de los vectores para vacunas recombinantes más avanzados; se ha evaluado en diferentes modelos animales como candidato vacunal contra muchas infecciones virales, bacterianas y parasíticas. El vector MVA-MoCoV-MB-M2-M3 ejemplificado en la presente contiene promotores nuevos y fuertes, potenciadores de la

transcripción, y señales de secreción para optimizar la expresión de antígeno, lo que finalmente proveerá mejores respuestas inmunológicas.

[361] Para coexpresar las tres proteínas mosaico MB, M2, y M3 a partir del vector MVA-MoCoV-MB-M2-M3, se diseñaron dos casetes de expresión (FIGS. 3A-3C). El primer casete de expresión se insertó en el locus de la timidina quinasa (TK) del vector para vacunas MVA y codifica para la MB y los marcadores de selección GFP (proteína fluorescente verde) y GPT (xantina guanina fosforribosil transferasa), que ayudará en el proceso de detección y selección del virus recombinante, y los segmentos de ADN del gen TK (flanco 1 y flanco 2) para dirigir el evento de inserción génica (FIGS. 3B y 3C). El segundo casete se insertó en el gen de la hemaglutinina (HA) y contiene los mosaicos M2 y M3, un gen mCherry (proteína fluorescente), que ayuda a detectar el virus recombinante, y los segmentos de ADN del locus HA (flanco 1 y flanco 2) (FIGS. 3A y 3C).

6.3. Análisis de la Expresión de la Proteína MoCoV S a partir de los Vectores para Vacuna Basados en MoCoV

[362] Se analizó la expresión de la proteína MoCoV S a partir de los vectores para vacunas basados en MoCoV por análisis de transferencia Western. Se infectaron fibroblastos de embrión de pollo (células DF-1) con el vector para vacunas basado en MoCoV MoCoV-MB-M2-M3 o bien con un vector MVA control a una multiplicidad de infección (MOI) de 5 PFU/célula. Las células infectadas se incubaron durante 1 hora a 37°C. Los pellets de las células infectadas se cosecharon 24 horas después de la infección y se lisaron con solución amortiguadora para muestras de Laemmli (BioRad). Se fraccionaron las proteínas por SDS PAGE, y se transfirieron las proteínas a membrana de

nitrocelulosa para la detección de la proteína S mosaico usando suero de humanos convalecientes (anticuerpo primario) y un anticuerpo de cabra anti-humano conjugado con HRP (anticuerpo secundario). Se usó 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) para visualizar la proteína S mosaico en las membranas. Cada monómero de proteína S homotrimérica de coronavirus tiene un peso molecular predicho en el rango entre aproximadamente 180 kDa y aproximadamente 200 kDa (Huang, Y., y col., *Acta Pharmacologica Sinica* 41:1141-1149 (2020)). Como se muestra en la FIG. 4, la proteína S mosaico (MB, M2, y M3) se detectó en la proteína cosechada de las células DF-1 infectadas con el vector para vacunas de MoCoV-MB-M2-M3 pero no en la proteína cosechada de las células infectadas con el vector MVA control. De esta manera estos datos demuestran la generación exitosa de un vector MVA que expresa las proteínas MoCoV S.

6.4. Análisis de la Expresión de la Proteína MoCoV S mediante *Pichia pastoris*

[363] Se clonan uno o más ADNc que codifican para una proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma divulgado en la presente (por ejemplo, MB, M2, M3, M4, M5, M5 + D510G, M5 + I529T, M5 + D510G + I529T, fragmentos antigénicos de las mismas y cualquier combinación de las mismas) en uno o más vectores plasmídicos (por ejemplo, pGEX-6P-1 o pPICZα-A) usando métodos convencionales, tales como los que se describen en Chuck, C., y col., *Virus Genes* 38:1-9 (2009). Se llevan a cabo PCR y/o secuenciación de colonias usando cebadores para el vector para verificar que el uno o más ADNc están ligados en los sitios correctos. La expresión del uno o más ADNc se consigue en células de levadura de *Pichia pastoris* competentes (por ejemplo, *P. pastoris*

cepa KM71H) transformadas con el uno o más vectores plasmídicos usando métodos convencionales, tales como los que se describen en Chuck, y col. (2009) y Tan, W., y col., *Arch. Biochem. Biophys.* 452:119 (2006)).

[364] Se cosechan las proteínas, y opcionalmente se purifican, a partir de las células de levadura de *Pichia pastoris* usando métodos convencionales, tales como los que se describen en Chuck, y col. (2009). Se fraccionan las proteínas mediante SDS PAGE, y se transfieren las proteínas a membrana de nitrocelulosa para la detección de la proteína S mosaico usando suero de humanos convalecientes (anticuerpo primario) y un anticuerpo de cabra anti-humano conjugado con HRP (anticuerpo secundario). Se usa 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) para visualizar la proteína S mosaico en las membranas. Cada monómero de proteína S homotrimérica de coronavirus tiene un peso molecular predicho en el rango entre aproximadamente 180 kDa y aproximadamente 200 kDa (Huang, Y., y col., *Acta Pharmacologica Sinica* 41:1141-1149 (2020)). La proteína S mosaico se detecta en las células de levadura de *Pichia pastoris* transformadas con el uno o más vectores plasmídicos que contienen el ADNc, pero no en las células de levadura de *Pichia pastoris* transformadas con uno o más plásmidos control que carecen del ADNc. Opcionalmente, el uno o más vectores plasmídicos que contienen el ADNc además codifican para uno o más marcadores de expresión (por ejemplo, uno o más marcadores de expresión fluorescentes, tales como una GFP), y se detecta la expresión del uno o más marcadores en las células de levadura de *Pichia pastoris* transformadas usando métodos convencionales, por ejemplo, por microscopía de fluorescencia. Dichos datos demuestran la exitosa expresión de las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas en *Pichia pastoris*.

6.5. Análisis de la eficacia de MoCoV-MB y MoCoV-MB-M2-M3 en el enfrentamiento con el aislado de SARS-CoV-2 Washington en un modelo de ratón K18-hECA2

[365] Los vectores para vacunas MoCoV-MB (también denominado en la presente "MB") y MoCoV-MB-M2-M3 (también denominado en la presente "MB 2.3") se generaron como se describió precedentemente en las secciones 6.1 y 6.2. En la FIG. 6A se muestra un ejemplo de curso temporal del experimento. En el día 0 del experimento, seis grupos que contenían ocho ratones K18-hECA2 (cinco semanas de edad) recibieron la administración de la vacuna o placebo a través de inyección intramuscular. Como se indica en la Tabla 2 más adelante, el grupo 1 y el grupo 2 recibieron la administración de 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB, el grupo 3 y el grupo 4 recibieron la administración de 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB-M2-M3, el grupo 5 recibió la administración de 50 μ L de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 como control positivo, y el grupo 6 recibió la administración de un placebo (PBS) como control negativo. En el día 21 del experimento, el grupo 2 recibió la administración de otras 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB, el grupo 4 recibió la administración de otras 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB-M2-M3, y el grupo 5 recibió una dosis adicional de 50 μ L de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2. En el día 35 del experimento, se anestesiaron los animales con 5% de isoflurano, luego se enfrentó a los seis grupos con 1×10^5 UFP de SARS-CoV-2 (aislado Washington) por administración intranasal. Diez días después de la infección (dpi) o cuando los animales alcanzaron los criterios de punto final (más de 20% de pérdida de peso corporal, distrés respiratorio, inapetencia, signos de deshidratación, falta

de movilidad o condición corporal crítica), los mismos se sacrificaron en forma humanitaria.

[366] Después de la eutanasia, se recolectaron varios tejidos. Se recolectó el pulmón derecho de ambas cepas de animales, se pesó, y se homogeneizó durante 1 minuto con esferas de diámetro entre 0,5 y 2,3 mm en 1 mL de Trizol usando un mezclador de esferas Biospec Mini. Luego se centrifugaron las muestras a 4°C y 10.000 g durante 5 minutos y se almacenó el sobrenadante a -80°C para la determinación de las cargas virales. Se recolectó el pulmón izquierdo, el corazón y riñón izquierdo de ambas cepas de animales, se llenaron con formalina amortiguada a pH neutro al 10% usando un catéter veterinario 26G y se conservaron en la formalina para la evaluación de los cambios histopatológicos.

[367] Se extrajo sangre de la vena maxilar usando una lanceta de 4 mm con entre 100 µl y 200 µl recolectados en tubos Microvette® 500 serum Z-Gel. La recolección de sangre se hizo en el día 21 y el día 35 antes de las administraciones de sustancias (por ejemplo, antes de la vacunación o el enfrentamiento). Se centrifugaron las muestras de sangre a 10.000xg durante 5 min a 20°C y se recolectó el suero y se almacenó a -80°C.

Tabla 2 Estudios Preclínicos en Ratones por Enfrentamiento con Aislado Washington de SARS-CoV-2

Grupo (N=8)	Vacuna	Dosis de Vacuna (PFU)	Ruta	Refuerzo (21 DPV)	Dosis de Enfrentamiento (PFU)
1	MoCoV-MB	5x10 ⁷	IM		1x10 ⁵
2	MoCoV-MB	5x10 ⁷	IM	Sí	1x10 ⁵

3	MoCoV-MB-M2-M3	5x10 ⁷	IM		1x10 ⁵
4	MoCoV-MB-M2-M3	5x10 ⁷	IM	Sí	1x10 ⁵
5	Espícula	NA	IM	Sí	1x10 ⁵
6	Negativo (PBS)	NA	IM		

PFU = unidades formadoras de placas de lisis; IM = ruta intramuscular; DPV = días después de la vacunación

[368] En las FIGS. 6B-6F se muestran los resultados de este estudio. Los animales K18-hACE-2 comenzaron a perder peso dos días después de la inyección. Todos los grupos vacunados se recuperaron en el día 3 y mantuvieron su peso corporal sin ninguna variación significativa. Todos los animales del grupo control continuaron perdiendo peso mostrando síntomas de enfermedad hasta que alcanzaron los criterios de punto final para eutanasia humanitaria en el día 6 después de la infección (FIG. 6B). Estos síntomas incluyeron reducción de la actividad, reducción de la condición corporal, posición encorvada, pelaje ondulado, descarga nasal y ocular. No hubo diferencias entre los grupos vacunados, solo el grupo control fue diferente. Estos datos demuestran que ambas vacunas de MoCoV-MB y MoCoV-MB-M2-M3 confieren protección contra los efectos perjudiciales del SARS-CoV-2.

[369] Para todos los ratones ACE-2, todos los animales que recibieron vacunas basadas en MVA sobrevivieron al enfrentamiento letal con SARS-CoV-2, solo los animales del grupo control murieron a los 6 días después de la infección (FIG. 6C).

[370] Se analizó la actividad de los anticuerpos mediante pruebas de neutralización por reducción de placas de lisis (PRNT). Se obtuvieron muestras

de suero de cada ratón a los 21 días después de la vacunación y 35 días después de la vacunación. En este ensayo, las muestras de suero se inactivaron con calor mediante incubación a 56°C durante 30 minutos, se diluyeron en forma seriada al cuarto en 1X DMEM (dilución de trabajo en el rango entre 1:8 y 1:8192), se combinaron con un volumen igual de 800 UFP de SARS-CoV-2 (para diluciones finales de suero en el rango entre 1:16 y 1:16384), y se incubaron durante 1 hora a 37°C y 5% de CO₂. Se usaron cincuenta µl por pocillo de esta mezcla de virus y suero para infectar placas sembradas con células Vero E6 a una confluencia de 90% y se incubaron durante 2 horas. Después de la incubación, se extrajo el inóculo de la placa, y se agregaron 150 µl de solución de sobre capa por pocillo (1X DMEM con 2% de carboximetil celulosa [CMC] y 2% de FBS) y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂. La sobrecapa se descartó entre 24 y 36 horas después de la infección y se agregaron 200 µL de solución amortiguadora de fijación (75% de acetona, 15% de metanol, 5% de ácido acético glacial y 5% de PBS) por pocillo y se incubó durante 15 min a -20°C. Se lavaron las placas hasta eliminar completamente la sobrecapa (entre 3 y 4 veces). Se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpos primarios (anticuerpo monoclonal humano [CR3022] contra la Glicoproteína de la Espícula de SARS-CoV-2 S1 - ABCAM ab273073 y Anticuerpo Neutralizante Anti-RBD de Proteína de la Espícula de SARS-CoV-2, IgG1 Humana [AS35]- ACROBIOSYSTEMS) diluidos (1:2000) en solución amortiguadora de bloqueo (PBS-T [1X PBS+0,05% de Tween-20], leche en polvo al 5% y 5% de FBS) y se incubaron a 4°C durante una noche con agitación lenta constante. Después de lavar dos veces con PBS-T, se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpo secundario diluido (1:2000) (anticuerpo de cabra anti-IgG [H+L] de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante) y se incubó a 37°C durante

1 hora con agitación lenta constante. Se lavaron las placas dos veces con PBS-T y se agregaron 100 µL/pocillo de sustrato Cromógeno/Peróxido y se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se lavaron las placas con agua corriente y se dejaron secar durante una noche. Se escanearon las placas usando un lector de placas ELISPOT (ImmunoSPOT-Cellular Technology). Se contó el número de focos de replicación en las placas escaneadas y se calcularon los valores de PRNT50 usando el programa de computación Viridot (Katzelnick y col. 2018). Los gráficos se hicieron con el programa de computación GraphPad Prism.

[371] Los animales K18-hACE-2 vacunados tuvieron títulos similares de anticuerpos neutralizantes (PRNT50). Los títulos se incrementaron con el refuerzo (en las muestras del día 35), sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos vacunados (FIGs. 6D-6E). Los grupos tratados con MoCoV-MB, refuerzo de MoCoV-MB, MoCoV-MB-M2-M3, refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3 tuvieron un título medio por grupo de 982,97 (SD=866,86), 465,39 (SD=320,41) 353,37 (SD=169,91) y 567,58 (SD=486,94) para el día 21 y 2523,62 (SD=2518,16), 6511,27 (SD=5150,89), 549,12 (SD=442,75) y 3493,18 (SD=2885,68) para el día 35 respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT50) contra SAR-CoV-2 cepa WA a los 21 y 35 días después de la vacunación para los ratones K18-hACE-2 vacunados.

Punto de Tiempo	Grupo	Animal										Media	SD
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
PRNT50 títulos 21 dpv	MoCoV-MB	943,93	3264,11	481,76	1477,13	354,5	962	614,75	704,07	595,39	432,05	982,97	866,86
	refuerzo de MoCoV-MB	124,35	600,05	371,42	387,84	183,74	485,82	1241,71	652,94	256,32	349,72	465,39	320,41
	MoCoV-MB-M2-M3	139,74	71,62	306,54	500,08	544,06	452,3	203,11	395,46	554,38	366,43	353,37	169,91
	refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	163,6	289,92	445,75	422,59	81,3	139,25	1565,35	637,54	719,09	1211,37	567,58	486,94
	Solución amortiguadora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	MoCoV-MB	531,80	7821,67	2474,84	6424,60	460,63	1412,56	1568,09	1835,55	1666,82	1039,61	2523,62	2518,16

PRNT5 0 títulos 35 dpv	refuerzo de MoCoV-MB	8983,0 0	10337,9 0	0,00	12977,1 1	5550,4 9	13528,7 4	4582,3 1	0,00	699,90	8453,2 0	6511,2 7	5150,8 9
	MoCoV-MB-M2-M3	498,44	103,53	652,89	385,31	472,20	455,38	1730,0 9	479,05	494,09	220,22	549,12	442,75
	refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	9187,7 4	7402,93	4412,9 0	3942,56	381,21	591,15	1090,3 8	2852,0 5	2365,9 9	2704,9 3	3493,1 8	2885,6 8
	Solución amortiguadora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

[372] En conjunto, los mayores títulos de anticuerpos y las menores cargas virales de los ratones que recibieron la vacuna de MoCoV-MB o bien la vacuna de MoCoV-MB-M2-M3 demostraron la eficacia de las vacunas contra el aislado Washington de SARS-CoV-2 en los ratones K18-hECA2.

6.6. Análisis de la eficacia de MoCoV-MB y MoCoV-MB-M2-M3 en el enfrentamiento con la variante sudafricana del SARS-CoV-2 en un modelo de ratón C57/BL6

[373] Se generaron los vectores para vacunas MoCoV-MB y MoCoV-MB-M2-M3 como se describió precedentemente en las secciones 6.1 y 6.2. En la FIG. 6A se muestra un ejemplo de curso temporal del experimento. En el día 0 del experimento, seis grupos que contenían ocho ratones C57/BL6 (cinco semanas de edad) recibieron la administración de la vacuna o placebo a través de inyección intramuscular. Como se muestra en la Tabla 4 más adelante, el grupo 1 y el grupo 2 recibieron la administración de 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB, el grupo 3 y el grupo 4 recibieron la administración de 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB-M2-M3, el grupo 5 recibió la administración de 50 μ L de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 como control positivo, y el grupo 6 recibió la administración de un placebo (PBS) como control negativo. En el día 21 del experimento, el grupo 2 recibió la administración de otras 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB, el grupo 4 recibió la administración de otras 5×10^7 UFP de la vacuna de MoCoV-MB-M2-M3, y grupo 5 recibió la administración de otros 50 μ L de la Proteína de la Espícula de SARS-CoV-2. En el día 35 del experimento, se anestesiaron los animales con 5% de isoflurano, luego se enfrentó a los seis grupos con 6×10^4 UFP de SARS-CoV-2 5325 (Variante sudafricana) por administración intranasal. Se pesaron y se monitorearon los

animales para ver problemas de salud, pérdida de peso, inapetencia, reducción de actividad y problemas de respiración. Diez días después de la infección (dpi) o cuando los animales alcanzaron los criterios de punto final (más de 20% de pérdida de peso corporal, distrés respiratorio, inapetencia, signos de deshidratación, falta de movilidad o condición corporal crítica), los mismos se sacrificaron en forma humanitaria.

[374] Después de la eutanasia, se recolectaron varios tejidos. Se recolectó el pulmón derecho de ambas cepas de animales, se pesó, y se homogeneizó durante 1 minuto con esferas de diámetro entre 0,5 y 2,3 mm en 1 mL de Trizol usando un mezclador de esferas Biospec Mini. Luego se centrifugaron las muestras a 4°C y 10.000 g durante 5 minutos y se almacenó el sobrenadante a -80°C para la determinación de las cargas virales. Se recolectó el pulmón izquierdo, el corazón y riñón izquierdo de ambas cepas de animales, se llenaron con formalina amortiguada a pH neutro al 10% usando un catéter veterinario 26G y se conservaron en la formalina para la evaluación de los cambios histopatológicos.

[375] Se extrajo sangre de la vena maxilar usando una lanceta de 4 mm con entre 100 µl y 200 µl recolectados en tubos Microvette® 500 serum Z-Gel. La recolección de sangre se hizo en el día 21 y el día 35 antes de las administraciones de sustancias (por ejemplo, antes de la vacunación o el enfrentamiento). Se centrifugaron las muestras de sangre a 10.000xg durante 5 min a 20°C y se recolectó el suero y se almacenó a -80°C.

Tabla 4: Estudios Preclínicos en Ratones por Enfrentamiento con la Variante sudafricana del SARS-CoV-2

Grupo (N=8)	Vacuna	Dosis de Vacuna (PFU)	Ruta	Refuerzo (21 DPV)	Dosis de Enfrentamiento (PFU)
1	MoCoV-MB	5×10^7	IM		6×10^4
2	MoCoV-MB	5×10^7	IM	Sí	6×10^4
3	MoCoV-MB-M2-M3	5×10^7	IM		6×10^4
4	MoCoV-MB-M2-M3	5×10^7	IM	Sí	6×10^4
5	Proteína de la Espícula-GLA		IM	Sí	6×10^4
6	Negativo (PBS)	NA	IM		6×10^4

PFU = unidades formadoras de placas de lisis; IM = ruta intramuscular; DPV = días después de la vacunación

[376] Se analizó la actividad de los anticuerpos mediante pruebas de neutralización por reducción de placas de lisis (PRNT). Se obtuvieron muestras de suero de cada ratón 21 días después de la vacunación y 35 días después de la vacunación. En este ensayo, las muestras de suero se inactivaron con calor mediante incubación a 56°C durante 30 minutos, se diluyeron en forma seriada al cuarto en 1X DMEM (dilución de trabajo en el rango entre 1:8 y 1:8192), se combinaron con un volumen igual de 800 UFP de SARS-CoV-2 (para diluciones

finales de suero en el rango entre 1:16 y 1:16384), y se incubaron durante 1 hora a 37°C y 5% de CO₂. Se usaron cincuenta µl por pocillo de esta mezcla de virus y suero para infectar placas sembradas con células Vero E6 a una confluencia de 90% y se incubaron durante 2 horas. Después de la incubación, se extrajo el inóculo de la placa, y se agregaron 150 µl de solución de sobre capa por pocillo (1X DMEM con 2% de carboximetil celulosa [CMC] y 2% de FBS) y se incubó a 37°C y 5% de CO₂. Se descartó la sobrecapa entre 24 y 36 horas después de la infección y se agregaron 200 µL de solución amortiguadora de fijación (75% de acetona, 15% de metanol, 5% de ácido acético glacial y 5% de PBS) por pocillo y se incubó durante 15 min a -20°C. Se lavaron las placas hasta eliminar completamente la sobrecapa (entre 3 y 4 veces). Se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpos primarios (anticuerpo monoclonal humano [CR3022] contra la Glicoproteína de la Espícula de SARS-CoV-2 S1 - ABCAM ab273073 y Anticuerpo Neutralizante Anti-RBD de Proteína de la Espícula de SARS-CoV-2, IgG1 Humana [AS35]- ACROBIOSYSTEMS) diluidos (1:2000) en solución amortiguadora de bloqueo (PBS-T [1X PBS+0,05% de Tween-20], leche en polvo al 5% y 5% de FBS) y se incubaron a 4°C durante una noche con agitación lenta constante. Después de lavar dos veces con PBS-T, se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpo secundario diluido (1:2000) (anticuerpo de cabra anti-IgG [H+L] de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante) y se incubó a 37°C durante 1 hora con agitación lenta constante. Se lavaron las placas dos veces con PBS-T y se agregaron 100 µL/pocillo de sustrato Cromógeno/Peróxido y se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se lavaron las placas con agua corriente y se dejaron secar durante una noche. Se escanearon las placas usando un lector de placas ELISPOT (ImmunoSPOT-Cellular

Technology). Se contó el número de focos de replicación en las placas escaneadas y se calcularon los valores de PRNT50 usando el programa de computación Viridot (Katzelnick y col. 2018). Los gráficos se hicieron con el programa de computación GraphPad Prism.

[377] En las FIGS. 7A-7D se muestran los resultados de este estudio. Los animales no mostraron problemas de salud después de la vacunación y antes del enfrentamiento con SARS-CoV-2. Uno de los animales C57BL6J murió durante los procedimientos de extracción de sangre, y por lo tanto, se eliminó del estudio. Los animales C57BL6J no mostraron síntomas clínicos después del enfrentamiento, sin embargo, hubo una leve reducción de peso en el día 3 después de la infección para algunos animales (FIG. 7A). No se notaron diferencias entre los Grupos. Para los animales C57BL6J, todos los individuos sobrevivieron hasta el final de este estudio (FIG. 7B).

[378] Todos los animales C57BL6J vacunados tuvieron títulos similares de anticuerpos neutralizantes (PRNT50). Los títulos se incrementaron levemente con el refuerzo (en las muestras del día 35), sin embargo, no hubo evidencia de diferencias entre los animales tratados con las construcciones de vacuna (FIG. 7C-7D). Los grupos tratados con MoCoV-MB, refuerzo de MoCoV-MB, MoCoV-MB-M2-M3, refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3 tuvieron un título medio PRNT50 por grupo de 969,64 (SD=1302,46), 503,64 (SD=582,08), 342,00 (SD=275,78), 1041,90 (SD=1304,25) para el día 21 y 1045,20 (SD=1158,52), 3286,57 (SD=3306,98), 175,16 (SD=124,65) y 1696,20 (SD=1295,26) para el día 35 respectivamente. Para el grupo tratado con la proteína de la espícula esto fue detectable solo a los 35 **días después de la vacunación** con un título PRNT50 medio de 467,76 (SD=783,38) (Tabla 5 más adelante).

Tabla 5. Títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT₅₀) contra SAR-CoV-2 cepa WA a los 21 y 35 dpv para los ratones C57BL6J vacunados 21 y 35 días después de la vacunación

Punto de Tiempo	Grupo	Animal								Media	SD
		1	2	3	4	5	6	7	8		
PRNT ₅₀ títulos 21 dpv	MoCoV-MB	305,37	1172,98	127,44	392,08	1074,59	4047,68	229,21	407,76	969,64	1302,46
	refuerzo de MoCoV-MB	453,90	65,77	68,80	1855,47	382,29	566,53	126,42	509,91	503,64	582,08
	MoCoV-MB-M2-M3	191,15	104,96	407,92	844,68	237,98	632,25	288,97	28,11	342,00	275,78
	refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	60,83	681,74	3913,96	329,54	1907,85	346,54	137,10	957,60	1041,90	1304,25
	Espícula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Solución amortiguadora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	MoCoV-MB	459,00	1720,90	181,78	482,42	1158,17	3615,77	320,68	422,87	1045,20	1158,52

PRNT ₅₀ títulos 35 dpv	refuerzo de MoCoV-MB	8162,55	385,26	5816,20	7429,67	0,00	1938,35	1530,96	1029,56	3286,57	3306,98
	MoCoV-MB- M2-M3	68,84	137,79	87,75	365,22	107,91	378,70	157,64	97,45	175,16	124,65
	refuerzo de MoCoV-MB- M2-M3	507,68	2481,21	3132,03	3472,64	2069,10	1427,90	93,23	385,80	1696,20	1295,26
	Espícula	0,00	762,88	2212,36	0,00	0,00	754,64	12,21	0,00	467,76	783,38
	Solución amortiguadora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

[379] En conjunto, los títulos de anticuerpos de los ratones que recibieron la vacuna de MoCoV-MB o bien la vacuna de MoCoV-MB-M2-M3 mostraron la eficacia de las vacunas contra la variante sudafricana del SARS-CoV-2 en los ratones C57/BL6.

6.7. Anticuerpos Neutralizantes contra Variantes del SARS-CoV-2 después de la Vacunación con Vacunas de MoCoV-MB o MoCoV-MB-M2-M3

[380] Usando las muestras de sangre que se obtuvieron precedentemente en las secciones 6.5 y 6.6, se midieron los títulos de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 USA/PHC658/2021 (Linaje B.1.617.2; variante Delta) y SARS-CoV-2 aislado de un paciente colombiano (Linaje B.1.621, variante Mu), mediante una prueba de neutralización por reducción de focos de lisis.

[381] En este ensayo, las muestras de suero se inactivaron con calor mediante incubación a 56°C durante 30 minutos, se diluyeron en forma seriada al cuarto en 1X DMEM (dilución de trabajo en el rango entre 1:8 y 1:8192), se combinaron con un volumen igual de 800 UFP de SARS-CoV-2 (para diluciones finales de suero en el rango entre 1:16 y 1:16384), y se incubaron durante 1 hora a 37°C y 5% de CO₂. Se usaron cincuenta µl por pocillo de esta mezcla de virus y suero para infectar placas sembradas con células Vero E6 a una confluencia de 90% y se incubaron durante 2 horas. Después de la incubación, se extrajo el inóculo de la placa, y se agregaron 150 µl de solución de sobre capa por pocillo (1X DMEM con 2% de carboximetil celulosa [CMC] y 2% de FBS) y se incubó a 37°C y 5% de CO₂. Se descartó la sobrecapa entre 24 y 36 horas después de la infección y se agregaron 200 µL de solución amortiguadora de fijación (75% de acetona, 15% de metanol, 5% de ácido acético glacial y 5% de PBS) por pocillo y se

incubaron durante 15 min a -20°C. Se lavaron las placas hasta eliminar completamente la sobrecapa (entre 3 y 4 veces). Se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpos primarios (anticuerpo monoclonal humano [CR3022] contra la Glicoproteína de la Espícula de SARS-CoV-2 S1 - ABCAM ab273073 y Anticuerpo Neutralizante Anti-RBD de la Espícula de SARS-CoV-2, IgG1 Humana [AS35]- ACROBIOSYSTEMS) diluidos (1:2000) en solución amortiguadora de bloqueo (PBS-T [1X PBS+0,05% de Tween-20], leche en polvo al 5% y 5% de FBS) y se incubaron a 4°C durante una noche con agitación lenta constante. Después de lavar dos veces con PBS-T, se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpo secundario diluido (1:2000) (anticuerpo de cabra anti-IgG [H+L] de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante) y se incubó a 37°C durante 1 hora con agitación lenta constante. Se lavaron las placas dos veces con PBS-T y se agregaron 100 µL/pocillo de sustrato Cromógeno/Peróxido y se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se lavaron las placas con agua corriente y se dejaron secar durante una noche. Se escanearon las placas usando un lector de placas ELISPOT (ImmunoSPOT-Cellular Technology). Se contó el número de focos de replicación en las placas escaneadas y se calcularon los valores de PRNT50 usando el programa de computación Viridot (Katzelnick y col. 2018). Los gráficos se hicieron con el programa de computación GraphPad Prism.

[382] Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra la variante Delta del SARS-CoV-2 (B.1.617.2) en ambas cepas de ratones (Tabla 6 y Tabla 7). Los grupos de K18-hACE-2 tratados mostraron mayores niveles de anticuerpos neutralizantes que los animales C57BL6J. Los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la cepa delta fueron comparables a los obtenidos para la

cepa Washington. Los títulos también se incrementaron en los grupos tratados con refuerzo (FIGs. 8A-8B).

Tabla 6. Títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT50) contra la Cepa Delta de SAR-CoV-2 de muestras de suero de 35 días después de la vacunación de ratones C57BL6J vacunados.

Grupos	Animal								Medi a	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
MoCoV-MB	23,72	32,0 7	0,00	21,05	13,62	101,5 5	11,2 3	15,6 1	27,36	31,43
Refuerzo de MoCoV-MB	66,63	46,3 3	116,0 6	654,9 1	1043,3 6	120,8 2	67,8 9	0,00	264,5 0	377,4 1
MoCoV-MB-M2-M3	0,00	0,00	0,00	16,81	0,00	79,73	0,00	0,00	12,07	27,97
Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	16,11	92,7 4	173,5 9	209,2 4	12,23	33,18	0,00	0,00	67,14	82,78
Espícula	0,00	0,00	50,04	0,00	0,00	0,00	41,6 1	0,00	11,46	21,33
Solución amortiguadora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 7. Títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT50) contra la Cepa Delta de SAR-CoV-2 de muestras de suero de 35 días después de la vacunación de ratones K18-hACE-2 vacunados.

Grupos	Animales										Med ia	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
MoCoV-MB	180, 1	107 0,77	239, 68	530, 3	NA	424, 63	373, 7	NA	301 ,02	254 ,4	421, 83	285, 22

refuerzo de	116	430	157	240	301	158	133	917	172	738	172	121
MoCoV-MB	2,7	7,9	5,89	2,16	8,93	5,37	3,59	,71	,59	,06	1,49	7,96
MoCoV-MB-M2-M3	220,39	23,09	123,31	66,41	90,43	142,3	149,84	137,66	109,91	24,54	108,79	60,45
refuerzo de	115	142	990,	190	160,	277,	282,	750	196	243	738,	611,
MoCoV-MB-M2-M3	6,74	5,65	74	3,76	41	55	75	,81	,34	,42	82	2
Solución amortiguadora	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0

[383] Los anticuerpos neutralizantes contra la variante Mu del SARS-CoV-2 (B.1.621) se detectaron para ambas cepas de ratones (Tabla 8 y Tabla 9). Los grupos K18-hACE-2 mostraron mayores niveles de anticuerpos neutralizantes que los animales C57BL6J. Los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la cepa Mu fueron levemente inferiores a los obtenidos para la cepa Washington. Los títulos también se incrementaron en los grupos tratados con refuerzo (FIG. 9A-9B).

Tabla 8. Títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT50) contra la Cepa Mu del SAR-CoV-2 de muestras de suero de 35 días después de la vacunación de ratones C57BL6J vacunados.

Grupos	Animal								Medi a	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
MoCoV-MB	97,64	12,98	0	51,23	27,33	0	9,94	13,82	26,62	33,16
Refuerzo de MoCoV-MB	487,56	166,55	66,31	3679,83	2395,09	75,68	498,56	60,73	928,79	1357,74

MoCoV-MB-M2-M3	0	50,6	0	0	5,21	0	12,6	20,	11,1	17,68
							6	96	8	
Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	60,0	0	49,4	12,92	0	22,	16,2	0	20,1	23,11
	4		1			68	3		6	
Espícula	6,19	0	381,	25,72	36,7	30,	NA	53,	76,2	135,7
			38			41		57	8	4
Solución amortiguadora	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 9. Títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT50) contra la Cepa Mu de SAR-CoV-2 de muestras de suero de 35 días después de la vacunación de ratones K18-Hace-2 Vacunados.

Grupos	Animal										Med ia	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
MoCoV-MB	30,1	80,1	28,	144,	100,	21,	105,	13,4	56,	0,0	64,6	45,5
	1		93	77	97	4	03	9	98	0	4	8
Refuerzo de MoCoV-MB	607,	344,	592	812,	1639	51,	157,	38,0	60,	53,	435,	508,
	44	28	,4	13	,95	28	73	3	44	73	74	18
MoCoV-MB-M2-M3	45,3	0,00	12,	0,0	41,0	0,0	0,0	209,	35,	6,8	58,5	75,7
	3		97	0	1	0	0	87	38	2	6	2
Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	22,2	49,2	17,	38,6	116,	27,	14,7	113,	22,	35,	45,7	37,7
	1	4	83	2	24	17	6	06	87	68	7	5
Solución amortiguadora	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0

[384] Finalmente, estos datos demostraron que las vacunas indujeron títulos de anticuerpos comparables contra todas las cepas de SARS-CoV-2 evaluadas, con resultados similares a la cepa WA usada en el enfrentamiento. Todas las construcciones produjeron títulos de anticuerpos neutralizantes contra las cepas Delta y Mu. Por lo tanto, se espera que las vacunas también confieran protección contra estas cepas.

6.8. Carga de ARN Viral de SARS-CoV-2 Después de la Vacunación con Vacunas de MoCoV-MB o MoCoV-MB-M2-M3

[385] Usando las muestras de pulmón que se obtuvieron después de la eutanasia de los animales en las secciones 6.5 y 6.6 previas, se extrajo el ARN de las muestras de pulmón homogeneizadas en 1 mL de Trizol usando un kit Direct-zol™ RNA Miniprep Plus de Zymo Research siguiendo el protocolo del fabricante. En resumen, se mezclaron 350 µL de la muestra de tejido homogeneizado en TRIzol® con un volumen igual de etanol de grado para biología molecular entre 95 y 100%, se homogeneizaron con vórtex y se transfirieron a una columna de sílice para proceder a la purificación de ARN de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración del eluato de ARN se cuantificó usando un NanoDrop 1000 y se evaluó su calidad mediante los índices de pureza 260/280 y 260/230, los que deber estar entre 1,8 y 2,0 y entre 1,8 y 2,2, respectivamente. Las muestras que presentaban concentraciones muy bajas (<70 ng/µL) o impurezas se procesaron nuevamente. Se diluyeron las muestras de ARN a una concentración de 100 ng/reacción de PCR. En los casos en que la concentración inicial de la muestra era muy baja y cuando no era posible obtener esta concentración, se usaron 8,5 µL del eluato y la concentración de ARN en la reacción de PCR se calculó en forma individual.

[386] La carga de ARN viral se cuantificó usando análisis por transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RT-qPCR) con curva estándar. Se usó el iTaq One-Step Universal Probes Kit de Bio-rad y los cebadores y sondas del 2019-nCoV RUO Kit de Integrated DNA Technologies. Este kit de RT-qPCR se basa en las recomendaciones de CDC-USA e identifica al gen específico N del SARS-CoV-2. Se usaron 8,5 µL de ARN de cada muestra para un volumen final de reacción de 20 µL en el instrumento de ciclado térmico iCycler (Bio-Rad). Se llevó a cabo un ciclo inicial de 10 minutos a 50°C para la transcripción reversa, seguido por una activación de la polimerasa de 3 minutos a 95°C, luego, se hicieron 45 ciclos de PCR con una desnaturalización de 15 segundos a 95°C y 30 segundos a 55°C para la hibridización de los cebadores, elongación y pasos de lectura. Se incluyó un control negativo NTC (control sin molde) y 8 estándares en la prueba para llevar a cabo la calibración o curva estándar.

[387] Para las titulaciones de los virus, también se realizó un ensayo de formación de focos de lisis. Se homogeneizaron las muestras de pulmón en DMEM suplementado con 2% de Suero Fetal Bovino (FBS) usando un batidor de esferas, y luego se diluyeron en forma seriada (al décimo) (entre sin diluir y 1:100.000) por duplicado. Se usó un volumen de 50 µL de estas diluciones para infectar placas de 96 pocillos sembradas con células Vero E6. Se incubaron las placas a 37°C (5% de CO₂) durante 1 hora. Luego, se agregó una solución de sobrecapa (DMEM 1x con 2% de carboximetil celulosa y 2% de FBS) y se incubaron durante 24 horas. Se eliminó la sobrecapa y se agregaron 200 µL por pocillo de solución amortiguadora de fijación de acetona-metanol (75% de acetona + 15% de metanol + 5% de ácido acético glacial + 5% de PBS) y se

incubaron durante 15 minutos a -20°C. Se lavaron las placas hasta eliminar completamente la sobrecapa (entre 3 y 4 veces). Se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal humano [CR3022] contra la Glicoproteína de la Espícula de SARS-CoV-2 S1 - ABCAM ab273073) diluido (1:2000) en solución amortiguadora de bloqueo y se incubó durante una noche a 4°C con agitación lenta constante. Después de lavar dos veces con PBS-T, se agregaron 100 µL/pocillo de anticuerpo secundario diluido (1:2000) (anticuerpo de cabra anti-IgG [H+L] de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante) y se incubó a 37°C durante 2 horas con agitación lenta constante. Se lavaron las placas dos veces con PBS-T y se agregaron 100 µL/pocillo de sustrato Cromógeno/Peróxido y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se lavaron las placas con agua corriente y se dejaron secar durante una noche. Se escanearon las placas usando un lector de placas ELISPOT (ImmunoSPOT-Cellular Technology) y se contó el número de focos de replicación en las placas escaneadas usando el programa de computación Viridot y se calcularon los títulos virales.

[388] En la Tabla 10 se muestran los resultados de PCR para los animales C57BL6J. Se observó amplificación del ARN de SARS-CoV-2 para todos los grupos. El grupo tratado con la solución amortiguadora mostró una concentración de ARN levemente superior en comparación con los otros grupos. Sin embargo, solo el grupo tratado con refuerzo de MB fue estadísticamente diferente al grupo tratado con la solución amortiguadora, todos los otros grupos no mostraron diferencias (FIG. 10A). El candidato vacunal MB-2-3 presentó concentraciones de ARN de SARS-CoV-2 similares al grupo tratado con la solución amortiguadora, siendo esto consistente con los resultados de las PRNT,

en donde este grupo tuvo el título de anticuerpos neutralizantes más bajo en comparación con los otros grupos.

Tabla 10. Resultados de la Cuantificación de ARN y RT-qPCR de pulmones de ratones C57BL6J vacunados.

Grupo	Código de ID	Peso de Tejido (g)	Concentración de ARN (ng/μl)	Ciclo umbral (Ct)	Copias de SARS-CoV-2/μL	Copias de SARS-CoV-2/g
MoCoV-MB	311	0,06	685,67	31,7	28,50	1116662,57
	312	0,07	212,24	0,00	0,00	0,00
	313	0,04	542,66	24,94	2550,00	1,19E+08
	314	0,05	881,95	38,39	0,33	2,00E+08
	315	0,09	118,84	0,00	0,00	0,00
	316	0,06	197,85	37,15	0,76	1,08E+08
	317	0,05	263,00	0,00	0,00	0,00
	318	0,03	270,1	0,00	0,00	0,00
Refuerzo de MoCoV-MB	319	0,03	304,65	0,00	0,00	0,00
	320	0,04	226,74	0,00	0,00	0,00
	321	0,03	199,59	0,00	0,00	0,00
	322	0,06	220,21	39,7	0,14	1,97E+08
	323	0,05	286,89	0,00	0,00	0,00
	324	0,04	152,85	0,00	0,00	0,00
	325	0,06	281,7	0,00	0,00	0,00
	326	0,05	265,27	32,65	15,10	2,75E+08
MoCoV-MB-	327	0,05	387,13	23,25	7900,00	2,10E+08
M2-M3	328	0,02	464,66	21,84	20200,00	1,61E+09

	329	0,05	695,7	27,73	400,00	19082057,1
	330	0,03	448,72	32,02	23,10	1184620,8
	331	0,04	657,46	22,65	11800,00	6,65E+08
	332	0,06	115,38	25,27	2050,00	29285714,3
	333	0,05	224,45	0,00	0,00	0,00
	334	0,05	291,63	25,18	2180,00	43594518,9
Refuerzo de MoCoV-MB- M2-M3	335	0,04	305,77	37,23	0,72	1,88E+08
	336	0,03	409,61	0,00	0,00	0,00
	337	0,08	332,65	35,15	2,86	4,08E+08
	338	0,03	421,49	31,76	27,30	1315048,8
	339	0,06	377,13	26,15	1140,00	24567325,7
	340	0,1	614,31	30,55	61,10	1286891,69
	341	0,04	218,99	0,00	0,00	0,00
	342	0,06	124,8	0,00	0,00	0,00
Proteína de la Espícula -GLA	343	0,07	84,06	31,96	23,90	2,93E+08
	344	0,03	71,96	31,41	34,50	9,86E+08
	345	0,09	110,29	37,32	0,68	6,44E+08
	346	0,05	210,66	34,84	3,51	6,02E+08
	347	0,07	217,64	0,00	0,00	0,00
	348	0,03	175,58	31,8	26,60	7,60E+05
	350	0,05	80,69	0,00	0,00	0,00
Solución amortiguadora (Control)	352	0,1	215,81	22,55	12500,00	1,07E+08
	353	0,05	165,75	19,67	85300,00	1,46E+09
	354	0,04	727,52	25,54	1720,00	1,07E+08
	355	0,08	85,28	0,00	0,00	0,00

	356	0,05	553,57	16,22	851000,00	3,23E+14
	357	0,06	83,77	18,19	229000,00	3,27E+09
	358	0,07	48,43	0,00	0,00	0,00
	359	0,05	562,21	34,21	5,35	2,06E+08

[389] En la Tabla 11 se muestran los resultados de PCR para los ratones K18-hACE-2. Se observó amplificación del ARN de SARS-CoV-2 para todos los grupos; sin embargo, se observó una amplificación más temprana en el grupo tratado con la solución amortiguadora, siendo este estadísticamente diferente a todos los otros grupos (FIG. 10B).

Tabla 11. Resultados de la Cuantificación de ARN y RT-qPCR de pulmones de ratones K18-hACE-2 vacunados.

Grupo	Código de ID	Peso de Tejido (g)	Concentración de ARN (ng/μl)	Ciclo umbral (Ct)	Copias de SARS-CoV-2/μL	Copias de SARS-CoV-2/g
MoCoV-MB	381	0,09	418,65	38,85	2,25E-01	358,842,857
	382	0,08	224,59	N/A	0	0
	383	0,03	164,48	30,75	4,96E+01	1417142,86
	384	0,07	248,5	29,59	1,08E+02	1314514,29
	385	0,07	187,72	23	8,72E+03	106775510
	386	0,07	4,09	36,35	1,19E+00	145,714,286
	387	0,07	64,82	32,61	1,44E+01	176,326,531
	388	0,08	90,56	27,55	4,19E+02	4489285,71

	389	0,05	392,99	29,8	9,39E+01	2530406,47
	390	0,08	139,48	27,29	4,99E+02	5346428,57
SOLUCIÓN AMORTIGUADORA	391	0,07	108,59	N/A	0	0
	392	0,03	201,93	25,04	2,25E+03	64285714,3
	393	0,11	49,29	13,06	6,56E+06	5,11E+14
	394	0,08	25,7	15,03	1,77E+06	1,90E+14
	395	0,1	386,95	13,19	6,02E+06	7,99E+14
	396	0,11	18,72	13,96	3,62E+06	2,82E+14
	397	0,15	318,67	12,47	9,75E+06	7,10E+14
	398	0,04	142,78	11,14	2,36E+07	5,06E+15
	399	0,08	809,58	12,17	1,19E+07	4,13E+15
Refuerzo de MoCoV- MB	401	0,06	81,62	37,48	5,59E-01	798,571,429
	402	0,06	15,65	33,9	6,09E+00	87000
	403	0,11	222,86	26,83	6,78E+02	5283116,88
	404	0,02	243,04	38,98	2,06E-01	882,857,143
	405	0,03	142,28	31,73	2,59E+01	740000
	406	0,06	114,8	30,7	5,13E+01	732,857,143
	407	0,13	332,08	N/A	0	0
	408	0,03	204,3	37,15	6,96E-01	198,857,143
	409	0,04	181,82	34,58	3,87E+00	829,285,714
	410	0,11	13,02	N/A	0	0
Refuerzo de MoCoV- MB-M2-M3	411	0,03	133,91	33,14	1,01E+01	288,571,429
	412	0,03	382,2	N/A	0	0
	413	0,05	649,96	N/A	0	0
	414	0,04	798	N/A	0	0

	415	0,05	311,35	N/A	0	0
	416	0,06	462,71	29,56	1,10E+02	2908462,86
	417	0,04	879,9	35,21	2,54E+00	191566,8
	418	0,04	409,51	31,39	3,25E+01	1140777,86
	419	0,06	22,6	30,82	4,76E+01	680000
	420	0,03	159,06	39,6	1,36E-01	388,571,429
MoCoV-MB-M2-M3	421	0,07	307,55	34,5	4,10E+00	617,610,612
	422	0,06	248,39	N/A	0	0
	423	0,03	215,61	34,42	4,31E+00	123,142,857
	424	0,04	264	38,57	2,70E-01	610,971,429
	425	0,05	231,5	34,01	5,67E+00	97200
	426	0,04	216,09	27,34	4,83E+02	10350000
	427	0,1	246,01	27,11	5,62E+02	4817142,86
	429	0,07	307,85	30,32	6,63E+01	999,695,755
	430	0,04	250,91	34,7	3,59E+00	772,085,914
	431	0,04	581,83	31,5	3,02E+01	1506108,51

[390] El ARN del SARS-CoV-2 aún se detectó en todas las muestras de pulmón, sin embargo, el valor de copias de ARN por gramo para los animales vacunados fue menor que en los animales del grupo tratado con la solución amortiguadora. Esto también se observó al evaluar la presencia de partículas infecciosas vivas de SARS-CoV-2 en los tejidos recolectados mediante ensayo de titulación por formación de focos de lisis, mostrando muy bajos títulos en comparación con el grupo tratado con la solución amortiguadora, lo que sugiere que los animales fueron capaces de eliminar en forma exitosa la infección al final del estudio.

6.9. Medida del título viral mediante ensayo de formación de focos de lisis

[391] Se detectaron títulos de SARS-CoV-2 infeccioso en los pulmones medidos a través del ensayo de formación de focos de lisis en todos los animales (Tabla 12 y Tabla 13). Los títulos fueron similares para todos los animales vacunados en los ratones C57BL6 y K18-hACE-2, presentado una reducción significativa de los títulos virales, en contraste con los títulos más altos del grupo tratado con la solución amortiguadora (FIG. 11A-11B).

Tabla 12. Títulos SARS-CoV-2 infecciosos (FFU/g) en los pulmones de los ratones C57BL6J vacunados medidos a través del ensayo de formación de focos de lisis.

Animal	Grupos					
	MoCoV-MB	Refuerzo de MoCoV-MB	MoCoV-MB-M2-M3	Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	Espícula	Solución amortiguadora
1	0,00	0,00	0,00	0,00	750,00	5800,00
2	0,00	400,00	250,00	0,00	0,00	3333,33
3	0,00	1000,00	0,00	0,00	0,00	4428,57
4	500,00	200,00	22333,33	0,00	428,57	1333,33
5	31,25	1600,00	200,00	0,00	1666,67	2750,00
6	2000,00	1000,00	0,00	0,00	0,00	3250,00
7	0,00	0,00	400,00	666,67	800,00	1428,57
8	0,00	0,00	0,00	200,00	NA	6333,33
Media	316,41	525,00	2897,92	108,33	520,75	3582,14
SD	702,05	604,15	7854,54	236,21	614,51	1842,52

Tabla 13. Títulos de SARS-CoV-2 infeccioso (FFU/g) en los pulmones de los ratones K18-hACE-2 vacunados medidos a través del ensayo de formación de focos de lisis.

Animal	Grupos				
	MoCoV-MB	Refuerzo de MoCoV-MB	MoCoV-MB-M2-M3	Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	Solución amortiguadora
1	1833,33	500,00	4666,67	1750,00	64666,67
2	100,00	375,00	1400,00	9333,33	12000,00
3	142,86	285,71	875,00	6000,00	43500,00
4	166,67	3000,00	142,86	2142,86	9333,33
5	500,00	250,00	428,57	166,67	22600,00
6	0,00	1000,00	200,00	3250,00	20000,00
7	11000,00	1428,57	0,00	1750,00	5857,14
8	2250,00	1000,00	166,67	0,00	3142,86
9	1500,00	600,00	555,56	500,00	18857,14
10	166,67	2000,00	0,00	2666,67	-
Media	1765,95	1043,93	843,53	2755,95	22217,46
SD	3347,03	884,29	1412,97	2902,62	19915,87

6.10. Cambios Histopatológicos Después de la Vacunación con Vacunas de MoCoV-MB o MoCoV-MB-M2-M3

[392] Se aislaron los tejidos de los animales como se describió precedentemente en las secciones 6.5 y 6.6. Los tejidos conservados en 10% de

formalina amortiguada a pH neutro se enviaron al Departamento de Histopatología en UW-Madison para la preparación de cortes para Hematoxilina y Eosina (H&E). Luego, se cometieron los cortes a análisis histopatológico. Todos los cambios se graduaron de acuerdo con su severidad entre 0 (sin lesiones) y 4 (lesión severa) o con la distribución de las lesiones entre 0 (sin lesiones) y 4 (lesiones numerosas).

[393] En las Tablas 14 y 15 se muestran las puntuaciones que se asignaron a las diferentes lesiones, en base a la revisión de la literatura y a los hallazgos comunes en animales y humanos para las infecciones por SARS-CoV-2.

Tabla 14. Puntuaciones de cambios histopatológicos en tejidos de ratones C57BL6J vacunados.

Grupo	ID	Área general afectada	Severidad de inflamación	Acumulación macrófagos alveolares	Inflamación intersticial linfoplasmacítica-neutrófila	Edema intersticial	Hemorragia alveolar	Hipertrofia/hiperplasia de epitelio bronquial/bronquiolar	Hipertrofia/hiperplasia de neumocitos de tipo II	Infiltrado inflamatorio peribronquial peribronquiolar	Transmisión bronquial e infiltración bronquial (linfocitos neutrófilos)	Infiltrado inflamatorio perivascular	Transmisión de neutrófilos y linfocitos vasculares	Necrosis de epitelio bronquial/bronquiolar
MoCoV-MB	311	2	2	0	1	1	0	2	1	2	1	2	1	0
	312	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	313	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	314	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	315	2	1	0	1	1	0	2	1	2	1	1	1	0
	316	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	2	0	0
	317	2	2	1	1	1	0	2	2	2	1	2	1	0
	318	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
	319	1	1	0	0	0	0	2	0	1		2	1	0
Refuerzo de MoCoV-MB	320	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	322	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	323	1	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0

	324	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	325	2	1	0	0	0	0	2	0	2	0	1	0	0
	326	1	2	0	0	0	0	2	0	2	0	2	2	0
MoCoV-MB-M2-M3	327	1	1	1	0	0	0	2	0	1	1	1	1	0
	328	2	3	2	1	1	0	2	2	3	1	3	1	0
	329	2	1	0	0	0	0	2	0	2	0	2	2	0
	330	2	1	0	0	0	0	2	0	2	2	2	2	0
	331	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	332	2	2	0	0	0	0	2	1	2	1	2	2	0
	333	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	334	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	335	2	1	0	0	1	2	2	0	2	1	1	1	0
	336	2	2	0	0	0	0	2	1	2	0	2	0	0
	337	2	2	1	1	0	0	2	1	1	1	3	2	0
	338	2	3	0	1	1	0	2	0	2	2	2	2	0
	339	2	2	0	0	0	0	2	1	2	1	2	1	0
	340	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	2	2	0

	341	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	342	2	3	1	1	1	0	2	1	2	2	2	2	0
Espícula	343	2	2	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	344	2	2	0	1	1	0	2	1	2	0	2	0	0
	345	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	2	2	0
	346	2	3	1	1	0	0	1	0	3	1	2	1	0
	347	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	2	2	0
	348	2	2	1	0	0	0	2	0	2	1	1	1	0
	350	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	2	1	0
Solución amortiguadora	352	2	2	0	1	0	1	2	2	1	1	1	1	0
	353	1	1	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0
	354	1	1	1	1	0	0	1	2	1	1	1	1	0
	355	2	2	0	1	1	0	2	2	2	1	2	1	0
	356	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	357	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	358	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0
	359	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0

Tabla 15. Puntuaciones de cambios histopatológicos en tejidos de ratones K18-hACE-2 vacunados.

Grupo	ID	Área general afectada	Severidad de inflamación	Acumulación macrófagos alveolares	Inflamación intersticial linfoplasmática-neutrofílica	Edema intersticial	Hemorragia alveolar	Hipertrofia/hiperplasia de epitelio bronquial/bronquiolar	Hipertrofia/hiperplasia de neumocitos de tipo II	Infiltrado inflamatorio peribronquial peribronquiolar	Transmigración bronquial e infiltración bronquial (linfocitos neutrófilos)	Infiltrado inflamatorio perivascular	Transmigración de neutrófilos y linfocitos vasculares	Necrosis de epitelio bronquial/bronquiolar
MoCoV-MB	381	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	382	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	383	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0
	384	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0
	385	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	0
	386	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0
	387	1	2	0	0	0	0	2	1	1	0	2	0	1
	388	2	2	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	389	2	2	0	0	0	0	2	0	2	0	3	1	0
	390	2	3	2	2	0	0	3	0	2	0	3	2	0
Refuerzo de MoCoV-	401	1	1	0	0	0	0	2	0	1	0	2	2	0
	402	2	2	1	2	2	0	2	2	2	1	2	1	0

	403	1	1	0	1	1	1	2	0	1	0	2	1	0
	404	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	405	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1	1	1	0
	406	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	407	1	2	0	0	2	0	2	0	1	1	1	1	0
	408	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1	2	1	0
	409	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	410	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
MoCoV-MB-M2-M3	421	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	422	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	423	1	2	0	0	0	1	1	0	1	1	2	1	0
	424	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0
	425	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	426	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0
	427	2	2	1	1	1	0	1	0	2	1	2	1	0
	429	2	3	1	1	0	0	2	0	3	2	3	1	0
	430	2	2	0	1	0	1	2	0	2	1	2	1	0

	431	2	2	0	1	0	0	1	0	1	0	2	1	0
Refuerzo de MoCoV-MB-M2-M3	411	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	412	2	1	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	0
	413	2	2	0	0	0	1	2	1	2	3	2	0	0
	414	1	1	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0	0
	415	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	416	2	2	1	1	0	0	2	1	1	3	3	0	0
	417	2	2	1	1	1	0	2	1	2	2	2	0	0
	418	2	2	0	1	0	0	2	0	1	0	3	1	0
	419	1	2	0	1	0	0	2	0	1	1	2	1	0
	420	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
SOLUCIÓN AMORTIGUADORA (Control negativo)	391	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
	392	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	393	2	2	0	1	1	0	1	0	1	0	2	1	0
	394	1	1	0	1	0	0	2	0	2	0	0	0	0
	395	2	2	0	0	0	0	2	0	1	0	2	2	0
	396	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

	397	3	3	1	3	0	0	2	2	1	0	3	2	0
	398	2	3	1	3	2	0	1	1	2	3	0	0	3
	399	1	2	1	2	1	0	2	1	1	0	2	1	0

[394] En general, todos los grupos presentaron puntuaciones similares para cada lesión. Las lesiones se centraron en los bronquios, bronquios terminales, zona perivascular y vascular, con infiltración linfoplasmacítica y linfoplasmacítica-neutrofílica mixta e hiperplasia de epitelio bronquiolar. En forma ocasional, hubo cambios vasculares segmentales a globales (daño endotelial y exudación de proteínas plasmáticas, especialmente fibrina). Hubo unos pocos sujetos que tuvieron histiocitosis alveolar y se identificaron unas pocas células gigantes multinucleadas (macrófagos) vs células sinciciales multinucleadas virales. No hubo lesiones significativas identificadas en corazón, riñón, y glándulas adrenales de las secciones de tejido examinadas.

[395] El daño en los tejidos se localizó principalmente en los tejidos pulmonares. No se identificaron lesiones significativas en corazón o riñón. No hubo reducción de las lesiones en los animales vacunados en comparación con las puntuaciones del grupo control tratado con la solución amortiguadora.

6.11. Análisis de eficacia de MoCoV en un modelo de mono cinomolgo

[396] Se generó un vector para vacunas basado en MoCoV como se describió precedentemente en las secciones 6.1 y 6.2. En el día 0 del experimento, a tres grupos de monos cinomolgos se administra la vacuna o el placebo. El grupo 1 (N=5) y el grupo 2 (N=5) reciben la administración de 1×10^8 UFP de la vacuna de MoCoV, y el grupo 3 recibe la administración de 1×10^8 UFP del MVA parental (FIG. 12A). En el día 21 del experimento, el grupo 2 recibe la administración de otras 1×10^8 UFP de la vacuna de MoCoV. Se analiza el suero a los días 21 y 35 para cada grupo mediante pruebas de neutralización por reducción de placas de lisis (FIG. 12B). Se administra a ratones K18-hECA2 el suero de primate no humano seguido por enfrentamiento intranasal con SARS-CoV-2. Las muestras

de suero recolectadas a las cinco semanas después de la primera dosis se titulan y se prepara un agrupamiento mixto y se inyectan por vía intraperitoneal en el modelo de ratón K18-hECA2. A las doce horas después de la transferencia pasiva, se enfrenta a los ratones por vía intranasal con SARS-CoV-2.

[397] Además, los monos cinomolgos de cada grupo se enfrentan luego con la variante Wuhan del SARS-CoV-2 y se pesan en forma diaria para medir la pérdida de peso a lo largo del tiempo en los diferentes grupos. Finalmente, se miden las tasas de supervivencia en cada grupo después del enfrentamiento con la variante Wuhan del SARS-CoV-2.

6.12. Vacunas basadas en el ARNm de MoCoV

[398] Las tres secuencias mosaicos M2, M3, y MB que se generaron en el ejemplo 6.2 anterior, se usan para generar el vector para vacunas basado en MoCoV mRNA-MoCoV-MB-M2-M3.

[399] El vector para vacunas basado en MoCoV se carga en un sistema de administración mediante nanopartículas lipídicas desarrollado para administrar en forma eficaz y segura ácidos nucleicos terapéuticos al citosol de diversos tipos celulares después de la administración local *in vivo*.

[400] Se llevan a cabo experimentos preclínicos para probar la eficacia de la vacuna de mRNA-MoCoV-MB-M2-M3. En el día 0 del experimento, seis grupos de ocho ratones C57/BL6 (cuatro semanas de edad) reciben la administración de la vacuna o el placebo a través de inyección intramuscular. El grupo 1 y el grupo 2 reciben la administración de la vacuna de mRNA-MoCoV-MB-M2-M3, el grupo 3 recibe la administración de 10^8 UFP de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 como control positivo, y el grupo 6 recibe la administración de un placebo como control negativo. En el día 21 del experimento, el grupo 2 recibe

la administración de otra dosis de la vacuna de mRNA-MoCoV-MB-M2-M3, y el grupo 5 recibe la administración de otras 1×10^8 UFP de la Proteína de la Espícula del SARS-CoV-2. En el día 35 del experimento, los cinco grupos se enfrentan con 6×10^4 UFP de SARS-CoV-2 por administración intranasal. Cinco días después del enfrentamiento, se sacrifican los ratones.

[401] La actividad de los anticuerpos se analiza mediante pruebas de neutralización por reducción de placas de lisis (PRNT). Se obtienen muestras de suero de cada ratón 21 días después de la vacunación y 35 días después de la vacunación. Las muestras de suero se mezclan con una cantidad conocida de suspensión de virus y se inoculan *in vitro*. Se mide la reducción de las placas de lisis para cada grupo para determinar la actividad de los anticuerpos en las muestras de suero. Se analizan los pulmones de los ratones para ver la carga viral. Además, se analiza la histopatología de los ratones por tinción con hematoxilina y eosina.

6.13. Caracterización de la Construcción MoCoV-M4

[402] Se analizó la construcción MVA-MoCoV-M4 como se describe en el ejemplo 6.1 como candidato para una vacuna universal contra el coronavirus.

Expresión In vitro

[403] Se determinó la expresión *in vitro* de MVA-MoCoV-M4 por análisis de inmunotransferencia. Se plaquearon células DF-1 en placas de 6 pocillos y se infectaron con virus MVA-MoCoV-M4 a una MOI de 5. A las 24 horas después de la infección, se cosecharon las células infectadas en presencia de una solución amortiguadora de lisis, se centrifugaron y concentraron por ultrafiltración. Luego se combinaron los sobrenadantes con un volumen igual de 2X solución amortiguadora de siembra y se calentaron a 95°C durante 5 minutos.

Se separaron las muestras de sobrenadante y de células por electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS (SDS-PAGE) y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa para análisis por transferencia Western usando suero policlonal humano anti-SARS-CoV-2. En la Figura 13 se muestran los resultados de la expresión *in vitro*. Se identificó una banda de aproximadamente 180 kDa en los extractos de las células infectadas con MVA-MoCoV-M4.

Inmunización y Enfrentamiento

[404] Se evaluó la inmunogenicidad y la eficacia de las construcciones MVA-MoCoV-M4 y MVA-MoCoV-MB-M2-M3 en ratones. Grupos de ratones transgénicos K18-hECA2 hembra de entre 4 y 6 semanas de edad recibieron inmunizaciones primarias y de refuerzo con cada candidato vacunal a través de rutas intranasal, oral o intramuscular con una dosis de 5×10^7 UFP (Tabla 16). Un grupo control se inmunizó con vector MVA vacío. A las dos semanas después del refuerzo, se enfrentó a todos los grupos con el SARS-CoV-2 (variante Beta). Después de la inoculación, se monitorearon los animales durante 10 días, y se registraron las mortalidad y la pérdida de peso.

Tabla 16 – Diseño experimental preclínico

Grupo	n	Vacuna	Ruta	Dosis (PFU) por ruta IM	Sensibilización (28 dpv)	Refuerzo 42 dpv	Enfrentamiento con SARS-CoV-2 / 56 dpv / Dosis (PFU)
1	8		IN	5×10^7	Sí	Sí	5×10^4

2	7	MVA-MoCo	IM	5x10 ⁷	Sí	Sí	5 x10 ⁴
3	7	V-M4	Oral	5x10 ⁷	Sí	Sí	5 x10 ⁴
4	6	MVA-MoCoV	IN	5x10 ⁷	Sí	Sí	5 x10 ⁴
5	6	-MB-2-	Oral	5x10 ⁷	Sí	Sí	5 x10 ⁴
6	7	3	IM	5x10 ⁷	Sí	Sí	5 x10 ⁴
7	5	Control (MVA)	IM	5x10 ⁷	Sí	Sí	5 x10 ⁴

[405] Como se muestra en la figura 14, el candidato vacunal MVA-MoCoV-M4 administrado por rutas intranasal e intramuscular proporcionó una mejor protección contra la pérdida de peso en comparación con el MVA-MoCoV-MB-M2-M3. Por el contrario, los animales control y los vacunados por vía oral tuvieron una pérdida de peso significativa.

[406] Además, los animales vacunados con la construcción MVA-MoCoV-M4 (intranasal, intramuscular) y MVA-MoCoV-MB-M2-M3 (intramuscular) tuvieron 100% de supervivencia después del enfrentamiento letal con la variante Beta de SARS-CoV-2 (Figura 15).

6.14. Reactividad Cruzada con MERS (Predictivo)

[407] Las construcciones de MoCoV de la presente solicitud tienen una respuesta inmunológica protectora de reacción cruzada contra el MERS. Las construcciones se pueden usar por lo tanto para la inmunización contra el MERS

usando las mismas formulaciones, dosificaciones y rutas que las que se describen en la presente para el SARS-CoV-2 y todas sus variantes. Por lo tanto, la invención provee métodos para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de MERS y métodos para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por MERS en un sujeto que lo necesite.

[408] Ha de apreciarse que la sección de Descripción Detallada, y no las secciones de Síntesis y Resumen, está destinada a usarse para la interpretación de las reivindicaciones. Las secciones de Síntesis y Resumen pueden establecer uno o más, aunque no todos los ejemplos de aspectos o formas de realización de la presente invención según lo contemplado por el o los inventores, y por lo tanto, no están destinadas a limitar la presente invención y las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera.

[409] La presente invención se ha descrito precedentemente con la ayuda de bloques de construcción funcionales que ilustran la implementación de funciones específicas y relaciones entre las mismas. Los límites de estos bloques de construcción funcionales se han definido en forma arbitraria en la presente para facilitar la descripción. Pueden definirse límites alternativos siempre y cuando las funciones específicas y las relaciones entre ellas se lleven a cabo en forma apropiada.

[410] La descripción precedente de los aspectos o formas de realización específicas divulgarán la naturaleza general de la invención en forma tan completa que, mediante la aplicación del conocimiento dentro de sus habilidades en la materia, otros podrán modificar y/o adaptar fácilmente diversas aplicaciones tales como los aspectos o las formas de realización específicas sin demasiada experimentación, sin alejarse del concepto general de la presente

invención. Por lo tanto, dichas adaptaciones y modificaciones estarán dentro del significado y rango de los equivalentes de los aspectos o formas de realización divulgadas, en base al contenido y las pautas que se proveen en la presente. Ha de comprenderse que las expresiones o la terminología de la presente tienen un propósito descriptivo y no limitante, de manera que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva ha de interpretarse por los expertos en la materia teniendo en cuenta los contenidos y las pautas.

[411] La amplitud y el alcance de la presente invención no deben estar limitados por ninguno de los ejemplos antes descritos de aspectos o formas de realización, sino que se deben definir solo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Tabla 17: Secuencias de Aminoácidos y Ácido Nucleico		
SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
1	M1 (secuencia de aminoácidos)	MFLILLISLPTAFAVIGDLNCPLDPRLKGSFNNRDTGPPSISTDTVDVTN GLGTYYYVLDREVYLNNTTLFLNGYYPTSGSTYRNMALKGTDKLSLWFKPPF LSDFINGIFAKVKNTKVFKDGVMYSEFFAITIGSTFVNTSYSVVVQPRTI NSTQDGVNKLQGLLEVSVQCQYNMCEYPHTICHPKLGNHFKELWHLDTGVV SCLYKRNFTYDVNATYLYFHFYQEGGTFYAYFTDTGFVTKFLFNVYLGMA LSHYVVMPLTCISRDLIGFTLEYWVTPLTPRQYLLAFNQDGIIFNAVDCM SDFMSEIKCKTQSIAPPTGVYELNGYTVQPIADVRRKPDLPNCNIEAWL NDKSVPSPLNWERKTFSNCFNMSSLSMSFIQADSFTCNNIDAANKIYGMCF SSITIDKFAIPNRRKVDLQGLNGLYLQSSNYRIDTTATSCQLYYNLPAAN VSVSRFNPSTWNKRFGFIEDSVFVPQPTGVFTNHSVVYAQHCFAKPNFC PCSSCPGKNNIGIGTCAGTNYLTCDNLCTLDPIFKAPDTYKCPQTKSLV GIGEHCSGLAVKSDYCGNNSCTCQPPQAFGLWSADSCQGDKNIFANFIL HDVNNGLTCSTDLQKANTEIELGVCVNYDLYGISGQGIFVEVNATYYNSW QNLLYDSNGNLYGFRDYITNRTFMIHSCYSGRVSAAYHANSSEPALLFRN IKCNYVFNNSLTRQLQPINYSFDSYLGCVVNAYNSTAISVQTCDLTVGSG YCVDYSKNRRSRGAITTYRFTNFEPFTVNSVNDLEPVGGLYEIQIPSE FTIGNMEEFIQTSSPKVTIDCAAFVCGDYAACKLQLVEYGSFCDNINAIL TEVNELLDTTQLQVANSLMNGVTLSTKLKDGVNFNVDNINFSPVLGCLGS ECSKASSRSAIEDLLFDKVKLSDVGFVEAYNNCTGGAEIRDLICVQSYKG IKVLPPLLENQISGYTLAATSASLFPPWTAAAGVPFYLVNRYRINGLGV TMDVLSQNQKLIANAFNNALHAIQQGFDAATNSALVKIQAVVNANAEALNN

		LLQQLSNRFGAISASLQEILSRLEAEAEQIDRLINGRLTALNAYVSQQ LSDSTLVKFSAQAAMEKVNCEVKSQSSRINFCGNGNHIISLVQNAPYGLY FIHFNYVPTKYVTAKVSPGLCIAGNRGIAPKSGYFVNVNNTWMTGSGYY YPEPITENNVVVMSTCAVNYTKAPYVMLNTSIPNLPDFKEELDQWFKNQ SVAPDLSLDYINVTFDLQVEMNRLQEAIKVLNHSYINLKDIGTYEYYVK WPWYVWLLICLAGVAMLVLLFFICCTGCGTSCFKKCGGCCDDYTGYQEL VIKTSHDD
2	M1 (secuencia de ácido nucleico)	ATGTTTTTAATTTTATTAATTTCTTTACCAACAGCATTTCAGTAATTGG AGATTTAATTTGTCCATTAGATCCAAGATTAAGGATCTTTTAATAATA GAGATACAGGACCACCATCTATTTCTACAGATACAGTAGATGTAACAAAT GGATTAGGAACATATTATGTATTAGATAGAGTATATTTAAATACAACATT ATTTTAAATGGATATTATCCAACATCTGGATCTACATATAGAAATATGG CATTAAAGGAACAGATAAATTATCTACATTATGGTTTAAACCACCATTc TTATCTGATTTTATTAATGGAATTTTGCAAAAGTAAAAATACAAAAGT ATTTAAAGATGGAGTAATGTATTCTGAATTTCCAGCAATTACAATTGGAT CTACATTTGTAAATACATCTTATTCTGTAGTAGTACAACCAAGAACAATT AATTCTACACAAGATGGAGTAAATAAATTACAAGGATTATTAGAAGTATC TGTATGTCAATATAATATGTGTGAATATCCACATACAATTTGTCATCCAA AATTAGGAAATCATTTTAAAGAATTATGGCATTTAGATACAGGAGTAGTA TCTTGTTTATATAAAAGAAATTTTACATATGATGTAAATGCAACATATTT ATATTTTCATTTcTATCAAGAAGGAGGAACATTTTATGCATATTTTACAG ATACAGGATTTGTAACAAAATTcTTATTTAATGTATATTTAGGAATGGCA TTATCTCATTATTATGTAATGCCATTAACATGTATTTCTAGATTAGATAT TGGATTTACATTAGAATATTGGGTAAACACCATTAAACACCAAGACAATATT TATTAGCATTTAATCAAGATGGAATTTTAAATGCAGTAGATTGTATG

		TCTGATTTTATGTCTGAAATTAAATGTAAAACACAATCTATTGCACCACC AACAGGAGTATATGAATTAATGGATATACAGTACAACCAATTGCAGATG TATATAGAAGAAAACCAGATTTACCAAATTGTAATATTGAAGCATGGTTA AATGATAAATCTGTACCATCTCCATTAAATTGGGAAAGAAAAACATTTTC TAATTGTAATTTTAATATGTCTTCTTTAATGTCTTTTATTCAAGCAGATT CTTTTACATGTAATAATATTGATGCAGCAAAAATTTATGGAATGTGTTTc TCTTCTATTACAATTGATAAATTTGCAATTCCAAATAGAAGAAAAGTAGA TTTACAATTAGGAAATTTAGGATATTTACAATCTTCTAATTATAGAATTG ATACAACAGCAACATCTTGTCAATTATATTATAATTTACCAGCAGCAAAT GTATCTGTATCTAGATTTAATCCATCTACATGGAATAAAAGATTTGGATT TATTGAAGATTCTGTATTTGTACCACAACCAACAGGAGTATTTACAAATC ATTCTGTAGTATATGCACAACATTGTTTTAAAGCACCAAAAAATTTcTGT CCATGTTCTTCTTGTCCAGGAAAAAATAATGGAATTGGAACATGTCCAGC AGGAACAAATTATTTAACATGTGATAATTTATGTACATTAGATCCAATTA CATTTAAAGCACCAGATACATATAAATGTCCACAAACAAAATCTTTAGTA GGAATTGGAGAACATTGTTCTGGATTAGCAGTAAAATCTGATTATTGTGG AAATAATTCTTGTACATGTCAACCACAAGCATTTTTAGGATGGTCTGCAG ATTCTTGTTTACAAGGAGATAAATGTAATATTTTTGCAAATTTTATTTTA CATGATGTAAATAATGGATTAACATGTTCTACAGATTTACAAAAAGCAAA TACAGAAATTGAATTAGGAGTATGTGTAAATTATGATTTATATGGAATTT CTGGACAAGGAATTTTcGTAGAAGTAAATGCAACATATTATAATTCTTGG CAAAATTTATTATATGATTCTAATGGAAATTTATATGGATTTAGAGATTA TATTACAAATAGAACATTTATGATTCATTCTTGTTATTCTGGAAGAGTAT CTGCAGCATATCATGCAAATCTTCTGAACCAGCATTATTATTTAGAAAT ATTAAATGTAATTATGTATTTAATAATCTTTAACAAGACAATTACAACC

		AATTAATTATTCTTTTGATTCTTATTTAGGATGTGTAGTAAATGCATATA ATTCTACAGCAATTTCTGTACAAACATGTGATTTAACAGTAGGATCTGGA TATTGTGTAGATTATTCTAAAAATAGAAGATCTAGAgGAGCAATTACAAC AGGATATAGATTTACAAATTTTGAACCATTACAGTAAATCTGTAAATG ATTCTTTAGAACCAGTAGGAGGATTATATGAAATTCAAATCCATCTGAA TTTACAATTGGAAATATGGAAGAATTTATTCAAACATCTTCTCCAAAAGT AACAAATTGATTGTGCAGCATTTGTATGTGGAGATTATGCAGCATGTAAAT TACAATTAGTAGAATATGGATCTTTcGTGATAATATTAATGCAATTTTA ACAGAAGTAAATGAATTATTAGATACAACACAATTACAAGTAGCAAATTC TTTAATGAATGGAGTAACATTATCTACAAAATTAAAAGATGGAGTAAATT TTAATGTAGATGATATTAATTTcTCTCCAGTATTAGGATGTTTAGGATCT GAATGTTCTAAAGCATCTTCTAGATCTGCAATTGAAGATTTATTATTTGA TAAAGTAAAATTATCTGATGTAGGATTTGTAGAAGCATATAATAATTGTA CAGGAGGAGCAGAAATTAGAGATTTAATTTGTGTACAATCTTATAAAGGA ATTAAAGTATTACCACCATTATTATCTGAAAATCAAATTTCTGGATATAC ATTAGCAGCAACATCTGCATCTTTATTTCCACCATGGACAGCAGCAGCAG GAGTACCATTTTATTTAAATGTACAATATAGAATTAATGGATTAGGAGTA ACAATGGATGTATTATCTCAAAATCAAAAATTAATTGCAAATGCATTTAA TAATGCATTACATGCAATTCAACAAGGATTTGATGCAACAAATCTGCAT TAGTAAAAATTCAAGCAGTAGTAAATGCAAATGCAGAAGCATTAAATAAT TTATTACAACAATTATCTAATAGATTTGGAGCAATTTCTGCATCTTTACA AGAAATTTTATCTAGATTAGATGCATTAGAAGCAGAAGCACAAATTGATA GATTAATTAATGGAAGATTAACAGCATTAATGCATATGTATCTCAACAA TTATCTGATTCTACATTAGTAAAATTTTCTGCAGCACAAGCAATGGAAAA AGTAAATGAATGTGTAAATCTCAATCTTCTAGAATTAATTTcGTGGAA

		ATGGAAATCATATTATTTCTTTAGTACAAAATGCACCATATGGATTATAT TTTATTCATTTTAATTATGTACCAACAAAATATGTAACAGCAAAAAGTATC TCCAGGATTATGTATTGCAGGAAATAGAGGAATTGCACCAAAAATCTGGAT ATTTTGTAAATGTAAATAATACATGGATGTATACAGGATCTGGATATTAT TATCCAGAACCAATTACAGAAAATAATGTAGTAGTAATGTCTACATGTGC AGTAAATTATACAAAAGCACCATATGTAATGTTAAATACATCTATTCCAA ATTTACCAGATTTTAAAGAAGAATTAGATCAATGGTTTAAAAATCAAACA TCTGTAGCACCAGATTTATCTTTAGATTATATTAATGTAACATTTT TAGA TTTACAAGTAGAAATGAATAGATTACAAGAAGCAATTAAAGTATTAAATC ATTCTTATATTAATTTAAAAGATATTGGAACATATGAATATTATGTAAAA TGGCCATGGTATGTATGGTTATTAATTTGTTTAGCAGGAGTAGCAATGTT AGTATTATTATTTTTcATTTGTTGTTGTACAGGATGTGGAACATCTTGTT TTAAAAAATGTGGAGGATGTTGTGATGATTATACAGGATATCAAGAATTA GTAATTAAAACATCTCATGATGATtaa
3	M2 (secuencia de aminoácidos)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDV SKADGIIYPQGRYTSNITITYQGLFPYQGDHGDYVVSAGHATGTTTPQKL FVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIRKIYPAFMLG SSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNS YTSFATYHTPATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEI LEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMFQFATLPVYDTIKYYSIIPHSI RSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFK RLVFTNCNYNLTKLLSLFSVNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPL SMKSDLVSSAGPISQFNYKQSFNPTCLILATVPHNLTTITKPLKYSYI NKCSRLLSDDRTEVPQLVNAVQYSPCVSIVPSTVWEDGDYRKQLSPLEG

		GGWLVASGSTVAMTEQLQMGGGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQL GNCVEYSLYGVSGRGVVFQNCTAVGVRQQRFVYDAYQNLVGYYSDDGNYYC LRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRSMLKRR DSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPTSTLTTPRSV RSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQ KVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVRNLF ASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRARSASAIEDLLFDKVTI ADPGYMQGYDDCMQQGPASARDLICAQYVAGYKVLPLMDVNMEAAYTSS LLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPFAQSIFYRLNGVGITQQVLSENQKLIANK FNQALGAMQTGFTTTNEAFRKVQDAVNNAQALSKLASELSNTFGAISAS IGDIIQRLDVLEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQQIVRSESAALSAQLAK DKVNECVKAQSKRSGFCGQGTHIVSFVVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVV SAYGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIVDEWSYTGSSFYAPEPITSL NTKYVAPQVQTYQNI STNLPPPLLGNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSI PNFG SLTQINTTLLDLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNKWPWYIW LGFIAGLVALALCVFFILCCTGCGTNCMGKLCNRCCDRYEEYDLEPHKV HVV
4	M2 (secuencia de ácido nucleico)	ATGATTCATTCTGTtTTcTTATTAATGTTcTTATTAACACCAACAGAATC TTATGTAGATGTAGGACCAGATTCTGTAAATCTGCATGTATTGAAGTAG ATATTCAACAAACATTTTTTGATAAAACATGGCCAAGACCAATTGATGTA TCTAAAGCAGATGGAATTATTTATCCACAAGGAAGAACATATTCTAATAT TACAATTACATATCAAGGATTATTTCCATATCAAGGAGATCATGGAGATA TGTATGTATATTCTGCAGGACATGCAACAGGAACAACACCACAAAAATTA TTTGTAGCAAATTATTCTCAAGATGTAAAACAATTTGCAAATGGATTTGT AGTAAGAATTGGAGCAGCAGCAAATTCTACAGGAACAGTAATTATTTCTC

		CATCTACATCTGCAACAATTAGAAAAATTTATCCAGCATTATGTTAGGA TCTTCTGTAGGAAATTTcTCTGATGGAAAAATGGGAAGATTTTTTAATCA TACATTAGTATTATTACCAGATGGATGTGGAACATTATTAAGAGCATTTT ATTGTATTTTAGAACCAAGATCTGGAAATCATTGTCCAGCAGGAAATCT TATACATCTTTTGCAACATATCATACACCAGCAACAGATTGTTCTGATGG AAATTATAATAGAAATGCATCTTTAAATCTTTTAAAGAATATTTTAATT TAAGAAATTGTACATTTATGTATACATATAATATTACAGAAGATGAAATT TTAGAATGGTTTGGAATTACACAAACAGCACAAGGAGTACATTTATTTTC TTCTAGATATGTAGATTTATATGGAGGAAATATGTTTCAATTTGCAACAT TACCAGTATATGATACAATTAAATATTATTCTATTATTCCACATTCTATT AGATCTATTCAATCTGATAGAAAAGCATGGGCAGCATTTTATGTATATAA ATTACAACCATTAACtTTcTTATTAGATTTcTCTGTAGATGGATATATTA GAAGAGCAATTGATTGTGGATTTAATGATTTATCTCAATTACATTGTTCT TATGAATCTTTTGATGTAGAATCTGGAGTATATTCTGTATCTTCTTTTGA AGCAAAACCATCTGGATCTGTAGTAGAACAAGCAGAAGGAGTAGAATGTG ATTTcTCTCCATTATTATCTGGAACACCACCACAAGTATATAATTTTAAA AGATTAGTATTTACAAATTGTAATTATAATTTAACAAAATTATTATCTTT ATTTTCTGTAAATGATTTTACATGTTCTCAAATTTCTCCAGCAGCAATTG CATCTAATTGTTATTCTTCTTTAATTTTAGATTATTTcTCTTATCCATTA TCTATGAAATCTGATTTATCTGTATCTTCTGCAGGACCAATTTCTCAATT TAATTATAAACAAATCTTTcTCTAATCCAACATGTTTAATTTTAGCAACAG TACCACATAATTTAACAACAATTACAAAACCATTTAAATATTCTTATATT AATAAATGTTCTAGATTATTATCTGATGATAGAACAGAAGTACCACAATT AGTAAATGCAAATCAATATTCTCCATGTGTATCTATTGTACCATCTACAG TATGGGAAGATGGAGATTATTATAGAAAACAATTATCTCCATTAGAAGGA

		GGAGGATGGTTAGTAGCATCTGGATCTACAGTAGCAATGACAGAACAAATT ACAAATGGGATTTGGAATTACAGTACAATATGGAACAGATACAAATTCTG TATGTCCAAAATTAGAATTTGCAAATGATACAAAAATTGCATCTCAATTA GGAAATTGTGTAGAAATATTCTTTATATGGAGTATCTGGAAGAGGAGTATT TCAAAATTGTACAGCAGTAGGAGTAAGACAACAAAGATTTGTATATGATG CATATCAAAATTTAGTAGGATATTATTCTGATGATGGAAATTATTATTGT TTAAGAGCATGTGTATCTGTACCAGTATCTGTAATTTATGATAAAGAAAC AAAAACACATGCAACATTATTTGGATCTGTAGCATGTGAACATATTTCTT CTACAATGTCTCAATATTCTAGATCTACAAGATCTATGTTAAAAAGAAGA GATTCTACATATGGACCATTACAAACACCAGTAGGATGTGTATTAGGATT AGTAAATTCTTCTTTATTTGTAGAAGATTGTAAATTACCATTAGGACAAT CTTTATGTGCATTACCAGATACACCATCTACATTAACACCAAGATCTGTA AGATCTGTACCAGGAGAAATGAGATTAGCATCTATTGCATTTAATCATCC AATTCAAGTAGATCAATTAAATTCTTCTTATTTTAAATTATCTATTCCAA CAAATTTCTCTTTTGGAGTAACACAAGAATATATTCAAACAACAATTCAA AAAGTAACAGTAGATTGTAAACAATATGTATGTAATGGATTTCAAAAATG TGAACAATTATTAAGAGAATATGGACAATTTTGTCTAAAAATTAATCAAG CATTACATGGAGCAAATTTAAGACAAGATGATTCTGTAAGAAATTTATTT GCATCTGTAAAATCTTCTCAATCTTCTCCAATTATTCAGGATTTGGAGG AGATTTTAATTTAACATTATTAGAACCAGTATCTATTTCTACAGGATCTA GATCTGCAAGATCTGCAATTGAAGATTTATTATTTGATAAAGTAACAATT GCAGATCCAGGATATATGCAAGGATATGATGATTGTATGCAACAAGGACC AGCATCTGCAAGAGATTTAATTTGTGCACAATATGTAGCAGGATATAAAG TATTACCACCATTAATGGATGTAAATATGGAAGCAGCATATACATCTTCT TTATTAGGATCTATTGCAGGAGTAGGATGGACAGCAGGATTATCTTCTTT

		TGCAGCAATTCCATTTGCACAATCTATaTTcTATAGATTAAATGGAGTAG GAATTACACAACAAGTATTATCTGAAAATCAAAAATTAATTGCAAATAAA TTTAATCAAGCATTAGGAGCAATGCAAACAGGATTTACAACAACAAATGA AGCATTTAGAAAAGTACAAGATGCAGTAAATAATAATGCACAAGCATTAT CTAAATTAGCATCTGAATTATCTAATACATTTGGAGCAATTTCTGCATCT ATTGGAGATATTATTCAAAGATTAGATGTATTAGAACAAGATGCACAAAT TGATAGATTAATTAATGGAAGATTAACAACATTAAATGCATTTGTAGCAC AACAAATTAGTAAGATCTGAATCTGCAGCATTATCTGCACAATTAGCAAAA GATAAAGTAAATGAATGTGTAAAAGCACAATCTAAAAGATCTGGATTTTG TGGACAAGGAACACATATTGTATCTTTTGTAGTAAATGCACCAAATGGAT TATATTTTATGCATGTAGGATATTATCCATCTAATCATATTGAAGTAGTA TCTGCATATGGATTATGTGATGCAGCAAATCCAACAAATTGTATTGCACC AGTAAATGGATATTTTATTAAAACAAATAATACAAGAATTGTAGATGAAT GGTCTTATACAGGATCTTCTTTcTATGCACCAGAACCAATTACATCTTTA AATACAAAATATGTAGCACCACAAGTAACATATCAAAATATTTCTACAAA TTTACCACCACCATTATTAGGAAATTCTACAGGAATTGATTTTCAAGATG AATTAGATGAATTTTTTAAAAATGTATCTACATCTATTCCAAATTTTGGA TCTTTAACACAAATTAATACAACATTATTAGATTTAACATATGAAATGTT ATCTTTACAACAAGTAGTAAAAGCATTAAATGAATCTTATATTGATTTAA AAGAATTAGGAAATTATACATATTATAATAAATGGCCATGGTATATTTGG TTAGGATTTATTGCAGGATTAGTAGCATTAGCATTATGTGTATTcTTTAT TTTATGTTGTACAGGATGTGGAACAAATTGTATGGGAAAATTAAAATGTA ATAGATGTTGTGATAGATATGAAGAATATGATTTAGAACCACATAAAGTA CATGTACATtaa

5	M3 (secuencia de aminoácidos)	MKLFLILLVLPLASCFFTCNSNANLSMLQLGVPDSSSTIVTGLLPTHWIC ANQSTSVYSANGFFYIDVGNHRSALHTGYVDNQYYIYVTNEIGLNAS VTLKICKFGINTTFDFLSNSSSSFDICVNLLFTEQLGAPLGITISGETVR LHLYNVTRTFYVPAAYKLTKLSVKCYFNYSVFSVFNATVTVNVTTTHNGR VVNYTVCDCCNGYTDNIFSVQQDGRIPNGFFPNNWFLLTNGSTLVDGVSR LYQPLRLTCLWPVPGLKSSSTGFVYFNATGSDVNCNGYQHNSVADVMRYNL NFSANSVDNLKSGVIVFKTLQYDVLFYCSNSSSGVLDTTIPFGPSSQPYY CFINSTINTTHVSTFVGVLPPTVREIVVARTGQFYINGFKYFDLGFIEAV NFNVTASATDFWTVAFATFVDVLVNVSATKIQNLLYCDSPFEKLQCEHL QFGLQDGFYSANFLDDNVLPETYVALPIYYQHTDINFATASFGGSCYVC KPHQVNISLNGNTSVCVRTSHFSIRYIYNRVKSGSPGDSSWHIYLKSGTC PFSFSKLNNFQKFKTICFSTVAVPGSCNFPLEATWHYTSYTIVGALYVTW SEGNISITGVPPVSGIREFSNLVLNNCTKYNIYDYVGTGIIRSSNQSLAG GITYVSNNGNLLGFKNVSTGNIFIVTPCNQPDQVAVYQQSIIGAMTAVNE SRYGLQNLLQLPNFYVYVSNNGNCTTAVMTYSNFGICADGSLIPVRPRNS SDNGISAIITANLSIPSNWTTTSVQVEYLQITSTPIVVDCAITYVCNGNPRC KNLLKQYTSACKTIEDALRLSAHLETNDVSSMLTFDSNAFSLANVTSFGD YNLSSVLPQRNIHSSRIAGRSALEDLLFSKVVTSGLGTVDDVDYKSKTKGL SIADLACAQYYNGIMVLPGVADAERMAMYTGSLIGGMVLGGLTSAAAI PF SLALQARLNYVALQTDVLQENQKILAASFNKAINNIVASFSSVNDAITQT AEAIHTVTIALNKIQDVVNQQGSALNHLTSQLRHNFAQISNSIQAIYDRL DSIQADQQVDRLITGRALALNAFVSQVLNKYTEVRSSRRLAQQKINECVK SQSNRYGFCGNGTHIFSIVNSAPDGLLFLHTVLLPTDYKNVKAWSGICVD GIYGYVLRQPNLVLYSDNGVFRVTSRVMFQPRLPVLSDFVQIYNCNVTFV NISRVELHTVIPDYVDVNKTLQEFANLPHYVKNPFDLTPFNLTLYNLSS

		ELKQLEAKTASLFQTTVELQGLIDQINSTYVDLKLLNRFENYIKWPWWVW LIISVVFVVLSSLVFCCLSTGCCGCCNCLTSSMRGCCDCGSTKLPYYEF EKVHVQ
6	M3 (secuencia de ácido nucleico)	ATGAAATTATTTTAAATTTATTAGTATTACCATTAGCATCTTGTTTTTT TACATGTAATTCTAATGCAAATTTATCTATGTTACAATTAGGAGTACCAG ATAATTCTTCTACAATTGTAACAGGATTATTACCAACACATTGGATTTGT GCAAATCAATCTACATCTGTATATTCTGCAAATGGATTcTTcTATATTGA TG TAGGAAATCATAGATCTGCATTTGCATTACATACAGGATATTATGATG TAAATCAATATTATATTTATGTAACAAATGAAATTGGATTAAATGCATCT GTAACATTAAAAATTTGTAAATTTGGAATTAATACAACATTTGATTTcTT ATCTAATTCTTCTTCTTCTTTTGATTGTATTGTAAATTTATTATTTACAG AACAAATTAGGAGCACCATTAGGAATTACAATTTCTGGAGAAACAGTAAGA TTACATTTATATAATGTAACAAGAACATTTTATGTACCAGCAGCATATAA ATTAACAAAATTATCTGTAAAATGTTATTTTAATTATTCTTGTGTATTTT CTGTAGTAAATGCAACAGTAACAGTAAATGTAACAACACATAATGGAAGA GTAGTAAATTATACAGTATGTGATGATTGTAATGGATATACAGATAATAT TTTcTCTGTACAACAAGATGGAAGAATTCCAAATGGATTTCCATTTAATA ATTGGTTcTTATTAACAAATGGATCTACATTAGTAGATGGAGTATCTAGA TTATATCAACCATTAAGATTAACATGTTTATGGCCAGTACCAGGATTAAA ATCTTCTACAGGATTTGTATATTTTAATGCAACAGGATCTGATGTAAATT GTAATGGATATCAACATAATTCTGTAGCAGATGTAATGAGATATAATTTA AATTTcTCTGCAAATTTCTGTAGATAATTTAAAATCTGGAGTAATTGTATT TAAACATTACAATATGATGTATTATTTTATTGTTCTAATTCTTCTCTG GAGTATTAGATACAACAATTCATTTGGACCATCTTCTCAACCATATTAT TGTTTTATTAAATTCTACAATTAATACAACACATGTATCTACATTTGTAGG

		AGTATTACCACCAACAGTAAGAGAAATTGTAGTAGCAAGAACAGGACAAT TTTATATTAATGGATTTAAATATTTTGATTTAGGATTTATTGAAGCAGTA AATTTTAATGTAACAACAGCATCTGCAACAGATTTTTGGACAGTAGCATT TGCAACATTTGTAGATGTATTAGTAAATGTATCTGCAACAAAAATTCAAA ATTTATTATATTGTGATTCTCCATTTGAAAAATTACAATGTGAACATTTA CAATTTGGATTACAAGATGGATTTTATTCTGCAAATTTTTTAGATGATAA TGTATTACCAGAAACATATGTAGCATTACCAATTTATTATCAACATACAG ATATTAATTTTACAGCAACAGCATCTTTTGGAGGATCTTGTTATGTATGT AAACCACATCAAGTAAATATTTCTTTAAATGGAAATACATCTGTATGTGT AAGAACATCTCATTTcTCTATTAGATATATTTATAATAGAGTAAATCTG GATCTCCAGGAGATTCTTCTTGGCATATTTATTTAAAATCTGGAACATGT CCATTTTCTTTcTCTAAATTAAATAATTTTCAAAAATTTAAACAATTTG TTTcTCTACAGTAGCAGTACCAGGATCTTGTAATTTTCCATTAGAAGCAA CATGGCATTATACATCTTATACAATTGTAGGAGCATTATATGTAACATGG TCTGAAGGAAATTCTATTACAGGAGTACCATATCCAGTATCTGGAATTAG AGAATTTTCTAATTTAGTATTAAATAATTGTACAAAATATAATATTTATG ATTATGTAGGAACAGGAATTATTAGATCTTCTAATCAATCTTTAGCAGGA GGAATTACATATGTATCTAATTCTGGAAATTTATTAGGATTTAAAAATGT ATCTACAGGAAATATaTTcATTGTAACACCATGTAATCAACCAGATCAAG TAGCAGTATATCAACAATCTATTATTGGAGCAATGACAGCAGTAAATGAA TCTAGATATGGATTACAAAATTTATTACAATTACCAAAcTTcTATTATGT ATCTAATGGAGGAAATAATTGTACAACAGCAGTAATGACATATTCTAATT TTGGAATTTGTGCAGATGGATCTTTAATTCCAGTAAGACCAAGAAATCT TCTGATAATGGAATTTCTGCAATTATTACAGCAAATTTATCTATTCCATC TAATTGGACAACATCTGTACAAGTAGAATATTTACAAATTACATCTACAC

		CAATTGTAGTAGATTGTGCAACATATGTATGTAATGGAAATCCAAGATGT AAAAATTTATTAAACAATATACATCTGCATGTAAACAATTGAAGATGC ATTAAGATTATCTGCACATTTAGAAACAAATGATGTATCTTCTATGTTAA CATTTGATTCTAATGCATTTTCTTTAGCAAATGTAACATCTTTTGGAGAT TATAATTTATCTTCTGTATTACCACAAAGAAATATTCATTCTTCTAGAAT TGCAGGAAGATCTGCATTAGAAGATTTATTATTTTCTAAAGTAGTAACAT CTGGATTAGGAACAGTAGATGTAGATTATAAATCTTGTACAAAAGGATTA TCTATTGCAGATTTAGCATGTGCACAATATTATAATGGAATTATGGTATT ACCAGGAGTAGCAGATGCAGAAAGAATGGCAATGTATACAGGATCTTTAA TTGGAGGAATGGTATTAGGAGGATTAACATCTGCAGCAGCAATTCCATTT TCTTTAGCATTACAAGCAAGATTAAATTATGTAGCATTACAAACAGATGT ATTACAAGAAAATCAAAAAATTTTAGCAGCATCTTTTAATAAGCAATTA ATAATATTGTAGCATCTTTcTCTTCTGTAAATGATGCAATTACACAAACA GCAGAAGCAATTCATACAGTAACAATTGCATTAAATAAAATTCAAGATGT AGTAAATCAACAAGGATCTGCATTAAATCATTTAACATCTCAATTAAGAC ATAATTTTCAAGCAATTTCTAATTCTATTCAAGCAATTTATGATAGATTA GATTCTATTCAAGCAGATCAACAAGTAGATAGATTAATTACAGGAAGATT AGCAGCATTAAATGCATTTGTATCTCAAGTATTAAATAAATATACAGAAG TAAGATCTTCTAGAAGATTAGCACAAACAAAAATTAATGAATGTGTAAAA TCTCAATCTAATAGATATGGATTTTGTGGAAATGGAACACATATTTTcTC TATTGTAAATTCTGCACCAGATGGATTATTATTTTACATACAGTATTAT TACCAACAGATTATAAgAATGTAAAAGCATGGTCTGGAATTTGTGTAGAT GGAATTTATGGATATGTATTAAGACAACCAAATTTAGTATTATATTCTGA TAATGGAGTATTTAGAGTAACATCTAGAGTAATGTTTCAACCAAGATTAC CAGTATTATCTGATTTTGTACAAATTTATAATTGTAATGTAACATTTGTA

		AATATTTCTAGAGTAGAATTACATACAGTAATTCCAGATTATGTAGATGT AAATAAACATTACAAGAATTTGCACAAAATTTACCAAAATATGTAAAC CAAATTTTGATTTAACACCATTTAATTTAACATATTTAAATTTATCTTCT GAATTAAACAATTAGAAGCAAAAACAGCATCTTTATTTCAAACAACAGT AGAATTACAAGGATTAATTGATCAAATTAATTCTACATATGTAGATTTAA AATTATTAAATAGATTTGAAAATTATATTAAATGGCCATGGTGGGTATGG TTAATTATTTCTGTAGTATTTGTAGTATTATTATCTTTATTAGTATTTTG TTGTTTATCTACAGGATGTTGTGGATGTTGTAATTGTTTAACATCTTCTA TGAGAGGATGTTGTGATTGTGGATCTACAAAATTACCATATTATGAATTT GAAAAAGTACATGTACAAtaa
7	Promotor E/L de S (secuencia de ácido nucleico)	Aaaaattgaaattttatttttttttttttggaaatataaataag
8	Promotor LEO (secuencia de ácido nucleico)	Ttttatttttttttttttggaaatataaatatccggtaaaaattgaaaaaata tacactaattagcgtctcgtttcagacgctagctcgag
9	M4 (secuencia de aminoácidos)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHS TQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNI IRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNYPFLYHKNNKSWM ESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKHGNFKNLREFVFKNIDGYFKI YSKHTPINLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTTPGD SSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIR

		GDEVQRQIAPGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLY RLFRKSNLKPFFERDISTEIYQAGSKPCNGVKGFNCYFPLQPYGFQPTYGV GYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLT ESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSVITPGTN TSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAEN SVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFS QILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMVAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQS LQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFP QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDKAHFPREGVFVSNGTHWF VTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPDVLGDISGINASFVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSC CKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
10	M4 (secuencia de ácido nucleico)	ATGTTTGTATTTTTAGTATTATTACCATTAGTATCTTCTCAATGTGTAAA TTTAACTACTAGAACTCAATTACCACCAGCTTATACTAATTCTTTTACTA GAGGAGTATATTATCCAGATAAAGTATTTAGATCTTCTGTATTACATTCT ACTCAAGATTTATTTTTTACCATTcTTcTCTAATGTAACCTGGTTTCATGC TATTCATGTATCTGGAACATAATGGAACATAAAGATTTGATAATCCAGTAT TACCATTTAATGATGGAGTATATTTTGCTTCTACTGAAAAATCTAATATT ATTAGAGGATGGATTTTTGGAACACTTTAGATTCTAAACTCAATCTTT

		ATTAATTGTAAATAATGCTACTAATGTAGTAATTAAAGTATGTGAATTC AATTTTGTAATTATCCATTCTTATATCATAAAAAATAATAATCTTGGATG GAATCTGAATTTAGAGTATATTCTTCTGCTAATAATTGTACTTTTGAATA TGTATCTCAACCATTTTTAATGGATTTAGAAGGAAAACATGGAAATTTTA AAAATTTAAGAGAATTTGTATTTAAAAATATTGATGGATATTTTAAAT TATTCTAACATACTCCAATTAATTTAGTAAGAGATTTACCACAAGGATT TTCTGCTTTAGAACCATTAGTAGATTTACCAATTGGAATTAATATTACTA GATTTCAAACCTTTATTAGCTTTACATAGATCTTATTTAACTCCAGGAGAT TCTTCTTCTGGATGGACTGCTGGAGCTGCTGCTTATTATGTAGGATATTT ACAACCAAGAACTTTCTTATTTAAATATAATGAAAATGGAATATTACTG ATGCTGTAGATTGTGCTTTAGATCCATTATCTGAACTAAATGTACTTTA AAATCTTTTACTGTAGAAAAAGGAATTTATCAAACCTCTAATTTTAGAGT ACAACCAACTGAATCTATTGTAAGATTTCCAAATATTACTAATTTATGTC CATTTGGAGAAGTATTTAATGCTACTAGATTTGCTTCTGTATATGCTTGG AATAGAAAAAGAATTTCTAATTGTGTAGCTGATTATTCTGTATTATATAA TTCTGCTTCTTTCTCTACTTTTAAATGTTATGGAGTATCTCCAATAAAT TAAATGATTTATGTTTTACTAATGTATATGCTGATTCTTTTGTAATTAGA GGAGATGAAGTAAGACAAATTGCTCCAGGACAACTGGAATATTGCTGA TTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACTGGATGTGTAATTGCTTGA ATTCTAATAATTTAGATTCTAAAGTAGGAGGAAATTATAATTATTTATAT AGATTATTTAGAAAATCTAATTTAAACCATTTGAAAGAGATATTTCTAC TGAAATTTATCAAGCTGGATCTAAACCATGTAATGGAGTAAAAGGATTTA ATTGTTATTTTCCATTACAACCATATGGATTTCACCAACTTATGGAGTA GGATATCAACCATATAGAGTAGTAGTATTATCTTTTGAATTATTACATGC TCCAGCTACTGTATGTGGACCAAAAAATCTACTAATTTAGTAAAAATA

		AATGTGTAAATTTTAATTTTAATGGATTAACTGGAAGCTGGAGTATTAAC GAATCTAATAAAAAATTTTACCATTTCACAATTTGGAAGAGATATTGC TGATACTACTGATGCTGTAAGAGATCCACAACTTTAGAAATTTAGATA TTACTCCATGTTCTTTTGGAGGAGTATCTGTAATTACTCCAGGAACATA ACTTCTAATCAAGTAGCTGTATTATATCAAGGAGTAAATTGTACTGAAGT ACCAGTAGCTATTCATGCTGATCAATTAACCTCAACTTGGAGAGTATATT CTACTGGATCTAATGTATTTCAAACCTAGAGCTGGATGTTTAATTGGAGCT GAACATGTAAATAATTCTTATGAATGTGATATTCCAATTGGAGCTGGAAT TTGTGCTTCTTATCAAACCTCAAACATAATTCTCCAAGAAGAGCTAGATCTG TAGCTTCTCAATCTATTATTGCTTATACTATGTCTTTAGGAGCTGAAAA TCTGTAGCTTATTCTAATAATTCTATTGCTATTCCAACATAATTTACTAT TTCTGTAACTACTGAAATTTTACCAGTATCTATGACTAAAACCTCTGTAG ATTGTACTATGTATATTTGTGGAGATTCTACTGAATGTTCTAATTTATTA TTACAATATGGATCTTTTTGTACTCAATTAAATAGAGCTTTAACTGGAAT TGCTGTAGAACAAGATAAAAATACTCAAGAAGTATTTGCTCAAGTAAAC AAATTTATAAACTCCACCAATTAAAGATTTTGGAGGATTTAATTTCTCT CAAATTTTACCAGATCCATCTAAACCATCTAAAAGATCTTTTATTGAAGA TTTATTATTTAATAAAGTAACTTTAGCTGATGCTGGATTTATTAAACAAT ATGGAGATTGTTTAGGAGATATTGCTGCTAGAGATTTAATTTGTGCTCAA AAATTTAATGGATTAACTGTATTACCACCATTATTAACCTGATGAAATGGT AGCTCAATATACTTCTGCTTTATTAGCTGGAACCTATTACTTCTGGATGGA CTTTTGGAGCTGGAGCTGCTTTACAAATTCATTTGCTATGCAATGGCT TATAGATTTAATGGAATTGGAGTAACTCAAATGTATTATATGAAAATCA AAAATTAATTGCTAATCAATTTAATTCTGCTATTGGAAAAATTCAAGATT CTTTATCTTCTACTGCTTCTGCTTTAGGAAAATTACAAGATGTAGTAAAT

		CAAAATGCTCAAGCTTTAAATACTTTAGTAAAACAATTATCTTCTAATTT TGGAGCTATTTCTTCTGTATTAAATGATATTTTATCTAGATTAGATAAAG TAGAAGCTGAAGTACAAATTGATAGATTAATTACTGGAAGATTACAATCT TTACAACTTATGTAACCAACAATTAATTAGAGCTGCTGAAATTAGAGC TTCTGCTAATTTAGCTGCTACTAAAATGTCTGAATGTGTATTAGGACAAT CTAAAAGAGTAGATTTTTGTGGAAAAGGATATCATTTAATGTCTTTTCCA CAATCTGCTCCACATGGAGTAGTATTTTACATGTAACCTATGTACCAGC TCAAGAAAAAATTTTACTACTGCTCCAGCTATTTGTCATGATGGAAAAG CTCATTTTCCAAGAGAAGGAGTATTTGTATCTAATGGAACCTATTGGTTT GTAACCTCAAAGAAATTTCTATGAACCACAAATTATTACTACTGATAATAC TTTTGTATCTGGAAATTGTGATGTAGTAATTGGAATTGTAAATAAATACTG TATATGATCCATTACAACCAGAATTAGATTCTTTTAAAGAAGAATTAGAT AAATATTTTAAAAATCATACTTCTCCAGATGTAGATTTAGGAGATATTTT TGGAATTAATGCTTCTTTTGTAAATATTCAAAAAGAAATTGATAGATTAA ATGAAGTAGCTAAAAATTTAAATGAATCTTTAATTGATTTACAAGAATTA GGAAAATATGAACAATATATTAAATGGCCATGGTATATTTGGTTAGGATT TATTGCTGGATTAATTGCTATTGTAATGGTAACTATTATGTTATGTTGTA TGACTTCTTGTTGTTCTTGTTTAAAAGGATGTTGTTCTTGTGGATCTTGT TGTAAATTTGATGAAGATGATTCTGAACCAGTATTAAAAGGAGTAAATTT ACATTATACTtaa
11	MB (secuencia de aminoácidos)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHS TQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNI IRGWIFGTTLDSTQSLILVNNATNVVIKVEFQFCNDPFLGVYHKNNK SWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY FKIYSKHPIINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT

		PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETK CTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV YAWNRKRISNCVADYSVLNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYN YLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPT NGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTG VLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLTILDITPCSFGGVSVITP GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLG AENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC NLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLI CAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAM QMAYRFNGIGVTONVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQD VVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM SFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFSNGT HWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKE ELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSC GSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
12	MB (secuencia de ácido nucleico)	ATGTTTGTATTTTGTAGTATTATTACCATTAGTATCTTCTCAATGTGTAAA TTTAACTACTAGAACTCAATTACCACCAGCTTATACTAATTCTTTTACTA GAGGAGTATATTATCCAGATAAAGTATTTAGATCTTCTGTATTACATTCT ACTCAAGATTTATTTTACCATTcTTcTCTAATGTAAGTTGGTTTCATGC

		TATTCATGTATCTGGAAC TAATGGAAC TAAAAGATTTGATAATCCAGTAT TACCATTTAATGATGGAGTATATTTTGCTTCTACTGAAAAATCTAATATT ATTAGAGGATGGATTTTTTGGAAC TACTTTAGATTCTAAAACTCAATCTTT ATTAATTGTAAATAATGCTACTAATGTAGTAATTAAAGTATGTGAATTC AATTTTGTAATGATCCATTTTTTAGGAGTATATTATCATAAAAAATAATAA TCTTGGA TGGAATCTGAATTTAGAGTATATTCTTCTGCTAATAATTGTAC TTTTGAATATGTATCTCAACCATTTTAAATGGATTTAGAAGGAAAAACAAG GAAATTTTAAAAATTTAAGAGAATTTGTATTTAAAAATATTGATGGATAT TTTAAATTTATTCTAAACATACTCCAATTAATTTAGTAAGAGATTTACC ACAAGGATTTTCTGCTTTAGAACCATTAGTAGATTTACCAATTGGAATTA ATATTACTAGATTTCAAAC TTTATTAGCTTTACATAGATCTTATTTAACT CCAGGAGATTCTTCTTCTGGATGGACTGCTGGAGCTGCTGCTTATTATGT AGGATATTTACAACCAAGAACTTTcTTATTAAATATAATGAAAATGGAA CTATTACTGATGCTGTAGATTGTGCTTTAGATCCATTATCTGAACTAAA TGTACTTTAAATCTTTTACTGTAGAAAAAGGAATTTATCAAAC TTTCTAA TTTTAGAGTACAACCAACTGAATCTATTGTAAGATTTCCAAATATTACTA ATTTATGTCCATTTGGAGAAGTATTTAATGCTACTAGATTTGCTTCTGTA TATGCTTGGAATAGAAAAAGAATTTCTAATTGTGTAGCTGATTATTCTGT ATTATATAATTCTGCTTCTTTcTCTACTTTTAAATGTTATGGAGTATCTC CAACTAAATTAAATGATTTATGTTTTACTAATGTATATGCTGATTCTTTT GTAATTAGAGGAGATGAAGTAAGACAAATTGCTCCAGGACAAACTGGAAA AATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACTGGATGTGTAA TTGCTTGGAATTTCTAATAATTTAGATTCTAAAGTAGGAGGAAATTATAAT TATTTATATAGATTATTTAGAAAATCTAATTTAAAACCATTTGAAAGAGA TATTTCTACTGAAATTTATCAAGCTGGATCTACTCCATGTAATGGAGTAG

		AAGGATTTAATTGTTATTTTCCATTACAATCTTATGGATTTCAACCAACT AATGGAGTAGGATATCAACCATATAGAGTAGTAGTATTATCTTTTGAATT ATTACATGCTCCAGCTACTGTATGTGGACCAAAAAAATCTACTAATTTAG TAAAAAATAAATGTGTAAATTTTAATTTTAATGGATTAACTGGAAGTGA GTATTAAGTGAATCTAATAAAAAATTTTACCATTTCACAATTTGGAAG AGATATTGCTGATACTACTGATGCTGTAAGAGATCCACAACTTTAGAAA TTTTAGATATTACTCCATGTTCTTTTGGAGGAGTATCTGTAATTACTCCA GGAAGTAACTTCTAATCAAGTAGCTGTATTATATCAAGGAGTAAATTG TACTGAAGTACCAGTAGCTATTCATGCTGATCAATTAAGTCCAACTTGA GAGTATATTCTACTGGATCTAATGTATTTCAAAGTAGAGCTGGATGTTTA ATTGGAGCTGAACATGTAAATAATTCTTATGAATGTGATATTCCAATTGG AGCTGGAATTTGTGCTTCTTATCAAAGTCAAAGTAAATCTCCAAGAAGAG CTAGATCTGTAGCTTCTCAATCTATTATTGCTTATACTATGTCTTTAGGA GCTGAAAATTCTGTAGCTTATTCTAATAATTCTATTGCTATTCCAAGTAA TTTTACTATTTCTGTAAAGTACTGAAATTTTACCAGTATCTATGACTAAAA CTTCTGTAGATTGTACTATGTATATTTGTGGAGATTCTACTGAATGTTCT AATTTATTATTACAATATGGATCTTTTGTACTCAATTAAATAGAGCTTT AACTGGAATTGCTGTAGAACAAGATAAAAAACTCAAGAAGTATTTGCTC AAGTAAACAAATTTATAAAAGTCCACCAATTAAAGATTTTGGAGGATTT AATTTCTCTCAAATTTTACCAGATCCATCTAAACCATCTAAAGATCTTT TATTGAAGATTTATTATTTAATAAAGTAACTTTAGCTGATGCTGGATTTA TTAAACAATATGGAGATTGTTTAGGAGATATTGCTGCTAGAGATTTAATT TGTGCTCAAAAATTTAATGGATTAACTGTATTACCACCATTATTAAGTGA TGAAATGATTGCTCAATATACTTCTGCTTTATTAGCTGGAAGTATTACTT CTGGATGGACTTTTGGAGCTGGAGCTGCTTTACAAATTCATTTGCTATG

		CAAATGGCTTATAGATTTAATGGAATTGGAGTAACTCAAAATGTATTATA TGAAAATCAAAAATTAATTGCTAATCAATTTAATTCTGCTATTGGAAAAA TTCAAGATTCTTTATCTTCTACTGCTTCTGCTTTAGGAAAAATTACAAGAT GTAGTAAATCAAAATGCTCAAGCTTTAAATACTTTAGTAAAACAATTATC TTCTAATTTTGGAGCTATTTCTTCTGTATTAAATGATATTTTATCTAGAT TAGATAAAGTAGAAGCTGAAGTACAAATTGATAGATTAATTACTGGAAGA TTACAATCTTTACAACTTATGTAAGTCAACAATTAATTAGAGCTGCTGA AATTAGAGCTTCTGCTAATTTAGCTGCTACTAAAATGTCTGAATGTGTAT TAGGACAATCTAAAAGAGTAGATTTTTGTGGAAAAGGATATCATTTAATG TCTTTTCCACAATCTGCTCCACATGGAGTAGTATTTTACATGTAACCTTA TGTACCAGCTCAAGAAAAAAATTTTACTACTGCTCCAGCTATTTGTCATG ATGGAAAAGCTCATTTTCCAAGAGAAGGAGTATTTGTATCTAATGGAAGT CATTTGGTTTGTAACTCAAAGAAATTTcTATGAACCACAAATTATTACTAC TGATAATACTTTTGTATCTGGAAATTGTGATGTAGTAATTGGAATTGTAA ATAATACTGTATATGATCCATTACAACCAGAATTAGATTCTTTTAAAGAA GAATTAGATAAATATTTTAAAAATCATACTTCTCCAGATGTAGATTTAGG AGATATTTCTGGAATTAATGCTTCTGTAGTAAATATTCAAAAAGAAATTG ATAGATTAAATGAAGTAGCTAAAAATTTAAATGAATCTTTAATTGATTTA CAAGAATTAGGAAAATATGAACAATATATTAAATGGCCATGGTATATTTG GTTAGGATTTATTGCTGGATTAATTGCTATTGTAATGGTAACTATTATGT TATGTTGTATGACTTCTTGTTGTTCTTGTTTAAAAGGATGTTGTTCTTGT GGATCTTGTTGTAAATTTGATGAAGATGATTCTGAACCAGTATTAAAAGG AGTAAAATTACATTATACTtaa

13	M5 (secuencia de aminoácidos)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKWTWPRPIDV SKADGIIYPQGR TYSNITITYQGLFPYQGDHGD MYVYSAGHATG TTPQKL FVANYSQDV KQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIRKIYPAFMLG SSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNS YTSFATYHTPATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEI LEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMFQFATLPVYDTIKYYSIIPHSI RSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLD FSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFK RLVFTNCNYNLTKLLSLFSVNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPL SMKSDL SVSSAGPISQFNYKQSF SNPTCLILATVPHNLTTITKPLKYSYI NKCSRLLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYRKQLSPLEG GGWLVASGSTVAMTEQLQMGGGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQL GNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVRQQRFVYDAYQNLVGYSDDGNYC LRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRSMLKRR DSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDT PSTLT PRSV RSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQ KVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFC SKINQALHGANLRQDDSVRNLF ASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSR SARSAIEDLLFDKVTI ADPGYMQGYDDCMQQGPASARDLICAQKFNGLT VLPPLLTD DMIAAYTAA LVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQ FNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRLD PPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAA TKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQEKNFT TAPAICHEGKAYFPREGVVFVNGTSWFITQRNFFSPQIITDNTFVSGNC DVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPDVDLGDISGINASV

		VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIA IVMVTILLCCMTSCCSCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
14	M5 (secuencia de ácido nucleico)	ATGATCCATTCTGTCTTCTTGCTTATGTTTTTGTGACGCCCACTGAGTC TTACGTGGACGTGGGCCCCGACTCTGTTAAGAGCGCATGCATTGAGGTCG ATATACAACAAACATTTTTTTGACAAGACCTGGCCCCGGCCGATAGACGTT AGCAAAGCAGATGGAATAATTTATCCCCAGGGGCGTACTTATTCCAACAT AACGATCACATAACCAGGGCCTGTTCCCGTATCAAGGCGACCACGGTGATA TGTACGTATACAGTGCGGGCCATGCGACGGGCACGACGCCGAGAAGTTG TTTGTAGCCAACTACAGTCAAGATGTCAAGCAATTCGCCAACGGCTTCGT CGTACGCATCGGTGCAGCTGCGAATTCTACCGGTACCGTGATTATTAGTC CGTCGACCTCAGCTACCATTTCGAAAAATCTATCCAGCGTTTCATGCTCGGT TCCTCAGTTGGGAACTTTTCTGACGGGAAAAATGGGTTCGGTTCTTCAATCA TACCCTCGTCCTCCTCCCAGATGGATGCGGCACACTGCTTCGCGCCTTCT ATTGCATACTAGAACCAAGATCCGGCAACCATTGCCCTGCAGGGAACAGC TATACATCCTTTGCAACCTATCACACTCCAGCGACCGACTGTTCTGATGG TAACTATAATAGAAATGCGTCACTAAACAGCTTTAAGGAGTATTTTAATT TACGCAACTGTACCTTTATGTACACGTATAATATCACAGAGGATGAGATT CTCGAGTGGTTCGGTATAACTCAAACGGCTCAAGGGGTGCATTTATTCTC CTCACGGTATGTGACCTGTACGGCGGAAATATGTTCCAATTCGCCACCT TGCCGGTATACGACACTATTAAGTACTACTCTATTATCCCACATAGCATC CGTTCAATCCAGAGTGATCGCAAAGCTTGGGCTGCGTTCTATGTGTACAA GTTGCAACCCTTAACTTTCTTGCTAGACTTTAGCGTCGATGGTTACATCC GAAGAGCCATTGACTGTGGATTCAACGACCTATCGCAACTGCATTGTTCA TACGAGTCGTTGATGTGAAAGCGGTGTTTATTTCAGTCAGTAGCTTTGA AGCCAAGCCGTCGGGCTCTGTTGTGGAACAGGCGGAAGGAGTAGAATGCG

		ACTTTTCCCCGCTACTATCAGGCACTCCTCCTCAAGTGTAACAATTTCAA AGACTAGTATTACAACTGTAATTACAACCTTACCAAATTACTATCGCT CTTTTCCGTCAACGATTTTACCTGCTCACAGATTTCTCCTGCCGCGATAG CATCTAATTGCTACTCTTCTTTGATTCTTGATTACTTTTCGTATCCACTT TCCATGAAGTCTGATTTGTCAGTATCCTCTGCTGGCCCGATCTCCCAGTT TAATTACAAGCAGTCTTTTAGTAATCCCACGTGTCTAATTCTTGCTACCG TACCTCACAACCTTAACAACGATAACAAAGCCCCCTAAAGTACTCGTACATT AACAAAGTGTTCCAGGTTACTGTGCGATGATCGGACGGAGGTTCCACAATT AGTCAACGCCAACCAATACTCACCATGCGTGTCCATAGTGCCCTCCACAG TATGGGAAGATGGAGATTACTATCGGAAACAGCTATCTCCATTAGAAGGG GGGGGTTGGCTTGTGCGCTCAGGATCCACAGTAGCTATGACTGAGCAATT ACAAATGGGTTTTGGGATCACGGTGCAGTACGGGACGGACACAAATAGTG TATGTCCAAAGCTAGAGTTCGCCAATGACACCAAAATCGCCTCACAGCTA GGCAATTGTGTGGAATATTCTTTATATGGTGTTTCGGGCCGAGGAGTATT CCAGAATTGTACCGCCGTTGGAGTTCGGCAACAGAGGTTTCGTTTATGATG CCTACCAAAATCTGGTGGCTATTATTTCGGATGACGGTAACTATTATTGC TTAAGAGCATGCGTTTCCGTACCCGTTAGCGTTATCTACGATAAGGAAAC AAAAACCCATGCAACACTATTTGGTAGCGTAGCCTGTGAACATATCTCGT CCACCATGTGCGAGTATTCCAGGTCTACTCGTTCCATGCTGAAGCGGCGT GACTCTACATATGGACCACTGCAGACTCCGGTGGGGTGCGTATTGGGACT CGTCAATTCTAGTCTTTTTGTAGAAGATTGTAAATTGCCCTGGGACAAT CTTTATGCGCTCTGCCAGATACACCAAGTACTTTGACACCACGAAGTGTG AGGTCGGTGCCCGGTGAAATGCGTCTTGATCGATTGCGTTCAACCACCC TATACAAGTCGACCAATTAAATTCCTCCTATTTTAACTTTCAATCCCAA CTAACTTTCTTTTGGGGTGACGCAGGAATATATCCAAACCACCATCCAA

	AAAGTCACCGTAGATTGCAAGCAGTACGTGTGTAATGGTTTTTCAAAAATG CGAGCAACTTTTACGAGAGTACGGTCAGTTCTGTTCCAAAATCAATCAAG CTCTCCACGGGGCGAACTTGAGGCAAGACGACTCGGTACGTAATCTGTTT GCCTCCGTCAAAAGTTGCAATCGTCTCCGATCATCCCGGGCTTCGGGGG AGACTTTAATCTGACGCTGCTAGAACCTGTATCAATTTCCACGGGCTCGA GAAGCGCCAGGAGTGCCATAGAGGACCTACTGTTTCGACAAAAGTAACGATA GCAGACCCTGGATACATGCAGGGTTATGATGACTGTATGCAGCAAGGCC CGCTAGCGCTCGAGACTTGATTTGCGCACAAAAGTTTAATGGTCTCACCG TGCTTCCCCCGCTACTGACTGATGACATGATCGCCGCATATACGGCAGCG TTAGTATCCGGAACGGCAACAGCGGGTTGGACATTCGGCGCAGGCGCTGC CTTACAGATACCATTCGCAATGCAGATGGCATAACCGATTCAACGGTATCG GGGTTACCCAGAACGTACTTTATGAAAACCAAAAACAAATTGCCAACCAA TTCAATAAAGCAATTTTCGAGATCCAGGAGAGCTTGACAACAACGTCGAC GGCCCTCGGCAAGCTACAGGACGTGGTAAACCAGAATGCACAGGCTCTTA ATACACTTGTA AACAGTTATCATCAAATTTTGGCGCGATCTCTTCTGTG CTGAATGACATCCTGTGCGCTCTCGATCCACCTGAGGCGGAGGTCCAGAT AGACAGGTTGATAACGGGTCGTTTACAGTCATTGCAGACATACGTTACAC AACAACTCATTTCGAGCAGCAGAGATACGCGCGTCCGCTAACCTAGCGGCT ACCAAAATGTCCGAATGTGTGCTAGGCCAATCGAAACGAGTAGATTTCTG TGGGAAAGGCTACCACCTCATGTCCCTTCCCCAAGCAGCTCCACATGGCG TGGTCTTTCTACATGTCACGTACGTGCCTTCACAAGAAAAGAATTTTACC ACCGCGCCTGCAATTTGCCACGAGGGGAAAGCCTATTTTCCGAGGGAAGG GGTTTTCGTTTTCAATGGGACCTCTTGGTTCATTACCCAACGTAATTTCT TCTCGCCACAAATTATTACTACGGACAATACTTTCGTAAGTGGGAAGTGT GATGTAGTTATTGGAATAATCAACAATACAGTCTATGACCCCCCTCCAGCC

		AGAACTGGACTCTTTCAAAGAAGAGCTTGATAAGTATTTCAAGAATCACA CCAGCCCTGACGTGGACCTAGGAGATATATCAGGGATAAACGCATCAGTG GTGAATATACAGAAGGAGATTGACCGGCTAAACGAAGTCGCGAAGAACCT TAACGAGTCGTTAATTGACCTGCAAGAACTCGGGAAGTACGAACAGTACA TTAAGTGGCCTTGGTACGTATGGTTAGGGTTTATAGCCGGACTCATCGCG ATAGTCATGGTGACTATTCTCCTCTGCTGCATGACATCTTGCTGCAGCTG TCTGAAGGGGGCATGTAGTTGTGGCAGCTGTTGCAAATTTGACGAGGATG ATAGCGAACCGGTGCTTAAGGGCGTAAATTTACACTACACCTAA
15	M5 + D510G (secuencia de aminoácidos)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDV SKADGIIYPQGRITYSNITITYQGLFPYQGDHGDYVVSAGHATGTPQKL FVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIIISPSTSATIRKIYPAFMLG SSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNS YTSFATYHTPATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEI LEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMFQFATLPVYDTIKYYSIIPHSI RSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDVSDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFK RLVFTNCNYNLTKLLSLFSVNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPL SMKSDLVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTITKPLKYSYI NKCSRLLSD <u>G</u> RTEVPQLVNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYRKQLSPLEG GGWLVASGSTVAMTEQLQMGGGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQL GNCVEYSLYGVSGRGVFQNCCTAVGVRQQRFFVYDAYQNLVGYSDDGNYYC LRACVSPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRSMLKRR DSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPTSTLTPRS RSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSEFGVTQEYIQTTIQ

		KVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVRNLF ASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRARSASAIEDLLFDKVTI ADPGYMQGYDDCMQQGPASARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAA LVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQ FNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAA TKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQEKNFT TAPAICHEGKAYFPREGVVFVNGTSWFITQRNFFSPQIITDNTFVSGNC DVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIA IVMVTILLCCMTSCCCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
16	M5 + I529T (secuencia de aminoácidos)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDV SKADGIIYPQGRYTSNITITYQGLFPYQGDHGDYVVSAGHATGTTPQKL FVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIIISPSTSATIRKIYPAFMLG SSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNS YTSFATYHTPATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEI LEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMFQFATLPVYDTIKYYSIIPHSI RSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDVSDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFK RLVFTNCNYNLTKLLSLFSVNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPL SMKSDLVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTITKPLKYSYI NKCSRLLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSTVPSTVWEDGDYRKQLSPLEG GGWLVASGSTVAMTEQLQMGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQL GNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVRQQRFVYDAYQNLVGYSDDGNYYC LRACVSVPVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRSMLKRR

		DSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDT PSTLT PRSV RSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQ KVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVRNLF ASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRARSASAIEDLLFDKVTI ADPGYMQGYDDCMQQGPASARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAA LVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQ FNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAA TKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQEKNT TAPAICHEGKAYFPREGVFVFNGTSWFITQRNFFSPQIITDNTFVSGNC DVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIA IVMVTILLCCMTSCCSCCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT
17	M5 + D510G + I529T (secuencia de aminoácidos)	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTWPRPIDV SKADGIIYPQGRYTSNITITYQGLFPYQGDHGD MYVVSAGHATGTT PQKL FVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIRKIYPAFMLG SSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNS YTSFATYHTPATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEI LEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMFQFATLPVYDTIKYYSIIPHSI RSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLD FSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFK RLVFTNCNYNLTKLLSLFSVNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPL SMKSDL SVSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTITKPLKYSYI NKCSRLLSDEGRTEVPQLVNANQYSPCVSTVPSTVWEDGDYRKQLSPLEG GGWLVASGSTVAMTEQLQMGGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQL

			GNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVRQQRFVYDAYQNLVGYYSDDGNYYC LRACVSVFVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRSMLKRR DSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPTSTLTTPRSV RSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQ KVTVDCCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVRNLF ASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRARSASAIEDLLFDKVTI ADPGYMQGYDDCMQQGPASARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAA LVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQ FNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQILIRAAEIRASANLAA TKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQEKNT TAPAICHEGKAYFPREGVVFVNGTSWFITQRNFFSPQIITDNTFVSGNC DVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIA IVMVTILLCCMTSCCCLKGACSCGSCCKFDEDDSEFVLKGVKLHYT
18	Proteína Mosaico de CoV de Tipo MERS- CoV/Murciélag SARS	S	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQQTFFDKTPRPIDV SKADGIIYPQGRYTSNITITYQGLFPYQGDHGDYVVSAGHATGTTPQKL FVANYSQDVKQFANGFVVRIGAAANSTGTVIIISPSTSATIRKIYPAFMLG SSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDGCGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNS YTSFATYHTPATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYNITEDEI LEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMFQFATLPVYDTIKYYSIIPHSI RSIQSDRKAWAAFYVYKLQPLTFLLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDFSPLLSGTPPQVYNFK RLVFTNCNYNLTKLLSLFSVNDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPL SMKSDLVSSAGPISQFNYKQSFNPTCLILATVPHNLTTITKPLKYSYI

		NKCSRLLSDDRTEVPQLVNNANQYSPCVSIVPSTVWEDGDYRKQLSPLEG GGWLVASGSTVAMTEQLQMGGGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKIASQL GNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVRQQRFVYDAYQNLVGYSDDGNYC LRACVSVFVSVIYDKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRSMLKRR DSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQSLCALPDTPTSTLTPRS RSVPGEMRLASIAFNHPIQVDQLNSSFYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTITQ KVTVDCKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGANLRQDDSVRNLF ASVKSSQSSPIIPGFGGDFNLTLLEPVSISTGSRARSASAIEDLLFDKVTI ADPGYMQGYDDCMQQGPASARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAA LVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQ FNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRLD<u>KV</u>EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQILIRAAEIRASANLAA TKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQEKNT TAPAICHEGKAYFPREGVFVFNGTSWFITQRNFFSPQIITDNTFVSGNC DVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKEYFKNHTSPDVDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIA IVMVTILLCCMTSCCSCCLKGACSCGSCCKFDEDDSEFVLKGVKLHYT

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> VAXTHERA SAS
OSORIO, JORGE E.

<120> VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS QUE COMPRENDE UNA PROTEINA MOSAICO

<130> 4997.002PC03

<150> US 63/301,417

<151> 2022-01-20

<150> US 63/263,131

<151> 2021-10-27

<150> US 63/172,495

<151> 2021-04-08

<160> 18

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1358

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-1 (secuencia de aminoácidos)

<400> 1

Met Phe Leu Ile Leu Leu Ile Ser Leu Pro Thr Ala Phe Ala Val Ile

1 5 10 15

Gly Asp Leu Asn Cys Pro Leu Asp Pro Arg Leu Lys Gly Ser Phe Asn

20 25 30

Asn Arg Asp Thr Gly Pro Pro Ser Ile Ser Thr Asp Thr Val Asp Val

35 40 45

Thr Asn Gly Leu Gly Thr Tyr Tyr Val Leu Asp Arg Val Tyr Leu Asn

50 55 60

Thr Thr Leu Phe Leu Asn Gly Tyr Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg	Asn	Met	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Asp	Lys	Leu	Ser	Thr	Leu	Trp	Phe	85	90	95
Lys	Pro	Pro	Phe	Leu	Ser	Asp	Phe	Ile	Asn	Gly	Ile	Phe	Ala	Lys	Val	100	105	110
Lys	Asn	Thr	Lys	Val	Phe	Lys	Asp	Gly	Val	Met	Tyr	Ser	Glu	Phe	Pro	115	120	125
Ala	Ile	Thr	Ile	Gly	Ser	Thr	Phe	Val	Asn	Thr	Ser	Tyr	Ser	Val	Val	130	135	140
Val	Gln	Pro	Arg	Thr	Ile	Asn	Ser	Thr	Gln	Asp	Gly	Val	Asn	Lys	Leu	145	150	155
Gln	Gly	Leu	Leu	Glu	Val	Ser	Val	Cys	Gln	Tyr	Asn	Met	Cys	Glu	Tyr	165	170	175
Pro	His	Thr	Ile	Cys	His	Pro	Lys	Leu	Gly	Asn	His	Phe	Lys	Glu	Leu	180	185	190
Trp	His	Leu	Asp	Thr	Gly	Val	Val	Ser	Cys	Leu	Tyr	Lys	Arg	Asn	Phe	195	200	205
Thr	Tyr	Asp	Val	Asn	Ala	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Phe	His	Phe	Tyr	Gln	Glu	210	215	220
Gly	Gly	Thr	Phe	Tyr	Ala	Tyr	Phe	Thr	Asp	Thr	Gly	Phe	Val	Thr	Lys	225	230	235
Phe	Leu	Phe	Asn	Val	Tyr	Leu	Gly	Met	Ala	Leu	Ser	His	Tyr	Tyr	Val	245	250	255
Met	Pro	Leu	Thr	Cys	Ile	Ser	Arg	Leu	Asp	Ile	Gly	Phe	Thr	Leu	Glu	260	265	270

Tyr	Trp	Val	Thr	Pro	Leu	Thr	Pro	Arg	Gln	Tyr	Leu	Leu	Ala	Phe	Asn	275	280	285
Gln	Asp	Gly	Ile	Ile	Phe	Asn	Ala	Val	Asp	Cys	Met	Ser	Asp	Phe	Met	290	295	300
Ser	Glu	Ile	Lys	Cys	Lys	Thr	Gln	Ser	Ile	Ala	Pro	Pro	Thr	Gly	Val	305	310	315
Tyr	Glu	Leu	Asn	Gly	Tyr	Thr	Val	Gln	Pro	Ile	Ala	Asp	Val	Tyr	Arg	325	330	335
Arg	Lys	Pro	Asp	Leu	Pro	Asn	Cys	Asn	Ile	Glu	Ala	Trp	Leu	Asn	Asp	340	345	350
Lys	Ser	Val	Pro	Ser	Pro	Leu	Asn	Trp	Glu	Arg	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	355	360	365
Cys	Asn	Phe	Asn	Met	Ser	Ser	Leu	Met	Ser	Phe	Ile	Gln	Ala	Asp	Ser	370	375	380
Phe	Thr	Cys	Asn	Asn	Ile	Asp	Ala	Ala	Lys	Ile	Tyr	Gly	Met	Cys	Phe	385	390	395
Ser	Ser	Ile	Thr	Ile	Asp	Lys	Phe	Ala	Ile	Pro	Asn	Arg	Arg	Lys	Val	405	410	415
Asp	Leu	Gln	Leu	Gly	Asn	Leu	Gly	Tyr	Leu	Gln	Ser	Ser	Asn	Tyr	Arg	420	425	430
Ile	Asp	Thr	Thr	Ala	Thr	Ser	Cys	Gln	Leu	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Pro	Ala	435	440	445
Ala	Asn	Val	Ser	Val	Ser	Arg	Phe	Asn	Pro	Ser	Thr	Trp	Asn	Lys	Arg	450	455	460

Phe Gly Phe Ile Glu Asp Ser Val Phe Val Pro Gln Pro Thr Gly Val			
465	470	475	480
Phe Thr Asn His Ser Val Val Tyr Ala Gln His Cys Phe Lys Ala Pro			
	485	490	495
Lys Asn Phe Cys Pro Cys Ser Ser Cys Pro Gly Lys Asn Asn Gly Ile			
	500	505	510
Gly Thr Cys Pro Ala Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Cys Asp Asn Leu Cys			
	515	520	525
Thr Leu Asp Pro Ile Thr Phe Lys Ala Pro Asp Thr Tyr Lys Cys Pro			
	530	535	540
Gln Thr Lys Ser Leu Val Gly Ile Gly Glu His Cys Ser Gly Leu Ala			
545	550	555	560
Val Lys Ser Asp Tyr Cys Gly Asn Asn Ser Cys Thr Cys Gln Pro Gln			
	565	570	575
Ala Phe Leu Gly Trp Ser Ala Asp Ser Cys Leu Gln Gly Asp Lys Cys			
	580	585	590
Asn Ile Phe Ala Asn Phe Ile Leu His Asp Val Asn Asn Gly Leu Thr			
	595	600	605
Cys Ser Thr Asp Leu Gln Lys Ala Asn Thr Glu Ile Glu Leu Gly Val			
	610	615	620
Cys Val Asn Tyr Asp Leu Tyr Gly Ile Ser Gly Gln Gly Ile Phe Val			
625	630	635	640
Glu Val Asn Ala Thr Tyr Tyr Asn Ser Trp Gln Asn Leu Leu Tyr Asp			
	645	650	655

Ser Asn Gly Asn Leu Tyr Gly Phe Arg Asp Tyr Ile Thr Asn Arg Thr			
660	665	670	
Phe Met Ile His Ser Cys Tyr Ser Gly Arg Val Ser Ala Ala Tyr His			
675	680	685	
Ala Asn Ser Ser Glu Pro Ala Leu Leu Phe Arg Asn Ile Lys Cys Asn			
690	695	700	
Tyr Val Phe Asn Asn Ser Leu Thr Arg Gln Leu Gln Pro Ile Asn Tyr			
705	710	715	720
Ser Phe Asp Ser Tyr Leu Gly Cys Val Val Asn Ala Tyr Asn Ser Thr			
725	730	735	
Ala Ile Ser Val Gln Thr Cys Asp Leu Thr Val Gly Ser Gly Tyr Cys			
740	745	750	
Val Asp Tyr Ser Lys Asn Arg Arg Ser Arg Gly Ala Ile Thr Thr Gly			
755	760	765	
Tyr Arg Phe Thr Asn Phe Glu Pro Phe Thr Val Asn Ser Val Asn Asp			
770	775	780	
Ser Leu Glu Pro Val Gly Gly Leu Tyr Glu Ile Gln Ile Pro Ser Glu			
785	790	795	800
Phe Thr Ile Gly Asn Met Glu Glu Phe Ile Gln Thr Ser Ser Pro Lys			
805	810	815	
Val Thr Ile Asp Cys Ala Ala Phe Val Cys Gly Asp Tyr Ala Ala Cys			
820	825	830	
Lys Leu Gln Leu Val Glu Tyr Gly Ser Phe Cys Asp Asn Ile Asn Ala			
835	840	845	

Ile	Leu	Thr	Glu	Val	Asn	Glu	Leu	Leu	Asp	Thr	Thr	Gln	Leu	Gln	Val
850						855						860			
Ala	Asn	Ser	Leu	Met	Asn	Gly	Val	Thr	Leu	Ser	Thr	Lys	Leu	Lys	Asp
865					870					875				880	
Gly	Val	Asn	Phe	Asn	Val	Asp	Asp	Ile	Asn	Phe	Ser	Pro	Val	Leu	Gly
				885					890					895	
Cys	Leu	Gly	Ser	Glu	Cys	Ser	Lys	Ala	Ser	Ser	Arg	Ser	Ala	Ile	Glu
			900					905					910		
Asp	Leu	Leu	Phe	Asp	Lys	Val	Lys	Leu	Ser	Asp	Val	Gly	Phe	Val	Glu
		915					920					925			
Ala	Tyr	Asn	Asn	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Ile	Cys
	930					935					940				
Val	Gln	Ser	Tyr	Lys	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Ser	Glu
945					950					955				960	
Asn	Gln	Ile	Ser	Gly	Tyr	Thr	Leu	Ala	Ala	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Phe
				965					970					975	
Pro	Pro	Trp	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Val	Pro	Phe	Tyr	Leu	Asn	Val	Gln
			980					985					990		
Tyr	Arg	Ile	Asn	Gly	Leu	Gly	Val	Thr	Met	Asp	Val	Leu	Ser	Gln	Asn
	995						1000					1005			
Gln	Lys	Leu	Ile	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ala	Leu	His	Ala	Ile	
	1010					1015					1020				
Gln	Gln	Gly	Phe	Asp	Ala	Thr	Asn	Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Ile	Gln	
	1025					1030					1035				

Ala	Val	Val	Asn	Ala	Asn	Ala	Glu	Ala	Leu	Asn	Asn	Leu	Leu	Gln
1040						1045					1050			
Gln	Leu	Ser	Asn	Arg	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Gln	Glu
1055						1060					1065			
Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Ala	Leu	Glu	Ala	Glu	Ala	Gln	Ile	Asp
1070						1075					1080			
Arg	Leu	Ile	Asn	Gly	Arg	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Ala	Tyr	Val	Ser
1085						1090					1095			
Gln	Gln	Leu	Ser	Asp	Ser	Thr	Leu	Val	Lys	Phe	Ser	Ala	Ala	Gln
1100						1105					1110			
Ala	Met	Glu	Lys	Val	Asn	Glu	Cys	Val	Lys	Ser	Gln	Ser	Ser	Arg
1115						1120					1125			
Ile	Asn	Phe	Cys	Gly	Asn	Gly	Asn	His	Ile	Ile	Ser	Leu	Val	Gln
1130						1135					1140			
Asn	Ala	Pro	Tyr	Gly	Leu	Tyr	Phe	Ile	His	Phe	Asn	Tyr	Val	Pro
1145						1150					1155			
Thr	Lys	Tyr	Val	Thr	Ala	Lys	Val	Ser	Pro	Gly	Leu	Cys	Ile	Ala
1160						1165					1170			
Gly	Asn	Arg	Gly	Ile	Ala	Pro	Lys	Ser	Gly	Tyr	Phe	Val	Asn	Val
1175						1180					1185			
Asn	Asn	Thr	Trp	Met	Tyr	Thr	Gly	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Pro	Glu
1190						1195					1200			
Pro	Ile	Thr	Glu	Asn	Asn	Val	Val	Val	Met	Ser	Thr	Cys	Ala	Val
1205						1210					1215			

Asn	Tyr	Thr	Lys	Ala	Pro	Tyr	Val	Met	Leu	Asn	Thr	Ser	Ile	Pro
1220						1225					1230			

Asn	Leu	Pro	Asp	Phe	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Gln	Trp	Phe	Lys	Asn
1235						1240					1245			

Gln	Thr	Ser	Val	Ala	Pro	Asp	Leu	Ser	Leu	Asp	Tyr	Ile	Asn	Val
1250						1255					1260			

Thr	Phe	Leu	Asp	Leu	Gln	Val	Glu	Met	Asn	Arg	Leu	Gln	Glu	Ala
1265						1270					1275			

Ile	Lys	Val	Leu	Asn	His	Ser	Tyr	Ile	Asn	Leu	Lys	Asp	Ile	Gly
1280						1285					1290			

Thr	Tyr	Glu	Tyr	Tyr	Val	Lys	Trp	Pro	Trp	Tyr	Val	Trp	Leu	Leu
1295						1300					1305			

Ile	Cys	Leu	Ala	Gly	Val	Ala	Met	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Phe	Ile
1310						1315					1320			

Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Gly	Thr	Ser	Cys	Phe	Lys	Lys	Cys	Gly
1325						1330					1335			

Gly	Cys	Cys	Asp	Asp	Tyr	Thr	Gly	Tyr	Gln	Glu	Leu	Val	Ile	Lys
1340						1345					1350			

Thr	Ser	His	Asp	Asp
1355				

<210> 2

<211> 4077

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-1 (secuencia de ácido nucleico)

<400> 2

atgttttttaa	ttttattaat	ttctttacca	acagcatttg	cagtaattgg	agattttaa	60
tgtccattag	atccaagatt	aaaaggatct	tttaataata	gagatacagg	accaccatct	120
atttctacag	atacagtaga	tgtaacaaat	ggattaggaa	catattatgt	attagataga	180
gtatatTTTaa	atacaacatt	atTTTTTaa	ggatattatc	caacatctgg	atctacatat	240
agaaatatgg	cattaaaagg	aacagataaa	ttatctacat	tatggTTTTaa	accaccattc	300
ttatctgatt	ttattaatgg	aatTTTTgca	aaagtaaaaa	atacaaaagt	atTTTaaagat	360
ggagtaatgt	attctgaatt	tccagcaatt	acaattggat	ctacatttgt	aaatacatct	420
tattctgtag	tagtacaacc	aagaacaatt	aattctacac	aagatggagt	aaataaatta	480
caaggattat	tagaagtatc	tgtatgtcaa	tataatatgt	gtgaatatcc	acatacaatt	540
tgtcatccaa	aattaggaaa	tcattTTTaa	gaattatggc	atttagatac	aggagtagta	600
tcttgTTTTat	ataaaaagaaa	TTTTacatat	gatgtaaatg	caacatattt	atattTTTcat	660
ttctatcaag	aaggaggaac	atTTTatgca	tattTTTacag	atacaggatt	tgtaacaaaa	720
ttcttattta	atgtatatTT	aggaatggca	ttatctcatt	attatgtaat	gccattaaca	780
tgtatttcta	gattagatat	tggatttaca	ttagaatatt	gggtaacacc	attaacacca	840
agacaatatt	tatttagcatt	taatcaagat	ggaattattt	ttaatgcagt	agattgtatg	900
tctgattTTT	tgtctgaaat	taaatgtaaa	acacaatcta	ttgcaccacc	aacaggagta	960
tatgaattaa	atggatatac	agtacaacca	attgcagatg	tatatagaag	aaaaccagat	1020
ttaccaaatt	gtaatatTTga	agcatggTTa	aatgataaat	ctgtaccatc	tccattaaat	1080
tgggaaagaa	aaacattTTTc	taattgtaat	tttaatatgt	cttctTTTaat	gtctTTTtatt	1140
caagcagatt	ctTTTtcatg	taataatatt	gatgcagcaa	aaatttatgg	aatgtgTTTc	1200
tcttctatta	caattgataa	atttgcaatt	ccaaatagaa	gaaaagtaga	tttacaatta	1260
ggaaatttag	gatatttaca	atcttctaat	tatagaattg	atacaacagc	aacatcttgt	1320
caattatatt	ataatttacc	agcagcaaat	gtatctgtat	ctagattTTa	tccatctaca	1380
tggaaataaaa	gatttggatt	tattgaagat	tctgtatttg	taccacaacc	aacaggagta	1440
tttacaaaatc	attctgtagt	atatgcacaa	cattgtTTTta	aagcaccaaa	aaatttctgt	1500
ccatgttctt	cttgtccagg	aaaaaataat	ggaattggaa	catgtccagc	aggaacaaat	1560
tatttaacat	gtgataattt	atgtacatta	gatccaatta	cattttaaagc	accagataca	1620
tataaatgtc	cacaaacaaa	atctTTtagta	ggaattggag	aacattgtTc	tggattagca	1680
gtaaaatctg	attattgtgg	aaataattct	tgtacatgtc	aaccacaagc	atTTTtagga	1740
tggctctgcag	attcttgttt	acaaggagat	aaatgtaata	TTTTtgcaa	TTTTattTTa	1800
catgatgtaa	ataatggatt	aacatgtTct	acagattTtac	aaaaagcaaa	tacagaaatt	1860
gaattaggag	tatgtgtaaa	ttatgattta	tatggaattt	ctggacaagg	aattttcgta	1920
gaagtaaattg	caacatatta	taattcttgg	caaaatttat	tatatgattc	taatggaaat	1980
ttatatggat	ttagagatta	tattacaaat	agaacattta	tgattcattc	ttgttattct	2040
ggaagagtat	ctgcagcata	tcatgcaaat	tcttctgaac	cagcattatt	atttagaaat	2100

attaaatgta	attatgtatt	taataattct	ttaacaagac	aattacaacc	aattaattat	2160
tcttttgatt	cttatttagg	atgtgtagta	aatgcatata	attctacagc	aatttctgta	2220
caaacatgtg	atttaacagt	aggatctgga	tattgtgtag	attattctaa	aaatagaaga	2280
tctagaggag	caattacaac	aggatataga	tttacaaatt	ttgaaccatt	tacagtaaat	2340
tctgtaaatg	attcctttaga	accagtagga	ggattatatg	aaattcaaatt	tccatctgaa	2400
tttacaattg	gaaatatgga	agaatttatt	caaacatctt	ctccaaaagt	aacaattgat	2460
tgtgcagcat	ttgtatgtgg	agattatgca	gcatgtaaat	tacaattagt	agaatatgga	2520
tctttctgtg	ataatattaa	tgcaatttta	acagaagtaa	atgaattatt	agatacaaca	2580
caattacaag	tagcaaattc	tttaatgaat	ggagtaacat	tatctacaaa	attaaaagat	2640
ggagtaaat	ttaatgtaga	tgatattaat	ttctctccag	tattaggatg	tttaggatct	2700
gaatgttcta	aagcatcttc	tagatctgca	attgaagatt	tattatttga	taaagtaaaa	2760
ttatctgatg	taggatttgt	agaagcatat	aataattgta	caggaggagc	agaaattaga	2820
gatttaattt	gtgtacaatc	ttataaagga	attaaagtat	taccaccatt	attatctgaa	2880
aatcaaattt	ctggatatac	attagcagca	acatctgcat	ctttatttcc	accatggaca	2940
gcagcagcag	gagtaccatt	ttattttaa	gtacaatata	gaattaatgg	attaggagta	3000
acaatggatg	tattatctca	aatcaaaaa	ttaattgcaa	atgcatttaa	taatgcatta	3060
catgcaattc	aacaaggatt	tgatgcaaca	aattctgcat	tagtaaaaaat	tcaagcagta	3120
gtaaatgcaa	atgcagaagc	attaaataat	ttattacaac	aattatctaa	tagatttgga	3180
gcaatttctg	catctttaca	agaaatttta	tctagattag	atgcattaga	agcagaagca	3240
caaattgata	gattaattaa	tggaagatta	acagcattaa	atgcatatgt	atctcaacaa	3300
ttatctgatt	ctacattagt	aaaattttct	gcagcacaag	caatggaaaa	agtaaattgaa	3360
tgtgtaaaat	ctcaatcttc	tagaattaat	ttctgtggaa	atggaaatca	tattattttct	3420
ttagtacaaa	atgcaccata	tggattatat	tttattcatt	ttaattatgt	accaacaaaa	3480
tatgtaacag	caaaagtatc	tccaggatta	tgtattgcag	gaaatagagg	aattgcacca	3540
aaatctggat	attttgtaaa	tgtaataaat	acatggatgt	atacaggatc	tggatattat	3600
tatccagaac	caattacaga	aaataatgta	gtagtaatgt	ctacatgtgc	agtaaattat	3660
acaaaagcac	catatgtaat	gttaaataca	tctattccaa	atttaccaga	ttttaagaa	3720
gaattagatc	aatggtttaa	aatcaaaca	tctgtagcac	cagatttatc	tttagattat	3780
attaatgtaa	cattttttaga	tttacaagta	gaaatgaata	gattacaaga	agcaattaaa	3840
gtattaaatc	attcttatat	taatttaaaa	gatattggaa	catatgaata	ttatgtaaaa	3900
tggccatggt	atgtatggtt	attaatttgt	ttagcaggag	tagcaatggt	agtattatta	3960
tttttcattt	gttgttgtac	aggatgtgga	acatcttgtt	ttaaaaaatg	tggaggatgt	4020
tgtgatgatt	atacaggata	tcaagaatta	gtaattaaaa	catctcatga	tgattaa	4077

<210> 3

<211> 1353

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-2 (secuencia de aminoácidos)

<400> 3

Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1 5 10 15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
20 25 30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
35 40 45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
50 55 60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65 70 75 80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
85 90 95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
100 105 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
115 120 125

Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
130 135 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145 150 155 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys

					165					170					175	
Gly	Thr	Leu	Leu	Arg	Ala	Phe	Tyr	Cys	Ile	Leu	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	
			180					185					190			
Asn	His	Cys	Pro	Ala	Gly	Asn	Ser	Tyr	Thr	Ser	Phe	Ala	Thr	Tyr	His	
		195					200					205				
Thr	Pro	Ala	Thr	Asp	Cys	Ser	Asp	Gly	Asn	Tyr	Asn	Arg	Asn	Ala	Ser	
	210						215					220				
Leu	Asn	Ser	Phe	Lys	Glu	Tyr	Phe	Asn	Leu	Arg	Asn	Cys	Thr	Phe	Met	
225					230					235					240	
Tyr	Thr	Tyr	Asn	Ile	Thr	Glu	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Trp	Phe	Gly	Ile	
					245				250					255		
Thr	Gln	Thr	Ala	Gln	Gly	Val	His	Leu	Phe	Ser	Ser	Arg	Tyr	Val	Asp	
			260					265					270			
Leu	Tyr	Gly	Gly	Asn	Met	Phe	Gln	Phe	Ala	Thr	Leu	Pro	Val	Tyr	Asp	
		275					280					285				
Thr	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Ile	Pro	His	Ser	Ile	Arg	Ser	Ile	Gln	
	290					295					300					
Ser	Asp	Arg	Lys	Ala	Trp	Ala	Ala	Phe	Tyr	Val	Tyr	Lys	Leu	Gln	Pro	
305					310					315				320		
Leu	Thr	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Ser	Val	Asp	Gly	Tyr	Ile	Arg	Arg	Ala	
					325				330				335			
Ile	Asp	Cys	Gly	Phe	Asn	Asp	Leu	Ser	Gln	Leu	His	Cys	Ser	Tyr	Glu	
			340					345				350				
Ser	Phe	Asp	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	Glu	Ala	

355		360		365
Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp				
370		375		380
Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys				
385		390		395
				400
Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser				
	405		410	415
Leu Phe Ser Val Asn Asp Phe Thr Cys Ser Gln Ile Ser Pro Ala Ala				
	420		425	430
Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr				
	435		440	445
Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile				
	450		455	460
Ser Gln Phe Asn Tyr Lys Gln Ser Phe Ser Asn Pro Thr Cys Leu Ile				
465		470		475
				480
Leu Ala Thr Val Pro His Asn Leu Thr Thr Ile Thr Lys Pro Leu Lys				
	485		490	495
Tyr Ser Tyr Ile Asn Lys Cys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Asp Arg Thr				
	500		505	510
Glu Val Pro Gln Leu Val Asn Ala Asn Gln Tyr Ser Pro Cys Val Ser				
	515		520	525
Ile Val Pro Ser Thr Val Trp Glu Asp Gly Asp Tyr Tyr Arg Lys Gln				
	530		535	540
Leu Ser Pro Leu Glu Gly Gly Gly Trp Leu Val Ala Ser Gly Ser Thr				

545		550		555		560									
Val	Ala	Met	Thr	Glu	Gln	Leu	Gln	Met	Gly	Phe	Gly	Ile	Thr	Val	Gln
				565					570					575	
Tyr	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Ser	Val	Cys	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Ala	Asn
			580					585					590		
Asp	Thr	Lys	Ile	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu
		595					600					605			
Tyr	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Phe	Gln	Asn	Cys	Thr	Ala	Val	Gly
	610					615					620				
Val	Arg	Gln	Gln	Arg	Phe	Val	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Gln	Asn	Leu	Val	Gly
625					630					635				640	
Tyr	Tyr	Ser	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ala	Cys	Val	Ser
			645						650					655	
Val	Pro	Val	Ser	Val	Ile	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Thr	His	Ala	Thr
			660					665					670		
Leu	Phe	Gly	Ser	Val	Ala	Cys	Glu	His	Ile	Ser	Ser	Thr	Met	Ser	Gln
	675						680					685			
Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Arg	Ser	Met	Leu	Lys	Arg	Arg	Asp	Ser	Thr	Tyr
	690					695					700				
Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Pro	Val	Gly	Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser
705				710						715				720	
Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Asp	Cys	Lys	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Cys
			725					730					735		
Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Ser	Val	Arg	Ser

740	745	750
Val Pro Gly Glu Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile		
755	760	765
Gln Val Asp Gln Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr		
770	775	780
Asn Phe Ser Phe Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln		
785	790	795
Lys Val Thr Val Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys		
805	810	815
Cys Glu Gln Leu Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn		
820	825	830
Gln Ala Leu His Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn		
835	840	845
Leu Phe Ala Ser Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly		
850	855	860
Phe Gly Gly Asp Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser		
865	870	875
Thr Gly Ser Arg Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp		
885	890	895
Lys Val Thr Ile Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys		
900	905	910
Met Gln Gln Gly Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Tyr		
915	920	925
Val Ala Gly Tyr Lys Val Leu Pro Pro Leu Met Asp Val Asn Met Glu		

930		935		940
Ala Ala Tyr Thr Ser Ser Leu Leu Gly Ser Ile Ala Gly Val Gly Trp				
945		950		955
				960
Thr Ala Gly Leu Ser Ser Phe Ala Ala Ile Pro Phe Ala Gln Ser Ile				
	965		970	975
Phe Tyr Arg Leu Asn Gly Val Gly Ile Thr Gln Gln Val Leu Ser Glu				
	980		985	990
Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Lys Phe Asn Gln Ala Leu Gly Ala Met				
	995		1000	1005
Gln Thr Gly Phe Thr Thr Thr Asn Glu Ala Phe Arg Lys Val Gln				
1010		1015		1020
Asp Ala Val Asn Asn Asn Ala Gln Ala Leu Ser Lys Leu Ala Ser				
1025		1030		1035
Glu Leu Ser Asn Thr Phe Gly Ala Ile Ser Ala Ser Ile Gly Asp				
1040		1045		1050
Ile Ile Gln Arg Leu Asp Val Leu Glu Gln Asp Ala Gln Ile Asp				
1055		1060		1065
Arg Leu Ile Asn Gly Arg Leu Thr Thr Leu Asn Ala Phe Val Ala				
1070		1075		1080
Gln Gln Leu Val Arg Ser Glu Ser Ala Ala Leu Ser Ala Gln Leu				
1085		1090		1095
Ala Lys Asp Lys Val Asn Glu Cys Val Lys Ala Gln Ser Lys Arg				
1100		1105		1110
Ser Gly Phe Cys Gly Gln Gly Thr His Ile Val Ser Phe Val Val				

1115		1120		1125
Asn Ala Pro Asn Gly Leu Tyr Phe Met His Val Gly Tyr Tyr Pro				
1130		1135		1140
Ser Asn His Ile Glu Val Val Ser Ala Tyr Gly Leu Cys Asp Ala				
1145		1150		1155
Ala Asn Pro Thr Asn Cys Ile Ala Pro Val Asn Gly Tyr Phe Ile				
1160		1165		1170
Lys Thr Asn Asn Thr Arg Ile Val Asp Glu Trp Ser Tyr Thr Gly				
1175		1180		1185
Ser Ser Phe Tyr Ala Pro Glu Pro Ile Thr Ser Leu Asn Thr Lys				
1190		1195		1200
Tyr Val Ala Pro Gln Val Thr Tyr Gln Asn Ile Ser Thr Asn Leu				
1205		1210		1215
Pro Pro Pro Leu Leu Gly Asn Ser Thr Gly Ile Asp Phe Gln Asp				
1220		1225		1230
Glu Leu Asp Glu Phe Phe Lys Asn Val Ser Thr Ser Ile Pro Asn				
1235		1240		1245
Phe Gly Ser Leu Thr Gln Ile Asn Thr Thr Leu Leu Asp Leu Thr				
1250		1255		1260
Tyr Glu Met Leu Ser Leu Gln Gln Val Val Lys Ala Leu Asn Glu				
1265		1270		1275
Ser Tyr Ile Asp Leu Lys Glu Leu Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Asn				
1280		1285		1290
Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Val				

1295		1300		1305
Ala Leu	Ala Leu Cys Val Phe	Phe Ile Leu Cys Cys	Thr Gly Cys	
1310		1315		1320
Gly Thr	Asn Cys Met Gly Lys	Leu Lys Cys Asn Arg	Cys Cys Asp	
1325		1330		1335
Arg Tyr	Glu Glu Tyr Asp Leu	Glu Pro His Lys Val	His Val His	
1340		1345		1350

<210> 4

<211> 4062

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-2 (secuencia de ácido nucleico)

<400> 4

atgattcatt	ctgttttctt	attaatgttc	ttattaacac	caacagaatc	ttatgtagat	60
gtaggaccag	attctgtaaa	atctgcatgt	attgaagtag	atattcaaca	aacatttttt	120
gataaaacat	ggccaagacc	aattgatgta	tctaaagcag	atggaattat	ttatccacaa	180
ggaagaacat	attctaatat	tacaattaca	tatcaaggat	tattttccata	tcaaggagat	240
catggagata	tgtatgtata	ttctgcagga	catgcaacag	gaacaacacc	acaaaaatta	300
ttttagacaa	attattctca	agatgtaaaa	caatttgcaa	atggatttgt	agtaagaatt	360
ggagcagcag	caaattctac	aggaacagta	attattttctc	catctacatc	tgcaacaatt	420
agaaaaatth	atccagcatt	tatgttagga	tcttctgtag	gaaattttctc	tgatggaaaa	480
atgggaagat	tttttaataca	tacattagta	ttattaccag	atggatgtgg	aacattatta	540
agagcatttt	attgtatttt	agaaccaaga	tctggaaatc	attgtccagc	aggaaattct	600
tatacatctt	ttgcaacata	tcatacacca	gcaacagatt	gttctgatgg	aaattataat	660
agaaatgcat	ctttaaattc	ttttaaagaa	tattttaatt	taagaaattg	tacatttatg	720
tatacatata	atattacaga	agatgaaatt	ttagaatggt	ttggaattac	acaaacagca	780
caaggagtac	atttattttc	ttctagatat	gtagatttat	atggaggaaa	tatgtttcaa	840
tttgcaacat	taccagtata	tgatacaatt	aatattatt	ctattattcc	acattctatt	900
agatctattc	aatctgatag	aaaagcatgg	gcagcatttt	atgtatataa	attacaacca	960
ttaactttct	tattagattt	ctctgtagat	ggatatatta	gaagagcaat	tgattgtgga	1020
tttaatgatt	tatctcaatt	acattgttct	tatgaatctt	ttgatgtaga	atctggagta	1080

tattctgtat	cttcttttga	agcaaaacca	tctggatctg	tagtagaaca	agcagaagga	1140
gtagaatgtg	atttctctcc	attattatct	ggaacaccac	cacaagtata	taattttaaa	1200
agattagtat	ttacaaattg	taattataat	ttaacaaaat	tattatcttt	attttctgta	1260
aatgatttta	catgttctca	aatttctcca	gcagcaattg	catctaattg	ttattcttct	1320
ttaatttttag	attatttctc	ttatccatta	tctatgaaat	ctgattttatc	tgtatcttct	1380
gcaggaccaa	tttctcaatt	taattataaa	caatctttct	ctaattccaac	atgtttaatt	1440
ttagcaacag	taccacataa	tttaacaaca	attacaaaac	cattaaaata	ttcttatatt	1500
aataaatgtt	ctagattatt	atctgatgat	agaacagaag	taccacaatt	agtaaagca	1560
aatcaatatt	ctccatgtgt	atctattgta	ccatctacag	tatgggaaga	tggagattat	1620
tatagaaaac	aattatctcc	attagaagga	ggaggatggt	tagtagcatc	tggatctaca	1680
gtagcaatga	cagaacaatt	acaaatggga	tttggaaatta	cagtacaata	tggaacagat	1740
acaaattctg	tatgtccaaa	attagaattt	gcaaatgata	caaaaattgc	atctcaatta	1800
ggaaattgtg	tagaatattc	tttatatgga	gtatctggaa	gaggagtatt	tcaaaattgt	1860
acagcagtag	gagtaagaca	acaaagattt	gtatatgatg	catatcaaaa	tttagtagga	1920
tattattctg	atgatggaaa	ttattattgt	ttaagagcat	gtgtatctgt	accagtatct	1980
gtaattttatg	ataaagaaac	aaaaacacat	gcaacattat	ttggatctgt	agcatgtgaa	2040
catatttctt	ctacaatgtc	tcaatattct	agatctacaa	gatctatggt	aaaaagaaga	2100
gattctacat	atggaccatt	acaaacacca	gtaggatgtg	tattaggatt	agtaaattct	2160
tctttatttg	tagaagattg	taaattacca	ttaggacaat	ctttatgtgc	attaccagat	2220
acaccatcta	cattaacacc	aagatctgta	agatctgtac	caggagaaat	gagattagca	2280
tctattgcat	ttaatcatcc	aattcaagta	gatcaattaa	attcttctta	ttttaaatta	2340
tctattccaa	caaatttctc	ttttggagta	acacaagaat	atattcaaac	aacaattcaa	2400
aaagtaacag	tagattgtaa	acaatatgta	tgtaatggat	ttcaaaaatg	tgaacaatta	2460
ttaagagaat	atggacaatt	ttgttctaaa	attaatcaag	cattacatgg	agcaaattta	2520
agacaagatg	attctgtaag	aaatttattt	gcatctgtaa	aatcttctca	atcttctcca	2580
attattccag	gatttggagg	agattttaat	ttaacattat	tagaaccagt	atctatttct	2640
acaggatcta	gatctgcaag	atctgcaatt	gaagatttat	tatttgataa	agtaacaatt	2700
gcagatccag	gatatatgca	aggatatgat	gattgtatgc	aacaaggacc	agcatctgca	2760
agagatttaa	tttgtgcaca	atatgtagca	ggatataaag	tattaccacc	attaatggat	2820
gtaaatatgg	aagcagcata	tacatcttct	ttattaggat	ctattgcagg	agtaggatgg	2880
acagcaggat	tatcttcttt	tgcagcaatt	ccatttgcac	aatctatatt	ctatagatta	2940
aatggagtag	gaattacaca	acaagtatta	tctgaaaatc	aaaaattaat	tgcaaataaa	3000
tttaatcaag	cattaggagc	aatgcaaaca	ggatttacia	caacaaatga	agcattttaga	3060
aaagtacaag	atgcagtaaa	taataatgca	caagcattat	ctaaatttagc	atctgaatta	3120
tctaatacat	ttggagcaat	ttctgcatct	attggagata	ttattcaaag	attagatgta	3180
ttagaacaag	atgcacaaat	tgatagatta	attaatggaa	gattaacaac	attaaatgca	3240

ttttagcac aacaattagt aagatctgaa tctgcagcat tatctgcaca attagcaaaa	3300
gataaagtaa atgaatgtgt aaaagcacia tctaaaagat ctggattttg tggacaagga	3360
acacatatgt tatcttttgt agtaaatgca ccaaatggat tatattttat gcatgtagga	3420
tattatccat ctaatcatat tgaagtagta tctgcatatg gattatgtga tgcagcaaat	3480
ccaacaaatt gtattgcacc agtaaatgga ttttttatta aaacaaataa tacaagaatt	3540
gtagatgaat ggtcttatac aggatcttct ttctatgcac cagaaccaat tacatcttta	3600
aatacaaaaat atgtagcacc acaagtaaca tatcaaaata tttctacaaa tttaccacca	3660
ccattattag gaaattctac aggaattgat tttcaagatg aattagatga attttttaaa	3720
aatgtatcta catctattcc aaattttgga tctttaacac aaattaatac aacattatta	3780
gatttaacat atgaaatgtt atctttacaa caagtagtaa aagcattaaa tgaatcttat	3840
attgatttaa aagaattagg aaattataca tattataata aatggccatg gtatatttgg	3900
ttaggattta ttgcaggatt agtagcatta gcattatgtg tattctttat tttatgttgt	3960
acaggatgtg gaacaaattg tatgggaaaa ttaaaatgta atagatgttg tgatagatat	4020
gaagaatatg atttagaacc acataaagta catgtacatt aa	4062

<210> 5

<211> 1356

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-3 (secuencia de aminoácidos)

<400> 5

Met Lys Leu Phe Leu Ile Leu Leu Val Leu Pro Leu Ala Ser Cys Phe

1 5 10 15

Phe Thr Cys Asn Ser Asn Ala Asn Leu Ser Met Leu Gln Leu Gly Val

20 25 30

Pro Asp Asn Ser Ser Thr Ile Val Thr Gly Leu Leu Pro Thr His Trp

35 40 45

Ile Cys Ala Asn Gln Ser Thr Ser Val Tyr Ser Ala Asn Gly Phe Phe

50 55 60

Tyr Ile Asp Val Gly Asn His Arg Ser Ala Phe Ala Leu His Thr Gly

65 70 75 80

Tyr	Tyr	Asp	Val	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Val	Thr	Asn	Glu	Ile	Gly	85	90	95	
Leu	Asn	Ala	Ser	Val	Thr	Leu	Lys	Ile	Cys	Lys	Phe	Gly	Ile	Asn	Thr	100	105	110	
Thr	Phe	Asp	Phe	Leu	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Phe	Asp	Cys	Ile	Val	115	120	125	
Asn	Leu	Leu	Phe	Thr	Glu	Gln	Leu	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Ile	Thr	Ile	130	135	140	
Ser	Gly	Glu	Thr	Val	Arg	Leu	His	Leu	Tyr	Asn	Val	Thr	Arg	Thr	Phe	145	150	155	160
Tyr	Val	Pro	Ala	Ala	Tyr	Lys	Leu	Thr	Lys	Leu	Ser	Val	Lys	Cys	Tyr	165	170	175	
Phe	Asn	Tyr	Ser	Cys	Val	Phe	Ser	Val	Val	Asn	Ala	Thr	Val	Thr	Val	180	185	190	
Asn	Val	Thr	Thr	His	Asn	Gly	Arg	Val	Val	Asn	Tyr	Thr	Val	Cys	Asp	195	200	205	
Asp	Cys	Asn	Gly	Tyr	Thr	Asp	Asn	Ile	Phe	Ser	Val	Gln	Gln	Asp	Gly	210	215	220	
Arg	Ile	Pro	Asn	Gly	Phe	Pro	Phe	Asn	Asn	Trp	Phe	Leu	Leu	Thr	Asn	225	230	235	240
Gly	Ser	Thr	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Ser	Arg	Leu	Tyr	Gln	Pro	Leu	Arg	245	250	255	
Leu	Thr	Cys	Leu	Trp	Pro	Val	Pro	Gly	Leu	Lys	Ser	Ser	Thr	Gly	Phe	260	265	270	

Val	Tyr	Phe	Asn	Ala	Thr	Gly	Ser	Asp	Val	Asn	Cys	Asn	Gly	Tyr	Gln	275	280	285	
His	Asn	Ser	Val	Ala	Asp	Val	Met	Arg	Tyr	Asn	Leu	Asn	Phe	Ser	Ala	290	295	300	
Asn	Ser	Val	Asp	Asn	Leu	Lys	Ser	Gly	Val	Ile	Val	Phe	Lys	Thr	Leu	305	310	315	320
Gln	Tyr	Asp	Val	Leu	Phe	Tyr	Cys	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	325	330	335	
Asp	Thr	Thr	Ile	Pro	Phe	Gly	Pro	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Cys	Phe	340	345	350	
Ile	Asn	Ser	Thr	Ile	Asn	Thr	Thr	His	Val	Ser	Thr	Phe	Val	Gly	Val	355	360	365	
Leu	Pro	Pro	Thr	Val	Arg	Glu	Ile	Val	Val	Ala	Arg	Thr	Gly	Gln	Phe	370	375	380	
Tyr	Ile	Asn	Gly	Phe	Lys	Tyr	Phe	Asp	Leu	Gly	Phe	Ile	Glu	Ala	Val	385	390	395	400
Asn	Phe	Asn	Val	Thr	Thr	Ala	Ser	Ala	Thr	Asp	Phe	Trp	Thr	Val	Ala	405	410	415	
Phe	Ala	Thr	Phe	Val	Asp	Val	Leu	Val	Asn	Val	Ser	Ala	Thr	Lys	Ile	420	425	430	
Gln	Asn	Leu	Leu	Tyr	Cys	Asp	Ser	Pro	Phe	Glu	Lys	Leu	Gln	Cys	Glu	435	440	445	
His	Leu	Gln	Phe	Gly	Leu	Gln	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ser	Ala	Asn	Phe	Leu	450	455	460	

Asp	Asp	Asn	Val	Leu	Pro	Glu	Thr	Tyr	Val	Ala	Leu	Pro	Ile	Tyr	Tyr
465					470					475					480
Gln	His	Thr	Asp	Ile	Asn	Phe	Thr	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe	Gly	Gly	Ser
				485					490					495	
Cys	Tyr	Val	Cys	Lys	Pro	His	Gln	Val	Asn	Ile	Ser	Leu	Asn	Gly	Asn
			500					505					510		
Thr	Ser	Val	Cys	Val	Arg	Thr	Ser	His	Phe	Ser	Ile	Arg	Tyr	Ile	Tyr
		515					520					525			
Asn	Arg	Val	Lys	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Trp	His	Ile	Tyr
	530					535					540				
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Cys	Pro	Phe	Ser	Phe	Ser	Lys	Leu	Asn	Asn	Phe
545					550					555					560
Gln	Lys	Phe	Lys	Thr	Ile	Cys	Phe	Ser	Thr	Val	Ala	Val	Pro	Gly	Ser
				565					570					575	
Cys	Asn	Phe	Pro	Leu	Glu	Ala	Thr	Trp	His	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Thr	Ile
			580					585					590		
Val	Gly	Ala	Leu	Tyr	Val	Thr	Trp	Ser	Glu	Gly	Asn	Ser	Ile	Thr	Gly
		595					600					605			
Val	Pro	Tyr	Pro	Val	Ser	Gly	Ile	Arg	Glu	Phe	Ser	Asn	Leu	Val	Leu
	610					615					620				
Asn	Asn	Cys	Thr	Lys	Tyr	Asn	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Val	Gly	Thr	Gly	Ile
625					630					635					640
Ile	Arg	Ser	Ser	Asn	Gln	Ser	Leu	Ala	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Val	Ser
				645					650					655	

Asn Ser Gly	Asn Leu Leu Gly	Phe Lys Asn Val	Ser Thr Gly	Asn Ile
660		665		670
Phe Ile Val	Thr Pro Cys Asn Gln	Pro Asp Gln Val	Ala Val Tyr	Gln
675		680		685
Gln Ser Ile	Ile Gly Ala Met Thr	Ala Val Asn Glu	Ser Arg Tyr	Gly
690		695		700
Leu Gln Asn	Leu Leu Gln Leu Pro	Asn Phe Tyr Tyr	Val Ser Asn	Gly
705		710		715
Gly Asn Asn	Cys Thr Thr Ala Val	Met Thr Tyr Ser	Asn Phe Gly	Ile
	725		730	735
Cys Ala Asp	Gly Ser Leu Ile Pro	Val Arg Pro Arg	Asn Ser Ser	Asp
	740		745	750
Asn Gly Ile	Ser Ala Ile Ile Thr	Ala Asn Leu Ser	Ile Pro Ser	Asn
	755		760	765
Trp Thr Thr	Ser Val Gln Val Glu	Tyr Leu Gln Ile	Thr Ser Thr	Pro
	770		775	780
Ile Val Val	Asp Cys Ala Thr Tyr	Val Cys Asn Gly	Asn Pro Arg	Cys
785		790		795
Lys Asn Leu	Leu Lys Gln Tyr Thr	Ser Ala Cys Lys	Thr Ile Glu	Asp
	805		810	815
Ala Leu Arg	Leu Ser Ala His Leu	Glu Thr Asn Asp	Val Ser Ser	Met
	820		825	830
Leu Thr Phe	Asp Ser Asn Ala Phe	Ser Leu Ala Asn	Val Thr Ser	Phe
	835		840	845

Gly	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ser	Val	Leu	Pro	Gln	Arg	Asn	Ile	His	Ser
850							855					860			
Ser	Arg	Ile	Ala	Gly	Arg	Ser	Ala	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Ser	Lys
865						870				875					880
Val	Val	Thr	Ser	Gly	Leu	Gly	Thr	Val	Asp	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Cys
				885					890					895	
Thr	Lys	Gly	Leu	Ser	Ile	Ala	Asp	Leu	Ala	Cys	Ala	Gln	Tyr	Tyr	Asn
			900						905					910	
Gly	Ile	Met	Val	Leu	Pro	Gly	Val	Ala	Asp	Ala	Glu	Arg	Met	Ala	Met
		915						920					925		
Tyr	Thr	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Gly	Met	Val	Leu	Gly	Gly	Leu	Thr	Ser
		930					935						940		
Ala	Ala	Ala	Ile	Pro	Phe	Ser	Leu	Ala	Leu	Gln	Ala	Arg	Leu	Asn	Tyr
945							950				955				960
Val	Ala	Leu	Gln	Thr	Asp	Val	Leu	Gln	Glu	Asn	Gln	Lys	Ile	Leu	Ala
							965				970			975	
Ala	Ser	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Asn	Asn	Ile	Val	Ala	Ser	Phe	Ser	Ser
			980						985				990		
Val	Asn	Asp	Ala	Ile	Thr	Gln	Thr	Ala	Glu	Ala	Ile	His	Thr	Val	Thr
			995						1000				1005		
Ile	Ala	Leu	Asn	Lys	Ile	Gln	Asp	Val	Val	Asn	Gln	Gln	Gly	Ser	
		1010					1015					1020			
Ala	Leu	Asn	His	Leu	Thr	Ser	Gln	Leu	Arg	His	Asn	Phe	Gln	Ala	
		1025					1030					1035			

Ile Ser Asn Ser Ile Gln Ala	Ile Tyr Asp Arg Leu Asp Ser Ile
1040	1045 1050
Gln Ala Asp Gln Gln Val Asp	Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Ala
1055	1060 1065
Ala Leu Asn Ala Phe Val Ser	Gln Val Leu Asn Lys Tyr Thr Glu
1070	1075 1080
Val Arg Ser Ser Arg Arg Leu	Ala Gln Gln Lys Ile Asn Glu Cys
1085	1090 1095
Val Lys Ser Gln Ser Asn Arg	Tyr Gly Phe Cys Gly Asn Gly Thr
1100	1105 1110
His Ile Phe Ser Ile Val Asn	Ser Ala Pro Asp Gly Leu Leu Phe
1115	1120 1125
Leu His Thr Val Leu Leu Pro	Thr Asp Tyr Lys Asn Val Lys Ala
1130	1135 1140
Trp Ser Gly Ile Cys Val Asp	Gly Ile Tyr Gly Tyr Val Leu Arg
1145	1150 1155
Gln Pro Asn Leu Val Leu Tyr	Ser Asp Asn Gly Val Phe Arg Val
1160	1165 1170
Thr Ser Arg Val Met Phe Gln	Pro Arg Leu Pro Val Leu Ser Asp
1175	1180 1185
Phe Val Gln Ile Tyr Asn Cys	Asn Val Thr Phe Val Asn Ile Ser
1190	1195 1200
Arg Val Glu Leu His Thr Val	Ile Pro Asp Tyr Val Asp Val Asn
1205	1210 1215

Lys	Thr	Leu	Gln	Glu	Phe	Ala	Gln	Asn	Leu	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys
1220						1225					1230			

Pro	Asn	Phe	Asp	Leu	Thr	Pro	Phe	Asn	Leu	Thr	Tyr	Leu	Asn	Leu
1235						1240					1245			

Ser	Ser	Glu	Leu	Lys	Gln	Leu	Glu	Ala	Lys	Thr	Ala	Ser	Leu	Phe
1250						1255					1260			

Gln	Thr	Thr	Val	Glu	Leu	Gln	Gly	Leu	Ile	Asp	Gln	Ile	Asn	Ser
1265						1270					1275			

Thr	Tyr	Val	Asp	Leu	Lys	Leu	Leu	Asn	Arg	Phe	Glu	Asn	Tyr	Ile
1280						1285					1290			

Lys	Trp	Pro	Trp	Trp	Val	Trp	Leu	Ile	Ile	Ser	Val	Val	Phe	Val
1295						1300					1305			

Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Leu	Val	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Thr	Gly	Cys
1310						1315					1320			

Cys	Gly	Cys	Cys	Asn	Cys	Leu	Thr	Ser	Ser	Met	Arg	Gly	Cys	Cys
1325						1330					1335			

Asp	Cys	Gly	Ser	Thr	Lys	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Glu	Phe	Glu	Lys	Val
1340						1345					1350			

His	Val	Gln
1355		

<210> 6

<211> 4071

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-3 (secuencia de ácido nucleico)

<400> 6

atgaaattat	ttttaatttt	attagtatta	ccattagcat	cttgtttttt	tacatgtaat	60
tctaattgcaa	atttatctat	gttacaatta	ggagtaccag	ataattcttc	tacaattgta	120
acaggattat	taccaacaca	ttggatttgt	gcaaatacat	ctacatctgt	atattctgca	180
aatggattct	tctatattga	tgtaggaaat	catagatctg	catttgcatt	acatacagga	240
tattatgatg	taaatcaata	ttatatttat	gtaacaaatg	aaattggatt	aaatgcatct	300
gtaacattaa	aaatttgtaa	atttggaaat	aatacaacat	ttgatttctt	atctaattct	360
tcttcttctt	ttgattgtat	tgtaaattta	ttattttacag	aacaattagg	agcaccatta	420
ggaattacaa	tttctggaga	aacagtaaga	ttacatttat	ataatgtaac	aagaacattt	480
tatgtaccag	cagcatataa	attaacaaaa	ttatctgtaa	aatgttattt	taattattct	540
tgtgtatttt	ctgtagtaaa	tgcaacagta	acagtaaata	taacaacaca	taatggaaga	600
gtagtaaaat	atacagtatg	tgatgattgt	aatggatata	cagataatat	tttctctgta	660
caacaagatg	gaagaattcc	aatggatttt	ccattttaata	attggttctt	attaacaaat	720
ggatctacat	tagtagatgg	agtatctaga	ttatatcaac	cattaagatt	aacatgttta	780
tggccagtac	caggattaaa	atcttctaca	ggatttgtat	attttaatgc	aacaggatct	840
gatgtaaaat	gtaatggata	tcaacataat	tctgtagcag	atgtaatgag	atataattta	900
aatttctctg	caaattctgt	agataattta	aaatctggag	taattgtatt	taaaacatta	960
caatatgatg	tattatttta	ttgttcta	tcttcttctg	gagtattaga	tacaacaatt	1020
ccatttggac	catcttctca	accatattat	tgttttatta	attctacaat	taatacaaca	1080
catgtatcta	catttgtagg	agtattacca	ccaacagtaa	gagaaattgt	agtagcaaga	1140
acaggacaat	tttatattaa	tggattttaa	tattttgatt	taggatttat	tgaagcagta	1200
aattttaatg	taacaacagc	atctgcaaca	gatttttggg	cagtagcatt	tgcaacattt	1260
gtagatgtat	tagtaaatgt	atctgcaaca	aaaattcaaa	atttattata	ttgtgattct	1320
ccatttgaaa	aattacaatg	tgaacattta	caatttggat	tacaagatgg	attttattct	1380
gcaaattttt	tagatgataa	tgtattacca	gaaacatatg	tagcattacc	aattttattat	1440
caacatacag	atattaattt	tacagcaaca	gcatcttttg	gaggatcttg	ttatgtatgt	1500
aaaccacatc	aagtaaatat	ttctttta	ggaaatacat	ctgtatgtgt	aagaacatct	1560
catttctcta	ttagatatat	ttataataga	gtaaaatctg	gatctccagg	agattcttct	1620
tggcatattt	atttaaaatc	tggaacatgt	ccattttctt	tctctaaatt	aaataatttt	1680
caaaaattta	aaacaatttg	tttctctaca	gtagcagtac	caggatcttg	taattttcca	1740
ttagaagcaa	catggcatta	tacatcttat	acaattgtag	gagcattata	tgtaacatgg	1800
tctgaaggaa	attctattac	aggagtacca	tatccagtat	ctggaattag	agaattttct	1860
aatttagtat	taaataattg	tacaaaatat	aatatttatg	attatgtagg	aacaggaatt	1920
attagatctt	ctaatcaatc	tttagcagga	ggaattacat	atgtatctaa	ttctggaaat	1980
ttattaggat	ttaaaaatgt	atctacagga	aatatattca	ttgtaacacc	atgtaatcaa	2040

ccagatcaag	tagcagtata	tcaacaatct	attattggag	caatgacagc	agtaaatagaa	2100
tctagatatg	gattacaaaa	tttattacaa	ttaccaaact	tctattatgt	atctaattgga	2160
ggaaataatt	gtacaacagc	agtaatgaca	tattctaatt	ttggaatttg	tgcatagtgga	2220
tctttaattc	cagtaagacc	aagaaattct	tctgataatg	gaatttctgc	aattattaca	2280
gcaaatttat	ctattccatc	taattggaca	acatctgtac	aagtagaata	tttacaaatt	2340
acatctacac	caattgtagt	agattgtgca	acatatgtat	gtaatggaaa	tccaagatgt	2400
aaaaatttat	taaaacaata	tacatctgca	tgtaaaacaa	ttgaagatgc	attaagatta	2460
tctgcacatt	tagaaacaaa	tgatgtatct	tctatgttaa	catttgattc	taatgcattt	2520
tcttttagcaa	atgtaacatc	ttttggagat	tataatttat	cttctgtatt	accacaaaga	2580
aatattcatt	cttctagaat	tgcatgga	tctgcattag	aagatttatt	atcttctaaa	2640
gtagtaacat	ctggattagg	aacagtagat	gtagattata	aatcttgtac	aaaaggatta	2700
tctattgcag	atttagcatg	tgcaaatat	tataatggaa	ttatggtatt	accaggagta	2760
gcagatgcag	aaagaatggc	aatgtataca	ggatctttta	ttggaggaat	ggtattagga	2820
ggattaacat	ctgcagcagc	aattccattt	tcttttagcat	tacaagcaag	attaaattat	2880
gtagcattac	aaacagatgt	attacaagaa	aatcaaaaaa	tttttagcagc	atcttttaatt	2940
aaagcaatta	ataatattgt	agcatctttc	tcttctgtaa	atgatgcaat	tacacaaaca	3000
gcagaagcaa	ttcatacagt	aacaattgca	ttaaataaaa	ttcaagatgt	agtaaatacaa	3060
caaggatctg	cattaaatca	tttaacatct	caattaagac	ataattttca	agcaatttct	3120
aattctattc	aagcaattta	tgatagatta	gattctattc	aagcagatca	acaagtagat	3180
agattaatta	caggaagatt	agcagcatta	aatgcatttg	tatctcaagt	attaaataaa	3240
tatacagaag	taagatcttc	tagaagatta	gcacaacaaa	aaattaatga	atgtgtaaaa	3300
tctcaatcta	atagatatgg	atcttctgtga	aatggaacac	atattttctc	tattgtaaat	3360
tctgcaccag	atggattatt	atcttttacat	acagtattat	taccaacaga	ttataagaat	3420
gtaaaagcat	ggtctggaat	ttgtgtagat	ggaatttatg	gatatgtatt	aagacaacca	3480
aatttagtat	tatattctga	taatggagta	tttagagtaa	catctagagt	aatgtttcaa	3540
ccaagattac	cagtattatc	tgattttgta	caaattttata	attgtaattg	aacatttgta	3600
aatatttcta	gagtagaatt	acatacagta	attccagatt	atgtagatgt	aaataaaaaca	3660
ttacaagaat	ttgcacaaaa	tttaccacaaa	tatgtaaaac	caaattttga	tttaacacca	3720
tttaatttaa	catattttaa	tttatcttct	gaattaaaac	aattagaagc	aaaaacagca	3780
tctttatttc	aaacaacagt	agaattacaa	ggattaattg	atcaaattaa	ttctacatat	3840
gtagatttaa	aattattaaa	tagatttgaa	aattatatta	aatggccatg	gtgggtatgg	3900
ttattatttt	ctgtagtatt	tgtagtatta	ttatctttat	tagtattttg	ttgtttatct	3960
acaggatgtt	gtggatgttg	taattgttta	acatcttcta	tgagaggatg	ttgtgattgt	4020
ggatctacaa	aattaccata	ttatgaattt	gaaaaagtac	atgtacaata	a	4071

<210> 7

<211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Promotor E/L de S (secuencia de ácido nucleico)
 <400> 7
 aaaaattgaa attttatttt ttttttttgg aatataaata ag 42

<210> 8
 <211> 88
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Promotor LEO(secuencia de ácido nucleico)
 <400> 8
 ttttattttt tttttttgga atataaatat ccggtaaaat tgaaaaaata tacactaatt 60
 agcgtctcgt ttcagacgct agctcgag 88

<210> 9
 <211> 1270
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> M-4 (secuencia de aminoácidos)
 <400> 9
 Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60

Phe	His	Ala	Ile	His	Val	Ser	Gly	Thr	Asn	Gly	Thr	Lys	Arg	Phe	Asp
65					70					75					80
Asn	Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Glu
				85					90					95	
Lys	Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser
			100					105					110		
Lys	Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile
		115					120					125			
Lys	Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Tyr	Pro	Phe	Leu	Tyr	His	Lys
	130					135					140				
Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr	Ser	Ser	Ala
145					150					155					160
Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu	Met	Asp	Leu
				165					170					175	
Glu	Gly	Lys	His	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe	Val	Phe	Lys
			180					185					190		
Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr	Pro	Ile	Asn
		195					200					205			
Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro	Leu	Val
	210					215					220				
Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr	Leu	Leu	Ala
225					230					235					240
Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Trp	Thr
				245					250					255	

Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe			
260	265	270	
Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys			
275	280	285	
Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr			
290	295	300	
Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr			
305	310	315	320
Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly			
325	330	335	
Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg			
340	345	350	
Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser			
355	360	365	
Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu			
370	375	380	
Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg			
385	390	395	400
Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Thr Ile Ala			
405	410	415	
Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala			
420	425	430	
Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr			
435	440	445	

Leu	Tyr	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ser	Asn	Leu	Lys	Pro	Phe	Glu	Arg	Asp
450						455					460				
Ile	Ser	Thr	Glu	Ile	Tyr	Gln	Ala	Gly	Ser	Lys	Pro	Cys	Asn	Gly	Val
465					470					475					480
Lys	Gly	Phe	Asn	Cys	Tyr	Phe	Pro	Leu	Gln	Pro	Tyr	Gly	Phe	Gln	Pro
			485						490					495	
Thr	Tyr	Gly	Val	Gly	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Arg	Val	Val	Val	Leu	Ser	Phe
			500						505					510	
Glu	Leu	Leu	His	Ala	Pro	Ala	Thr	Val	Cys	Gly	Pro	Lys	Lys	Ser	Thr
			515					520					525		
Asn	Leu	Val	Lys	Asn	Lys	Cys	Val	Asn	Phe	Asn	Phe	Asn	Gly	Leu	Thr
			530				535						540		
Gly	Thr	Gly	Val	Leu	Thr	Glu	Ser	Asn	Lys	Lys	Phe	Leu	Pro	Phe	Gln
545					550					555					560
Gln	Phe	Gly	Arg	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Asp	Pro
				565					570					575	
Gln	Thr	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Ile	Thr	Pro	Cys	Ser	Phe	Gly	Gly	Val
			580					585						590	
Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Gly	Thr	Asn	Thr	Ser	Asn	Gln	Val	Ala	Val	Leu
			595					600						605	
Tyr	Gln	Gly	Val	Asn	Cys	Thr	Glu	Val	Pro	Val	Ala	Ile	His	Ala	Asp
			610				615							620	
Gln	Leu	Thr	Pro	Thr	Trp	Arg	Val	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ser	Asn	Val	Phe
625						630					635				640

Gln	Thr	Arg	Ala	Gly	Cys	Leu	Ile	Gly	Ala	Glu	His	Val	Asn	Asn	Ser	645	650	655
Tyr	Glu	Cys	Asp	Ile	Pro	Ile	Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Ala	Ser	Tyr	Gln	660	665	670
Thr	Gln	Thr	Asn	Ser	Pro	Arg	Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Ala	Ser	Gln	Ser	675	680	685
Ile	Ile	Ala	Tyr	Thr	Met	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser	Val	Ala	Tyr	690	695	700
Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Thr	705	710	715
Thr	Glu	Ile	Leu	Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val	Asp	Cys	Thr	725	730	735
Met	Tyr	Ile	Cys	Gly	Asp	Ser	Thr	Glu	Cys	Ser	Asn	Leu	Leu	Leu	Gln	740	745	750
Tyr	Gly	Ser	Phe	Cys	Thr	Gln	Leu	Asn	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Ile	Ala	755	760	765
Val	Glu	Gln	Asp	Lys	Asn	Thr	Gln	Glu	Val	Phe	Ala	Gln	Val	Lys	Gln	770	775	780
Ile	Tyr	Lys	Thr	Pro	Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Phe	Asn	Phe	Ser	785	790	795
Gln	Ile	Leu	Pro	Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser	Phe	Ile	Glu	805	810	815
Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Thr	Leu	Ala	Asp	Ala	Gly	Phe	Ile	Lys	820	825	830

Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys			
835	840	845	
Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp			
850	855	860	
Glu Met Val Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr			
865	870	875	880
Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala			
	885	890	895
Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val			
	900	905	910
Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile			
	915	920	925
Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys			
930	935	940	
Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val			
945	950	955	960
Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp			
	965	970	975
Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg			
	980	985	990
Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln			
995	1000	1005	
Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala			
1010	1015	1020	

Thr Lys	Met Ser Glu Cys Val	Leu Gly Gln Ser Lys	Arg Val Asp
1025	1030	1035	
Phe Cys	Gly Lys Gly Tyr His	Leu Met Ser Phe Pro	Gln Ser Ala
1040	1045	1050	
Pro His	Gly Val Val Phe Leu	His Val Thr Tyr Val	Pro Ala Gln
1055	1060	1065	
Glu Lys	Asn Phe Thr Thr Ala	Pro Ala Ile Cys His	Asp Gly Lys
1070	1075	1080	
Ala His	Phe Pro Arg Glu Gly	Val Phe Val Ser Asn	Gly Thr His
1085	1090	1095	
Trp Phe	Val Thr Gln Arg Asn	Phe Tyr Glu Pro Gln	Ile Ile Thr
1100	1105	1110	
Thr Asp	Asn Thr Phe Val Ser	Gly Asn Cys Asp Val	Val Ile Gly
1115	1120	1125	
Ile Val	Asn Asn Thr Val Tyr	Asp Pro Leu Gln Pro	Glu Leu Asp
1130	1135	1140	
Ser Phe	Lys Glu Glu Leu Asp	Lys Tyr Phe Lys Asn	His Thr Ser
1145	1150	1155	
Pro Asp	Val Asp Leu Gly Asp	Ile Ser Gly Ile Asn	Ala Ser Phe
1160	1165	1170	
Val Asn	Ile Gln Lys Glu Ile	Asp Arg Leu Asn Glu	Val Ala Lys
1175	1180	1185	
Asn Leu	Asn Glu Ser Leu Ile	Asp Leu Gln Glu Leu	Gly Lys Tyr
1190	1195	1200	

Glu	Gln	Tyr	Ile	Lys	Trp	Pro	Trp	Tyr	Ile	Trp	Leu	Gly	Phe	Ile
1205						1210					1215			

Ala	Gly	Leu	Ile	Ala	Ile	Val	Met	Val	Thr	Ile	Met	Leu	Cys	Cys
1220						1225					1230			

Met	Thr	Ser	Cys	Cys	Ser	Cys	Leu	Lys	Gly	Cys	Cys	Ser	Cys	Gly
1235						1240					1245			

Ser	Cys	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Lys
1250						1255					1260			

Gly	Val	Lys	Leu	His	Tyr	Thr
1265						1270

<210> 10

<211> 3813

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-4 (secuencia de ácido nucleico)

<400> 10

atgtttgtat	ttttagtatt	attaccatta	gtatcttctc	aatgtgtaaa	tttaactact	60
agaactcaat	taccaccagc	ttatacta	ttcttttacta	gaggagtata	ttatccagat	120
aaagtatttta	gatcttctgt	attacattct	actcaagatt	tattttttacc	attcttctct	180
aatgtaactt	ggtttcatgc	tattcatgta	tctggaacta	atggaactaa	aagatttgat	240
aatccagtat	taccatttaa	tgatggagta	tatttttgctt	ctactgaaaa	atctaataatt	300
attagaggat	ggatttttgg	aactacttta	gattctaaaa	ctcaatcttt	attaattgta	360
aataatgcta	ctaagttagt	aattaaagta	tgtgaatttc	aattttgtaa	ttatccattc	420
ttatatcata	aaaataataa	atcttgtagt	gaatctgaat	ttagagtata	ttcttctgct	480
aataattgta	cttttgaata	tgtatctcaa	ccatttttaa	tggatttaga	aggaaaacat	540
ggaaatttta	aaaatttaag	agaatttgta	tttaaaaaata	ttgatggata	ttttaaaatt	600
tattctaaac	atactccaat	taatttagta	agagattttac	cacaaggatt	ttctgcttta	660
gaaccattag	tagatttacc	aattggaatt	aatattacta	gatttcaaac	tttattagct	720
ttacatagat	cttatttaac	tccaggagat	tcttcttctg	gatggactgc	tggagctgct	780

gcttattatg	taggatat	ttt	acaaccaaga	actttcttat	taaaatataa	tgaaaatgga	840
actattactg	atgctgtaga	ttgtgcttta	gatccattat	ctgaaactaa	atgtacttta		900
aaatctttta	ctgtagaaaa	aggaatttat	caaacttcta	attttagagt	acaaccaact		960
gaatctattg	taagatttcc	aatattact	aatttatgtc	catttgga	agtattta		1020
gctactagat	ttgcttctgt	atatgcttgg	aatagaaaa	gaatttctaa	ttgtgtagct		1080
gattattctg	tattatataa	ttctgcttct	ttctctactt	ttaaatgtta	tgagtagtct		1140
ccaactaaat	taaatgattt	atgttttact	aatgtatatg	ctgattcttt	tgtaattaga		1200
ggagatgaag	taagacaaat	tgctccagga	caaactggaa	ctattgctga	ttataattat		1260
aaattaccag	atgattttac	tgatgtgtta	attgcttggga	attctaataa	tttagattct		1320
aaagtaggag	gaaattataa	ttatttatat	agattattta	gaaaatctaa	tttaaacca		1380
tttgaaagag	atatttctac	tgaaatttat	caagctggat	ctaaaccatg	taatggagta		1440
aaaggattta	attgttattt	tccattacaa	ccatatggat	ttcaaccaac	ttatggagta		1500
ggatatcaac	catatagagt	agtagtatta	tcttttgaat	tattacatgc	tccagctact		1560
gtatgtggac	caaaaaaatc	tactaattta	gtaaaaaata	aatgtgtaaa	ttttaatttt		1620
aatggattaa	ctggaactgg	agtattaact	gaatctaata	aaaaattttt	accatttcaa		1680
caatttgga	gagatattgc	tgatactact	gatgctgtaa	gagatccaca	aactttagaa		1740
attttagata	ttactccatg	ttcttttggga	ggagtatctg	taattactcc	aggaactaat		1800
acttctaate	aagtagctgt	attatatcaa	ggagttaaatt	gtactgaagt	accagtagct		1860
attcatgctg	atcaattaac	tccaacttgg	agagtatat	ctactggatc	taatgtattt		1920
caaactagag	ctggatgttt	aattggagct	gaacatgtaa	ataattctta	tgaatgtgat		1980
attccaattg	gagctggaat	ttgtgcttct	tatcaaactc	aaactaattc	tccaagaaga		2040
gctagatctg	tagcttctca	atctattatt	gcttatacta	tgtcttttagg	agctgaaaat		2100
tctgtagctt	attctaataa	ttctattgct	attccaacta	attttactat	ttctgtaact		2160
actgaaattt	taccagtatc	tatgactaaa	acttctgtag	attgtactat	gtatatttgt		2220
ggagattcta	ctgaatgttc	taatttatta	ttacaatatg	gatctttttg	tactcaatta		2280
aatagagctt	taactggaat	tgctgtagaa	caagataaaa	atactcaaga	agtatttgc		2340
caagtaaaac	aaatttataa	aactccacca	attaaagatt	ttggaggatt	taatttctct		2400
caaattttac	cagatccatc	taaaccatct	aaaagatctt	ttattgaaga	tttattattt		2460
aataaagtaa	cttttagctga	tgctggattt	attaaacaat	atggagattg	tttaggagat		2520
attgctgcta	gagattta	ttgtgctcaa	aaatttaatg	gattaactgt	attaccacca		2580
ttattaactg	atgaaatggt	agctcaatat	acttctgctt	tattagctgg	aactattact		2640
tctggatgga	cttttggagc	tgagctgct	ttacaaattc	catttgctat	gcaaatggct		2700
tatagattta	atggaattgg	agtaactcaa	aatgtattat	atgaaaatca	aaaattaatt		2760
gctaatcaat	ttaattctgc	tattggaaaa	attcaagatt	ctttatcttc	tactgcttct		2820
gctttaggaa	aattacaaga	tgtagtaa	caaagtgtc	aagcttttaa	tacttttagta		2880
aaacaattat	cttctaattt	tgagctatt	tcttctgtat	taaatgat	tttatctaga		2940

ttagataaag tagaagctga agtacaaatt gatagattaa ttactggaag attacaatct	3000
ttacaaactt atgtaactca acaattaatt agagctgctg aaattagagc ttctgctaatt	3060
ttagctgcta ctaaaatgtc tgaatgtgta ttaggacaat ctaaaagagt agatTTTTgt	3120
ggaaaaggat atcatttaatt gtcttttcca caatctgctc cacatggagt agtattttta	3180
catgtaactt atgtaccagc tcaagaaaaa aattttacta ctgctccagc tatttgtcat	3240
gatggaaaag ctcatTTTcc aagagaagga gtatttgtat ctaatggaac tcattggttt	3300
gtaactcaaa gaaatttcta tgaaccacaa attattacta ctgataatac ttttgtatct	3360
ggaaattgtg atgtagtaat tggaattgta aataatactg tatatgatcc attacaacca	3420
gaatttagatt cttttaaaaga agaattagat aaatattttta aaaatcatac ttctccagat	3480
gtagatttag gagatatttc tggaattaat gcttcttttg taaatattca aaaagaaatt	3540
gatagattaa atgaagtagc taaaaattta aatgaatctt taattgattt acaagaatta	3600
ggaaaatatg aacaatatat taaatggcca tggatatattt ggtaggatt tattgctgga	3660
ttaattgcta ttgtaatggt aactattatg ttatgttgta tgacttcttg ttgttcttgt	3720
ttaaaaggat gttgttcttg tggatcttgt tgtaaatttg atgaagatga ttctgaacca	3780
gtattaaaag gagtaaaatt acattatact taa	3813

<210> 11

<211> 1273

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-B (secuencia de aminoácidos)

<400> 11

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65		70		75		80									
Asn	Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Glu
			85					90					95		
Lys	Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser
			100					105					110		
Lys	Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile
		115					120					125			
Lys	Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Asp	Pro	Phe	Leu	Gly	Val	Tyr
	130					135					140				
Tyr	His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr
145					150					155					160
Ser	Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu
			165						170					175	
Met	Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe
		180						185					190		
Val	Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr
		195					200					205			
Pro	Ile	Asn	Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu
	210					215					220				
Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr
225				230					235					240	
Leu	Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser
			245						250				255		
Gly	Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro

260	265	270
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala		
275	280	285
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys		
290	295	300
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val		
305	310	315
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys		
325	330	335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala		
340	345	350
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu		
355	360	365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro		
370	375	380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe		
385	390	395
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly		
405	410	415
Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys		
420	425	430
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn		
435	440	445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe		

450		455		460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr	Glu Ile Tyr Gln Ala Gly	Ser Thr Pro Cys		
465	470	475	480	
Asn Gly Val Glu Gly Phe	Asn Cys Tyr Phe Pro Leu	Gln Ser Tyr Gly		
	485	490	495	
Phe Gln Pro Thr Asn Gly	Val Gly Tyr Gln Pro Tyr	Arg Val Val Val		
	500	505	510	
Leu Ser Phe Glu Leu Leu	His Ala Pro Ala Thr Val	Cys Gly Pro Lys		
	515	520	525	
Lys Ser Thr Asn Leu Val	Lys Asn Lys Cys Val Asn	Phe Asn Phe Asn		
	530	535	540	
Gly Leu Thr Gly Thr Gly	Val Leu Thr Glu Ser Asn	Lys Lys Phe Leu		
545	550	555	560	
Pro Phe Gln Gln Phe Gly	Arg Asp Ile Ala Asp Thr	Thr Asp Ala Val		
	565	570	575	
Arg Asp Pro Gln Thr Leu	Glu Ile Leu Asp Ile Thr	Pro Cys Ser Phe		
	580	585	590	
Gly Gly Val Ser Val Ile	Thr Pro Gly Thr Asn Thr	Ser Asn Gln Val		
	595	600	605	
Ala Val Leu Tyr Gln Gly	Val Asn Cys Thr Glu Val	Pro Val Ala Ile		
	610	615	620	
His Ala Asp Gln Leu Thr	Pro Thr Trp Arg Val Tyr	Ser Thr Gly Ser		
625	630	635	640	
Asn Val Phe Gln Thr Arg	Ala Gly Cys Leu Ile Gly	Ala Glu His Val		

835	840	845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu		
850	855	860
Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly		
865	870	875 880
Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile		
885	890	895
Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr		
900	905	910
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn		
915	920	925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala		
930	935	940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn		
945	950	955 960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val		
965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		

1025		1030		1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro				
1040		1045		1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val				
1055		1060		1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His				
1070		1075		1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn				
1085		1090		1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln				
1100		1105		1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val				
1115		1120		1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro				
1130		1135		1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn				
1145		1150		1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn				
1160		1165		1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu				
1175		1180		1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu				
1190		1195		1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu				

1205		1210		1215
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met				
1220		1225		1230
Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys				
1235		1240		1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro				
1250		1255		1260
Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr				
1265		1270		

<210> 12

<211> 3822

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M-B (secuencia de ácido nucleico)

<400> 12

atgtttgtat ttttagtatt attaccatta gtatcttctc aatgtgtaaa tttaactact	60
agaactcaat taccaccagc ttataactaat tcttttacta gaggagtata ttatccagat	120
aaagtattta gatcttctgt attacattct actcaagatt tttttttacc attcttctct	180
aatgtaactt ggtttcatgc tattcatgta tctggaacta atggaactaa aagatttgat	240
aatccagtat taccatttaa tgatggagta ttttttgctt ctactgaaaa atctaattat	300
attagaggat ggatttttgg aactacttta gattctaaaa ctcaatcttt attaattgta	360
aataatgcta ctaatgtagt aattaaagta tgtgaatttc aattttgtaa tgatccattt	420
ttaggagtat attatcataa aaataataaa tcttgatgg aatctgaatt tagagtatat	480
tcttctgcta ataattgtac ttttgaatat gtatctcaac cttttttaat ggatttagaa	540
ggaaaacaag gaaattttaa aaatttaaga gaatttgat ttaaaaatat tgatggatat	600
tttaaaattt attctaaaca tactccaatt aatttagtaa gagatttacc acaaggattt	660
tctgcttttag aaccattagt agatttacca attggaatta atattactag atttcaaact	720
ttattagctt tacatagatc ttatttaact ccaggagatt cttcttctgg atggactgct	780
ggagctgctg cttattatgt aggatattta caaccaagaa ctttcttatt aaaatataat	840
gaaaatggaa ctattactga tgctgtagat tgtgcttttag atccattatc tgaaactaaa	900

tgtacttta	aatcttttac	tgtagaaaa	ggaatttatc	aaacttctaa	ttttagagta	960
caaccaactg	aatctattgt	aagattttcca	aatattacta	atttatgtcc	atttggagaa	1020
gtattttaatg	ctactagatt	tgcttctgta	tatgcttgga	atagaaaaag	aatttcta	1080
tgtgtagctg	attattctgt	attatataat	tctgcttctt	tctctacttt	taaatgttat	1140
ggagtatctc	caactaaatt	aaatgattta	tgttttacta	atgtatatgc	tgattctttt	1200
gtaattagag	gagatgaagt	aagacaaatt	gctccaggac	aaactggaaa	aattgctgat	1260
tataattata	aattaccaga	tgattttact	ggatgtgtaa	ttgcttgga	ttctaataat	1320
ttagattcta	aagtaggagg	aaattataat	tatttatata	gattatttag	aaaatcta	1380
ttaaaaccat	ttgaaagaga	tatttctact	gaaatttatc	aagctggatc	tactccatgt	1440
aatggagtag	aaggatttaa	ttgttatttt	ccattacaat	cttatggatt	tcaaccaact	1500
aatggagtag	gatatcaacc	atataagagta	gtagtattat	cttttgaatt	attacatgct	1560
ccagctactg	tatgtggacc	aaaaaatct	actaattag	taaaaataa	atgtgtaaat	1620
tttaatttta	atggattaac	tggaactgga	gtattaactg	aatctaataa	aaaattttta	1680
ccatttcaac	aatttggag	agatattgct	gatactactg	atgctgtaag	agatccacaa	1740
actttagaaa	ttttagatat	tactccatgt	tcttttgga	gagtatctgt	aattactcca	1800
ggaactaata	cttctaata	agtagctgta	ttatatcaag	gagtaaattg	tactgaagta	1860
ccagtagcta	ttcatgctga	tcaattaact	ccaacttgga	gagtatatc	tactggatct	1920
aatgtatttc	aaactagagc	tgatgtttta	attggagctg	aacatgtaaa	taattcttat	1980
gaatgtgata	ttccaattgg	agctggaatt	tgtgcttctt	atcaaactca	aactaattct	2040
ccaagaagag	ctagatctgt	agcttctcaa	tctattattg	cttatactat	gtcttttagga	2100
gctgaaaatt	ctgtagctta	ttctaataat	tctattgcta	ttccaactaa	ttttactatt	2160
tctgtaacta	ctgaaatttt	accagtatct	atgactaaaa	cttctgtaga	ttgtactatg	2220
tatatttgtg	gagattctac	tgaatgttct	aatttattat	tacaatatgg	atctttttgt	2280
actcaattaa	atagagcttt	aactggaatt	gctgtagaac	aagataaaaa	tactcaagaa	2340
gtatttgctc	aagtaaaaca	aatttataaa	actccaccaa	ttaaagattt	tgaggagattt	2400
aatttctctc	aaattttacc	agatccatct	aaaccatcta	aaagatcttt	tattgaagat	2460
ttattatttta	ataaagtaac	tttagctgat	gctggattta	ttaaacaata	tgagagattgt	2520
ttaggagata	ttgctgctag	agatttaatt	tgtgctcaaa	aatttaatgg	attaactgta	2580
ttaccaccat	tattaactga	tgaaatgatt	gctcaatata	cttctgcttt	attagctgga	2640
actattactt	ctggatggac	ttttggagct	ggagctgctt	tacaaattcc	atttgctatg	2700
caaattggctt	atagatttaa	tggaattgga	gtaactcaaa	atgtattata	tgaaaatcaa	2760
aaattaattg	ctaatacaatt	taattctgct	attggaaaaa	ttcaagattc	tttatcttct	2820
actgcttctg	ctttaggaaa	attacaagat	gtagtaaatc	aaaatgctca	agcttttaaat	2880
acttttagtaa	aacaattatc	ttctaatttt	ggagctattt	cttctgtatt	aaatgatatt	2940
ttatctagat	tagataaagt	agaagctgaa	gtacaaattg	atagattaat	tactggaaga	3000
ttacaatctt	tacaaactta	tgtaactcaa	caattaatta	gagctgctga	aattagagct	3060

tctgctaatt tagctgctac taaaatgtct gaatgtgtat taggacaatc taaaagagta	3120
gattttttgtg gaaaaggata tcatttaatg tcttttccac aatctgctcc acatggagta	3180
gtattttttac atgtaactta tgtaccagct caagaaaaaa attttactac tgctccagct	3240
atttgtcatg atggaaaagc tcattttcca agagaaggag tatttgtatc taatggaact	3300
cattggtttg taactcaaag aaatttctat gaaccacaaa ttattactac tgataatact	3360
tttgtatctg gaaattgtga tgtagtaatt ggaattgtaa ataatactgt atatgatcca	3420
ttacaaccag aattagattc ttttaaagaa gaattagata aatattttta aaatcatact	3480
tctccagatg tagatttagg agatatttct ggaattaatg cttctgtagt aaatattcaa	3540
aaagaaattg atagattaaa tgaagtagct aaaaatttaa atgaatcttt aattgattta	3600
caagaattag gaaaatatga acaatatatt aaatggccat ggtatatttg gttaggattt	3660
attgctggat taattgctat tgtaatggta actattatgt tatgttgtat gacttcttgt	3720
tgttcttggt taaaaggatg ttgttcttgt ggatcttggt gtaaatttga tgaagatgat	3780
tctgaaccag tattaagagg agtaaaatta cattatactt aa	3822

<210> 13

<211> 1347

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M5 (secuencia de aminoácidos)

<400> 13

Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu

1 5 10 15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu

20 25 30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile

35 40 45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr

50 55 60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp

65 70 75 80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr			
	85	90	95
Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe			
	100	105	110
Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly			
	115	120	125
Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr			
	130	135	140
Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys			
145	150	155	160
Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys			
	165	170	175
Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly			
	180	185	190
Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His			
	195	200	205
Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser			
	210	215	220
Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met			
225	230	235	240
Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile			
	245	250	255
Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp			
	260	265	270

Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp			
275	280	285	
Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln			
290	295	300	
Ser Asp Arg Lys Ala Trp Ala Ala Phe Tyr Val Tyr Lys Leu Gln Pro			
305	310	315	320
Leu Thr Phe Leu Leu Asp Phe Ser Val Asp Gly Tyr Ile Arg Arg Ala			
	325	330	335
Ile Asp Cys Gly Phe Asn Asp Leu Ser Gln Leu His Cys Ser Tyr Glu			
	340	345	350
Ser Phe Asp Val Glu Ser Gly Val Tyr Ser Val Ser Ser Phe Glu Ala			
	355	360	365
Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp			
	370	375	380
Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys			
385	390	395	400
Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser			
	405	410	415
Leu Phe Ser Val Asn Asp Phe Thr Cys Ser Gln Ile Ser Pro Ala Ala			
	420	425	430
Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr			
	435	440	445
Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile			
	450	455	460

Ser	Gln	Phe	Asn	Tyr	Lys	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Pro	Thr	Cys	Leu	Ile	465	470	475	480
Leu	Ala	Thr	Val	Pro	His	Asn	Leu	Thr	Thr	Ile	Thr	Lys	Pro	Leu	Lys	485	490	495	
Tyr	Ser	Tyr	Ile	Asn	Lys	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu	Ser	Asp	Asp	Arg	Thr	500	505	510	
Glu	Val	Pro	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Asn	Gln	Tyr	Ser	Pro	Cys	Val	Ser	515	520	525	
Ile	Val	Pro	Ser	Thr	Val	Trp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gln	530	535	540	
Leu	Ser	Pro	Leu	Glu	Gly	Gly	Gly	Trp	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	545	550	555	560
Val	Ala	Met	Thr	Glu	Gln	Leu	Gln	Met	Gly	Phe	Gly	Ile	Thr	Val	Gln	565	570	575	
Tyr	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Ser	Val	Cys	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Ala	Asn	580	585	590	
Asp	Thr	Lys	Ile	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu	595	600	605	
Tyr	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Phe	Gln	Asn	Cys	Thr	Ala	Val	Gly	610	615	620	
Val	Arg	Gln	Gln	Arg	Phe	Val	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Gln	Asn	Leu	Val	Gly	625	630	635	640
Tyr	Tyr	Ser	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ala	Cys	Val	Ser	645	650	655	

Val	Pro	Val	Ser	Val	Ile	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Thr	His	Ala	Thr	
				660					665					670		
Leu	Phe	Gly	Ser	Val	Ala	Cys	Glu	His	Ile	Ser	Ser	Thr	Met	Ser	Gln	
		675						680					685			
Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Arg	Ser	Met	Leu	Lys	Arg	Arg	Asp	Ser	Thr	Tyr	
	690						695					700				
Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Pro	Val	Gly	Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser	
705						710					715				720	
Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Asp	Cys	Lys	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Cys	
				725					730					735		
Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Ser	Val	Arg	Ser	
			740						745					750		
Val	Pro	Gly	Glu	Met	Arg	Leu	Ala	Ser	Ile	Ala	Phe	Asn	His	Pro	Ile	
		755					760					765				
Gln	Val	Asp	Gln	Leu	Asn	Ser	Ser	Tyr	Phe	Lys	Leu	Ser	Ile	Pro	Thr	
	770					775						780				
Asn	Phe	Ser	Phe	Gly	Val	Thr	Gln	Glu	Tyr	Ile	Gln	Thr	Thr	Ile	Gln	
785						790				795					800	
Lys	Val	Thr	Val	Asp	Cys	Lys	Gln	Tyr	Val	Cys	Asn	Gly	Phe	Gln	Lys	
				805						810				815		
Cys	Glu	Gln	Leu	Leu	Arg	Glu	Tyr	Gly	Gln	Phe	Cys	Ser	Lys	Ile	Asn	
			820						825				830			
Gln	Ala	Leu	His	Gly	Ala	Asn	Leu	Arg	Gln	Asp	Asp	Ser	Val	Arg	Asn	
		835						840					845			

Leu	Phe	Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Pro	Ile	Ile	Pro	Gly
850						855					860				
Phe	Gly	Gly	Asp	Phe	Asn	Leu	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Val	Ser	Ile	Ser
865					870					875					880
Thr	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Arg	Ser	Ala	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asp
				885					890					895	
Lys	Val	Thr	Ile	Ala	Asp	Pro	Gly	Tyr	Met	Gln	Gly	Tyr	Asp	Asp	Cys
			900					905					910		
Met	Gln	Gln	Gly	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Asp	Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys
	915						920					925			
Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr	Asp	Asp	Met	Ile
930						935					940				
Ala	Ala	Tyr	Thr	Ala	Ala	Leu	Val	Ser	Gly	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Trp
945					950					955					960
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met
				965					970					975	
Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu
			980				985						990		
Asn	Gln	Lys	Gln	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Ser	Gln	Ile
	995						1000						1005		
Gln	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Gly	Lys	Leu	Gln	
1010						1015					1020				
Asp	Val	Val	Asn	Gln	Asn	Ala	Gln	Ala	Leu	Asn	Thr	Leu	Val	Lys	
1025						1030					1035				

Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly	Ala Ile Ser Ser Val	Leu Asn Asp
1040	1045	1050
Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro	Pro Glu Ala Glu Val	Gln Ile Asp
1055	1060	1065
Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu	Gln Ser Leu Gln Thr	Tyr Val Thr
1070	1075	1080
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala	Glu Ile Arg Ala Ser	Ala Asn Leu
1085	1090	1095
Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu	Cys Val Leu Gly Gln	Ser Lys Arg
1100	1105	1110
Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly	Tyr His Leu Met Ser	Phe Pro Gln
1115	1120	1125
Ala Ala Pro His Gly Val Val	Phe Leu His Val Thr	Tyr Val Pro
1130	1135	1140
Ser Gln Glu Lys Asn Phe Thr	Thr Ala Pro Ala Ile	Cys His Glu
1145	1150	1155
Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg	Glu Gly Val Phe Val	Phe Asn Gly
1160	1165	1170
Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln	Arg Asn Phe Phe Ser	Pro Gln Ile
1175	1180	1185
Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe	Val Ser Gly Asn Cys	Asp Val Val
1190	1195	1200
Ile Gly Ile Ile Asn Asn Thr	Val Tyr Asp Pro Leu	Gln Pro Glu
1205	1210	1215

Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His
 1220 1225 1230

Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala
 1235 1240 1245

Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
 1250 1255 1260

Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly
 1265 1270 1275

Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu Gly
 1280 1285 1290

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Leu Leu
 1295 1300 1305

Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Ala Cys Ser
 1310 1315 1320

Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val
 1325 1330 1335

Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1340 1345

<210> 14

<211> 4044

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M5 (secuencia de ácido nucleico)

<400> 14

atgatccatt ctgtcttctt gcttatgttt ttgttgacgc cactgagtc ttacgtggac 60
 gtgggcccgg actctgttaa gagcgcacgc attgaggtcg atatacaaca aacatttttt 120

gacaagacct	ggccccggcc	gatagacgtt	agcaaagcag	atggaataat	ttatccccag	180
ggcggtactt	attccaacat	aacgatcaca	taccagggcc	tgttcccgtg	tcaaggcgac	240
cacggtgata	tgtacgtata	cagtgcgggc	catgcgacgg	gcacgacgcc	gcagaagttg	300
tttgtagcca	actacagtca	agatgtcaag	caattcgcca	acggcttcgt	cgtagcgcac	360
ggtgcagctg	cgaattctac	cggtagcgtg	attattagtc	cgtagacctc	agctaccatt	420
cgaaaaatct	atccagcgtt	catgctcggg	tcctcagttg	ggaacttttc	tgacgggaaa	480
atgggtcggg	tcttcaatca	taccctcgtc	ctcctcccag	atggatgcgg	cacactgctt	540
cgcgcttctt	attgcatact	agaaccaaga	tccggcaacc	attgccctgc	agggaacagc	600
tatacatcct	ttgcaaccta	tcacactcca	gcgaccgact	gttctgatgg	taactataat	660
agaaatgcgt	cactaaacag	ctttaaggag	tattttaatt	tacgcaactg	tacctttatg	720
tacacgtata	atatcacaga	ggatgagatt	ctcgagtggg	tcggtataac	tcaaacggct	780
caaggggtgc	atttattctc	ctcacgggat	gtcgacctgt	acggcggaag	tatgttccaa	840
ttcgccacct	tgccggtata	cgacactatt	aagtactact	ctattatccc	acatagcctc	900
cgttcaatcc	agagtgcg	caaagcttgg	gctgcgttct	atgtgtacaa	gttgcaaccc	960
ttacttttct	tgctagactt	tagcgtcgat	ggttacatcc	gaagagccat	tgactgtgga	1020
ttcaacgacc	tatcgcaact	gcattgttca	tacgagtcgt	tcgatgtcga	aagcgggtgt	1080
tattcagtca	gtagctttga	agccaagccg	tcgggctctg	ttgtcgaaca	ggcggaagga	1140
gtagaatgcg	acttttcccc	gctactatca	ggcactcctc	ctcaagtgtg	caatttcaaa	1200
agactagtat	tcacaaactg	taattacaac	cttaccaaat	tactatcgct	cttttccgctc	1260
aacgatttta	cctgctcaca	gatttctcct	gccgcgatag	catctaattg	ctactcttct	1320
ttgattcttg	attacttttc	gtatccactt	tccatgaagt	ctgatttgtc	agtatcctct	1380
gctggcccga	tctcccagtt	taattacaag	cagtctttta	gtaatcccac	gtgtctaat	1440
cttgctaccg	tacctcaca	cttaacaacg	ataacaaagc	ccctaaagta	ctcgtacatt	1500
aacaagtgtt	ccagggtact	gtcggatgat	cggacggagg	ttccacaatt	agtcaacgcc	1560
aaccaatact	caccatgcgt	gtccatagtg	ccctccacag	tatgggaaga	tggagattac	1620
tatcggaaac	agctatctcc	attagaaggg	gggggttggc	ttgtcgccctc	aggatccaca	1680
gtagctatga	ctgagcaatt	acaaatgggt	tttgggatca	cgggtgcagta	cgggacggac	1740
acaaatagtg	tatgtccaaa	gctagagttc	gccaatgaca	ccaaaatcgc	ctcacagcta	1800
ggcaattgtg	tggaatatct	tttatatggg	gtttcggggc	gaggagtatt	ccagaattgt	1860
accgccgttg	gagttcggca	acagagggtc	gtttatgatg	cctacccaaa	tctggtcggc	1920
tattattcgg	atgacggtaa	ctattattgc	ttaagagcat	gcgtttccgt	accggttagc	1980
gttatctacg	ataaggaaac	aaaaacccat	gcaacactat	ttggtagcgt	agcctgtgaa	2040
catatctcgt	ccaccatgtc	gcagtattcc	aggtctactc	gttccatgct	gaagcggcgt	2100
gactctacat	atggaccact	gcagactccg	gtgggggtgcg	tattgggact	cgtaattctt	2160
agtctttttg	tagaagattg	taaattgccc	ctgggacaat	ctttatgcgc	tctgccagat	2220
acaccaagta	ctttgacacc	acgaagtgtg	aggtcgggtgc	ccggtgaaat	gcgtcttgca	2280

tcgattgcgt	tcaaccaccc	tatacaagtc	gaccaattaa	attcctccta	ttttaaacctt	2340
tcaatcccaa	ctaacttttc	ttttggggtg	acgcaggaat	atatccaaac	caccatccaa	2400
aaagtcaccg	tagattgcaa	gcagtacgtg	tgtaatgggt	ttcaaaaatg	cgagcaactt	2460
ttacgagagt	acggtcagtt	ctgttccaaa	atcaatcaag	ctctccacgg	ggcgaacttg	2520
aggcaagacg	actcgggtacg	taatctgttt	gcctccgtca	aaagttcgca	atcgtctccg	2580
atcatccccg	gcttcggggg	agactttaat	ctgacgctgc	tagaacctgt	atcaatttcc	2640
acgggctcga	gaagcgccag	gagtgccata	gaggacctac	tgttcgacaa	agtaacgata	2700
gcagaccctg	gatacatgca	gggttatgat	gactgtatgc	agcaaggccc	cgctagcgct	2760
cgagacttga	tttgcgacaca	aaagtttaat	ggtctcaccg	tgcttcccc	gctactgact	2820
gatgacatga	tcgccgcata	tacggcagcg	ttagtatccg	gaacggcaac	agcgggttgg	2880
acattcggcg	caggcgctgc	cttacagata	ccattcgcaa	tgcatatggc	ataccgattc	2940
aacggtatcg	gggttaccca	gaacgtactt	tatgaaaacc	aaaaacaaat	tgccaaccaa	3000
ttcaataaag	caatttcgca	gatccaggag	agcttgacaa	caacgctcgac	ggccctcggc	3060
aagctacagg	acgtggtaaa	ccagaatgca	caggctctta	atacacttgt	aaaacagtta	3120
tcacaaatt	ttggcgcgat	ctcttctgtg	ctgaatgaca	tcctgtcgcg	tctcgatcca	3180
cctgaggcgg	aggtccagat	agacaggttg	ataacgggtc	gtttacagtc	attgcagaca	3240
tacgttacac	aacaactcat	tcgagcagca	gagatacgcg	cgtccgctaa	cctagcggct	3300
acaaaaatgt	ccgaatgtgt	gctaggccaa	tcgaaacgag	tagatttctg	tgggaaaggc	3360
taccacctca	tgctcctttc	ccaagcagct	ccacatggcg	tggtctttct	acatgtcacg	3420
tacgtgcctt	cacaagaaaa	gaattttacc	accgcgcctg	caatttgcca	cgaggggaaa	3480
gcctattttc	cgaggggaagg	ggttttcggt	ttcaatggga	cctcttggtt	cattacccaa	3540
cgtaatttct	tctcgccaca	aattattact	acggacaata	ctttcgtaag	tgggaactgt	3600
gatgtagtta	ttggaataat	caacaatata	gtctatgacc	ccctccagcc	agaactggac	3660
tctttcaaag	aagagcttga	taagtatttc	agaatcaca	ccagccctga	cgtggacctt	3720
ggagatatat	cagggataaa	cgcatacgtg	gtgaatatac	agaaggagat	tgaccggcta	3780
aacgaagtcg	cgaagaacct	taacgagtcg	ttaattgacc	tgcaagaact	cggaagtac	3840
gaacagtaca	ttaagtggcc	ttggtacgta	tgggttaggt	ttatagccgg	actcatcgcg	3900
atagtcatgg	tgactattct	cctctgctgc	atgacatctt	gctgcagctg	tctgaagggg	3960
gcatgtagtt	gtggcagctg	ttgcaaattt	gacgaggatg	atagcgaacc	ggtgcttaag	4020
ggcgtaaaat	tacactacac	ctaa				4044

<210> 15

<211> 1347

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M5 + D510G (secuencia de aminoácidos)

<400> 15

Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1 5 10 15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
20 25 30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
35 40 45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
50 55 60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65 70 75 80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
85 90 95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
100 105 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
115 120 125

Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
130 135 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145 150 155 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys
165 170 175

Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly

	180		185		190
Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His					
	195		200		205
Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser					
	210		215		220
Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met					
225		230		235	240
Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile					
	245		250		255
Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp					
	260		265		270
Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp					
	275		280		285
Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln					
	290		295		300
Ser Asp Arg Lys Ala Trp Ala Ala Phe Tyr Val Tyr Lys Leu Gln Pro					
305		310		315	320
Leu Thr Phe Leu Leu Asp Phe Ser Val Asp Gly Tyr Ile Arg Arg Ala					
	325		330		335
Ile Asp Cys Gly Phe Asn Asp Leu Ser Gln Leu His Cys Ser Tyr Glu					
	340		345		350
Ser Phe Asp Val Glu Ser Gly Val Tyr Ser Val Ser Ser Phe Glu Ala					
	355		360		365
Lys Pro Ser Gly Ser Val Val Glu Gln Ala Glu Gly Val Glu Cys Asp					

370		375		380
Phe Ser Pro Leu Leu Ser Gly Thr Pro Pro Gln Val Tyr Asn Phe Lys				
385		390	395	400
Arg Leu Val Phe Thr Asn Cys Asn Tyr Asn Leu Thr Lys Leu Leu Ser				
	405		410	415
Leu Phe Ser Val Asn Asp Phe Thr Cys Ser Gln Ile Ser Pro Ala Ala				
	420		425	430
Ile Ala Ser Asn Cys Tyr Ser Ser Leu Ile Leu Asp Tyr Phe Ser Tyr				
	435		440	445
Pro Leu Ser Met Lys Ser Asp Leu Ser Val Ser Ser Ala Gly Pro Ile				
	450		455	460
Ser Gln Phe Asn Tyr Lys Gln Ser Phe Ser Asn Pro Thr Cys Leu Ile				
465		470	475	480
Leu Ala Thr Val Pro His Asn Leu Thr Thr Ile Thr Lys Pro Leu Lys				
	485		490	495
Tyr Ser Tyr Ile Asn Lys Cys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Gly Arg Thr				
	500		505	510
Glu Val Pro Gln Leu Val Asn Ala Asn Gln Tyr Ser Pro Cys Val Ser				
	515		520	525
Ile Val Pro Ser Thr Val Trp Glu Asp Gly Asp Tyr Tyr Arg Lys Gln				
	530		535	540
Leu Ser Pro Leu Glu Gly Gly Gly Trp Leu Val Ala Ser Gly Ser Thr				
545		550	555	560
Val Ala Met Thr Glu Gln Leu Gln Met Gly Phe Gly Ile Thr Val Gln				

					565						570						575
Tyr	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Ser	Val	Cys	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Ala	Asn		
			580					585					590				
Asp	Thr	Lys	Ile	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu		
		595					600					605					
Tyr	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Phe	Gln	Asn	Cys	Thr	Ala	Val	Gly		
	610					615					620						
Val	Arg	Gln	Gln	Arg	Phe	Val	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Gln	Asn	Leu	Val	Gly		
625					630					635					640		
Tyr	Tyr	Ser	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ala	Cys	Val	Ser		
				645					650					655			
Val	Pro	Val	Ser	Val	Ile	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Thr	His	Ala	Thr		
			660					665					670				
Leu	Phe	Gly	Ser	Val	Ala	Cys	Glu	His	Ile	Ser	Ser	Thr	Met	Ser	Gln		
	675						680					685					
Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Arg	Ser	Met	Leu	Lys	Arg	Arg	Asp	Ser	Thr	Tyr		
	690					695					700						
Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Pro	Val	Gly	Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser		
705					710					715				720			
Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Asp	Cys	Lys	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Cys		
			725						730				735				
Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Ser	Val	Arg	Ser		
			740					745					750				
Val	Pro	Gly	Glu	Met	Arg	Leu	Ala	Ser	Ile	Ala	Phe	Asn	His	Pro	Ile		

755								760								765
Gln	Val	Asp	Gln	Leu	Asn	Ser	Ser	Tyr	Phe	Lys	Leu	Ser	Ile	Pro	Thr	
770						775					780					
Asn	Phe	Ser	Phe	Gly	Val	Thr	Gln	Glu	Tyr	Ile	Gln	Thr	Thr	Ile	Gln	
785					790					795					800	
Lys	Val	Thr	Val	Asp	Cys	Lys	Gln	Tyr	Val	Cys	Asn	Gly	Phe	Gln	Lys	
				805					810					815		
Cys	Glu	Gln	Leu	Leu	Arg	Glu	Tyr	Gly	Gln	Phe	Cys	Ser	Lys	Ile	Asn	
			820					825					830			
Gln	Ala	Leu	His	Gly	Ala	Asn	Leu	Arg	Gln	Asp	Asp	Ser	Val	Arg	Asn	
		835					840					845				
Leu	Phe	Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Pro	Ile	Ile	Pro	Gly	
850						855					860					
Phe	Gly	Gly	Asp	Phe	Asn	Leu	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Val	Ser	Ile	Ser	
865					870					875					880	
Thr	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Arg	Ser	Ala	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asp	
			885						890					895		
Lys	Val	Thr	Ile	Ala	Asp	Pro	Gly	Tyr	Met	Gln	Gly	Tyr	Asp	Asp	Cys	
			900					905					910			
Met	Gln	Gln	Gly	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Asp	Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys	
		915					920					925				
Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr	Asp	Asp	Met	Ile	
930						935					940					
Ala	Ala	Tyr	Thr	Ala	Ala	Leu	Val	Ser	Gly	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Trp	

945		950		955		960									
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met
				965					970					975	
Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu
				980					985					990	
Asn	Gln	Lys	Gln	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Ser	Gln	Ile
				995				1000						1005	
Gln	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Gly	Lys	Leu	Gln	
	1010							1015				1020			
Asp	Val	Val	Asn	Gln	Asn	Ala	Gln	Ala	Leu	Asn	Thr	Leu	Val	Lys	
	1025							1030				1035			
Gln	Leu	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ser	Val	Leu	Asn	Asp	
	1040							1045				1050			
Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Pro	Pro	Glu	Ala	Glu	Val	Gln	Ile	Asp	
	1055							1060				1065			
Arg	Leu	Ile	Thr	Gly	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Val	Thr	
	1070							1075				1080			
Gln	Gln	Leu	Ile	Arg	Ala	Ala	Glu	Ile	Arg	Ala	Ser	Ala	Asn	Leu	
	1085							1090				1095			
Ala	Ala	Thr	Lys	Met	Ser	Glu	Cys	Val	Leu	Gly	Gln	Ser	Lys	Arg	
	1100							1105				1110			
Val	Asp	Phe	Cys	Gly	Lys	Gly	Tyr	His	Leu	Met	Ser	Phe	Pro	Gln	
	1115							1120				1125			
Ala	Ala	Pro	His	Gly	Val	Val	Phe	Leu	His	Val	Thr	Tyr	Val	Pro	

1130		1135		1140
Ser Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Glu				
1145		1150		1155
Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Phe Asn Gly				
1160		1165		1170
Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg Asn Phe Phe Ser Pro Gln Ile				
1175		1180		1185
Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val				
1190		1195		1200
Ile Gly Ile Ile Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu				
1205		1210		1215
Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His				
1220		1225		1230
Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala				
1235		1240		1245
Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val				
1250		1255		1260
Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly				
1265		1270		1275
Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu Gly				
1280		1285		1290
Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Leu Leu				
1295		1300		1305
Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Ala Cys Ser				

1310 1315 1320
 Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val
 1325 1330 1335
 Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1340 1345

 <210> 16
 <211> 1347
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> M5 + I529T (secuencia de aminoácidos)
 <400> 16
 Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
 1 5 10 15

 Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
 20 25 30

 Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
 35 40 45

 Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
 50 55 60

 Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
 65 70 75 80

 His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
 85 90 95

 Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
 100 105 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly			
115	120	125	
Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr			
130	135	140	
Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys			
145	150	155	160
Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys			
	165	170	175
Gly Thr Leu Leu Arg Ala Phe Tyr Cys Ile Leu Glu Pro Arg Ser Gly			
	180	185	190
Asn His Cys Pro Ala Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Phe Ala Thr Tyr His			
	195	200	205
Thr Pro Ala Thr Asp Cys Ser Asp Gly Asn Tyr Asn Arg Asn Ala Ser			
210	215	220	
Leu Asn Ser Phe Lys Glu Tyr Phe Asn Leu Arg Asn Cys Thr Phe Met			
225	230	235	240
Tyr Thr Tyr Asn Ile Thr Glu Asp Glu Ile Leu Glu Trp Phe Gly Ile			
	245	250	255
Thr Gln Thr Ala Gln Gly Val His Leu Phe Ser Ser Arg Tyr Val Asp			
	260	265	270
Leu Tyr Gly Gly Asn Met Phe Gln Phe Ala Thr Leu Pro Val Tyr Asp			
	275	280	285
Thr Ile Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Pro His Ser Ile Arg Ser Ile Gln			
290	295	300	

Ser	Asp	Arg	Lys	Ala	Trp	Ala	Ala	Phe	Tyr	Val	Tyr	Lys	Leu	Gln	Pro	305	310	315	320
Leu	Thr	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Ser	Val	Asp	Gly	Tyr	Ile	Arg	Arg	Ala	325	330	335	
Ile	Asp	Cys	Gly	Phe	Asn	Asp	Leu	Ser	Gln	Leu	His	Cys	Ser	Tyr	Glu	340	345	350	
Ser	Phe	Asp	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	Glu	Ala	355	360	365	
Lys	Pro	Ser	Gly	Ser	Val	Val	Glu	Gln	Ala	Glu	Gly	Val	Glu	Cys	Asp	370	375	380	
Phe	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Pro	Pro	Gln	Val	Tyr	Asn	Phe	Lys	385	390	395	400
Arg	Leu	Val	Phe	Thr	Asn	Cys	Asn	Tyr	Asn	Leu	Thr	Lys	Leu	Leu	Ser	405	410	415	
Leu	Phe	Ser	Val	Asn	Asp	Phe	Thr	Cys	Ser	Gln	Ile	Ser	Pro	Ala	Ala	420	425	430	
Ile	Ala	Ser	Asn	Cys	Tyr	Ser	Ser	Leu	Ile	Leu	Asp	Tyr	Phe	Ser	Tyr	435	440	445	
Pro	Leu	Ser	Met	Lys	Ser	Asp	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	Gly	Pro	Ile	450	455	460	
Ser	Gln	Phe	Asn	Tyr	Lys	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Pro	Thr	Cys	Leu	Ile	465	470	475	480
Leu	Ala	Thr	Val	Pro	His	Asn	Leu	Thr	Thr	Ile	Thr	Lys	Pro	Leu	Lys	485	490	495	

Tyr	Ser	Tyr	Ile	Asn	Lys	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu	Ser	Asp	Asp	Arg	Thr	500	505	510	
Glu	Val	Pro	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Asn	Gln	Tyr	Ser	Pro	Cys	Val	Ser	515	520	525	
Thr	Val	Pro	Ser	Thr	Val	Trp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gln	530	535	540	
Leu	Ser	Pro	Leu	Glu	Gly	Gly	Gly	Trp	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	545	550	555	560
Val	Ala	Met	Thr	Glu	Gln	Leu	Gln	Met	Gly	Phe	Gly	Ile	Thr	Val	Gln	565	570	575	
Tyr	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Ser	Val	Cys	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Ala	Asn	580	585	590	
Asp	Thr	Lys	Ile	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu	595	600	605	
Tyr	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Phe	Gln	Asn	Cys	Thr	Ala	Val	Gly	610	615	620	
Val	Arg	Gln	Gln	Arg	Phe	Val	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Gln	Asn	Leu	Val	Gly	625	630	635	640
Tyr	Tyr	Ser	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ala	Cys	Val	Ser	645	650	655	
Val	Pro	Val	Ser	Val	Ile	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Thr	His	Ala	Thr	660	665	670	
Leu	Phe	Gly	Ser	Val	Ala	Cys	Glu	His	Ile	Ser	Ser	Thr	Met	Ser	Gln	675	680	685	

Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Arg	Ser	Met	Leu	Lys	Arg	Arg	Asp	Ser	Thr	Tyr	690	695	700	
Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Pro	Val	Gly	Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser	705	710	715	720
Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Asp	Cys	Lys	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Cys	725	730	735	
Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Ser	Val	Arg	Ser	740	745	750	
Val	Pro	Gly	Glu	Met	Arg	Leu	Ala	Ser	Ile	Ala	Phe	Asn	His	Pro	Ile	755	760	765	
Gln	Val	Asp	Gln	Leu	Asn	Ser	Ser	Tyr	Phe	Lys	Leu	Ser	Ile	Pro	Thr	770	775	780	
Asn	Phe	Ser	Phe	Gly	Val	Thr	Gln	Glu	Tyr	Ile	Gln	Thr	Thr	Ile	Gln	785	790	795	800
Lys	Val	Thr	Val	Asp	Cys	Lys	Gln	Tyr	Val	Cys	Asn	Gly	Phe	Gln	Lys	805	810	815	
Cys	Glu	Gln	Leu	Leu	Arg	Glu	Tyr	Gly	Gln	Phe	Cys	Ser	Lys	Ile	Asn	820	825	830	
Gln	Ala	Leu	His	Gly	Ala	Asn	Leu	Arg	Gln	Asp	Asp	Ser	Val	Arg	Asn	835	840	845	
Leu	Phe	Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Pro	Ile	Ile	Pro	Gly	850	855	860	
Phe	Gly	Gly	Asp	Phe	Asn	Leu	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Val	Ser	Ile	Ser	865	870	875	880

Thr	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Arg	Ser	Ala	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asp				
					885					890					895				
Lys	Val	Thr	Ile	Ala	Asp	Pro	Gly	Tyr	Met	Gln	Gly	Tyr	Asp	Asp	Cys				
					900					905					910				
Met	Gln	Gln	Gly	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Asp	Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys				
					915					920					925				
Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr	Asp	Asp	Met	Ile				
																930	935	940	
Ala	Ala	Tyr	Thr	Ala	Ala	Leu	Val	Ser	Gly	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Trp				
																945	950	955	960
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met				
																965	970	975	
Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu				
																980	985	990	
Asn	Gln	Lys	Gln	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Ser	Gln	Ile				
																995	1000	1005	
Gln	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Gly	Lys	Leu	Gln					
																1010	1015	1020	
Asp	Val	Val	Asn	Gln	Asn	Ala	Gln	Ala	Leu	Asn	Thr	Leu	Val	Lys					
																1025	1030	1035	
Gln	Leu	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ser	Val	Leu	Asn	Asp					
																1040	1045	1050	
Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Pro	Pro	Glu	Ala	Glu	Val	Gln	Ile	Asp					
																1055	1060	1065	

Arg	Leu	Ile	Thr	Gly	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Val	Thr
1070						1075					1080			
Gln	Gln	Leu	Ile	Arg	Ala	Ala	Glu	Ile	Arg	Ala	Ser	Ala	Asn	Leu
1085						1090					1095			
Ala	Ala	Thr	Lys	Met	Ser	Glu	Cys	Val	Leu	Gly	Gln	Ser	Lys	Arg
1100						1105					1110			
Val	Asp	Phe	Cys	Gly	Lys	Gly	Tyr	His	Leu	Met	Ser	Phe	Pro	Gln
1115						1120					1125			
Ala	Ala	Pro	His	Gly	Val	Val	Phe	Leu	His	Val	Thr	Tyr	Val	Pro
1130						1135					1140			
Ser	Gln	Glu	Lys	Asn	Phe	Thr	Thr	Ala	Pro	Ala	Ile	Cys	His	Glu
1145						1150					1155			
Gly	Lys	Ala	Tyr	Phe	Pro	Arg	Glu	Gly	Val	Phe	Val	Phe	Asn	Gly
1160						1165					1170			
Thr	Ser	Trp	Phe	Ile	Thr	Gln	Arg	Asn	Phe	Phe	Ser	Pro	Gln	Ile
1175						1180					1185			
Ile	Thr	Thr	Asp	Asn	Thr	Phe	Val	Ser	Gly	Asn	Cys	Asp	Val	Val
1190						1195					1200			
Ile	Gly	Ile	Ile	Asn	Asn	Thr	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Gln	Pro	Glu
1205						1210					1215			
Leu	Asp	Ser	Phe	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Phe	Lys	Asn	His
1220						1225					1230			
Thr	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	Gly	Asp	Ile	Ser	Gly	Ile	Asn	Ala
1235						1240					1245			

Ser Val	Val Asn Ile Gln Lys	Glu Ile Asp Arg Leu	Asn Glu Val
1250	1255	1260	
Ala Lys	Asn Leu Asn Glu Ser	Leu Ile Asp Leu Gln	Glu Leu Gly
1265	1270	1275	
Lys Tyr	Glu Gln Tyr Ile Lys	Trp Pro Trp Tyr Val	Trp Leu Gly
1280	1285	1290	
Phe Ile	Ala Gly Leu Ile Ala	Ile Val Met Val Thr	Ile Leu Leu
1295	1300	1305	
Cys Cys	Met Thr Ser Cys Cys	Ser Cys Leu Lys Gly	Ala Cys Ser
1310	1315	1320	
Cys Gly	Ser Cys Cys Lys Phe	Asp Glu Asp Asp Ser	Glu Pro Val
1325	1330	1335	
Leu Lys	Gly Val Lys Leu His	Tyr Thr	
1340	1345		
<210>	17		
<211>	1347		
<212>	PRT		
<213>	Secuencia Artificial		
<220>			
<223>	M5 + D510G + I529T (secuencia de aminoácidos)		
<400>	17		
Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu			
1	5	10	15
Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu			
	20	25	30
Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile			
	35	40	45

Asp	Val	Ser	Lys	Ala	Asp	Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gln	Gly	Arg	Thr	Tyr	50	55	60	
Ser	Asn	Ile	Thr	Ile	Thr	Tyr	Gln	Gly	Leu	Phe	Pro	Tyr	Gln	Gly	Asp	65	70	75	80
His	Gly	Asp	Met	Tyr	Val	Tyr	Ser	Ala	Gly	His	Ala	Thr	Gly	Thr	Thr	85	90	95	
Pro	Gln	Lys	Leu	Phe	Val	Ala	Asn	Tyr	Ser	Gln	Asp	Val	Lys	Gln	Phe	100	105	110	
Ala	Asn	Gly	Phe	Val	Val	Arg	Ile	Gly	Ala	Ala	Ala	Asn	Ser	Thr	Gly	115	120	125	
Thr	Val	Ile	Ile	Ser	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Thr	Ile	Arg	Lys	Ile	Tyr	130	135	140	
Pro	Ala	Phe	Met	Leu	Gly	Ser	Ser	Val	Gly	Asn	Phe	Ser	Asp	Gly	Lys	145	150	155	160
Met	Gly	Arg	Phe	Phe	Asn	His	Thr	Leu	Val	Leu	Leu	Pro	Asp	Gly	Cys	165	170	175	
Gly	Thr	Leu	Leu	Arg	Ala	Phe	Tyr	Cys	Ile	Leu	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	180	185	190	
Asn	His	Cys	Pro	Ala	Gly	Asn	Ser	Tyr	Thr	Ser	Phe	Ala	Thr	Tyr	His	195	200	205	
Thr	Pro	Ala	Thr	Asp	Cys	Ser	Asp	Gly	Asn	Tyr	Asn	Arg	Asn	Ala	Ser	210	215	220	
Leu	Asn	Ser	Phe	Lys	Glu	Tyr	Phe	Asn	Leu	Arg	Asn	Cys	Thr	Phe	Met	225	230	235	240

Tyr	Thr	Tyr	Asn	Ile	Thr	Glu	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Trp	Phe	Gly	Ile			
				245					250					255				
Thr	Gln	Thr	Ala	Gln	Gly	Val	His	Leu	Phe	Ser	Ser	Arg	Tyr	Val	Asp			
				260				265						270				
Leu	Tyr	Gly	Gly	Asn	Met	Phe	Gln	Phe	Ala	Thr	Leu	Pro	Val	Tyr	Asp			
				275				280					285					
Thr	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Ile	Pro	His	Ser	Ile	Arg	Ser	Ile	Gln			
				290				295				300						
Ser	Asp	Arg	Lys	Ala	Trp	Ala	Ala	Phe	Tyr	Val	Tyr	Lys	Leu	Gln	Pro			
305					310					315				320				
Leu	Thr	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Ser	Val	Asp	Gly	Tyr	Ile	Arg	Arg	Ala			
				325					330					335				
Ile	Asp	Cys	Gly	Phe	Asn	Asp	Leu	Ser	Gln	Leu	His	Cys	Ser	Tyr	Glu			
				340				345					350					
Ser	Phe	Asp	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	Glu	Ala			
				355				360				365						
Lys	Pro	Ser	Gly	Ser	Val	Val	Glu	Gln	Ala	Glu	Gly	Val	Glu	Cys	Asp			
				370				375				380						
Phe	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Pro	Pro	Gln	Val	Tyr	Asn	Phe	Lys			
385					390					395				400				
Arg	Leu	Val	Phe	Thr	Asn	Cys	Asn	Tyr	Asn	Leu	Thr	Lys	Leu	Leu	Ser			
				405					410					415				
Leu	Phe	Ser	Val	Asn	Asp	Phe	Thr	Cys	Ser	Gln	Ile	Ser	Pro	Ala	Ala			
				420				425					430					

Ile	Ala	Ser	Asn	Cys	Tyr	Ser	Ser	Leu	Ile	Leu	Asp	Tyr	Phe	Ser	Tyr			
		435						440					445					
Pro	Leu	Ser	Met	Lys	Ser	Asp	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	Gly	Pro	Ile			
		450					455					460						
Ser	Gln	Phe	Asn	Tyr	Lys	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Pro	Thr	Cys	Leu	Ile			
465					470					475					480			
Leu	Ala	Thr	Val	Pro	His	Asn	Leu	Thr	Thr	Ile	Thr	Lys	Pro	Leu	Lys			
					485					490				495				
Tyr	Ser	Tyr	Ile	Asn	Lys	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu	Ser	Asp	Gly	Arg	Thr			
			500					505					510					
Glu	Val	Pro	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Asn	Gln	Tyr	Ser	Pro	Cys	Val	Ser			
		515					520					525						
Thr	Val	Pro	Ser	Thr	Val	Trp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gln			
		530				535					540							
Leu	Ser	Pro	Leu	Glu	Gly	Gly	Gly	Trp	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr			
545					550					555					560			
Val	Ala	Met	Thr	Glu	Gln	Leu	Gln	Met	Gly	Phe	Gly	Ile	Thr	Val	Gln			
				565					570				575					
Tyr	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Ser	Val	Cys	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Ala	Asn			
			580					585					590					
Asp	Thr	Lys	Ile	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu			
		595					600					605						
Tyr	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Phe	Gln	Asn	Cys	Thr	Ala	Val	Gly			
		610				615					620							

Val	Arg	Gln	Gln	Arg	Phe	Val	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Gln	Asn	Leu	Val	Gly
625					630					635					640
Tyr	Tyr	Ser	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ala	Cys	Val	Ser
				645					650					655	
Val	Pro	Val	Ser	Val	Ile	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Thr	His	Ala	Thr
			660					665					670		
Leu	Phe	Gly	Ser	Val	Ala	Cys	Glu	His	Ile	Ser	Ser	Thr	Met	Ser	Gln
		675					680					685			
Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Arg	Ser	Met	Leu	Lys	Arg	Arg	Asp	Ser	Thr	Tyr
	690					695					700				
Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Pro	Val	Gly	Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser
705					710					715				720	
Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Asp	Cys	Lys	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Cys
			725					730					735		
Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Ser	Val	Arg	Ser
			740					745					750		
Val	Pro	Gly	Glu	Met	Arg	Leu	Ala	Ser	Ile	Ala	Phe	Asn	His	Pro	Ile
		755					760				765				
Gln	Val	Asp	Gln	Leu	Asn	Ser	Ser	Tyr	Phe	Lys	Leu	Ser	Ile	Pro	Thr
	770					775					780				
Asn	Phe	Ser	Phe	Gly	Val	Thr	Gln	Glu	Tyr	Ile	Gln	Thr	Thr	Ile	Gln
785					790					795				800	
Lys	Val	Thr	Val	Asp	Cys	Lys	Gln	Tyr	Val	Cys	Asn	Gly	Phe	Gln	Lys
				805					810				815		

Cys	Glu	Gln	Leu	Leu	Arg	Glu	Tyr	Gly	Gln	Phe	Cys	Ser	Lys	Ile	Asn			
			820					825					830					
Gln	Ala	Leu	His	Gly	Ala	Asn	Leu	Arg	Gln	Asp	Asp	Ser	Val	Arg	Asn			
			835					840					845					
Leu	Phe	Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Pro	Ile	Ile	Pro	Gly			
			850					855					860					
Phe	Gly	Gly	Asp	Phe	Asn	Leu	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Val	Ser	Ile	Ser			
865						870				875					880			
Thr	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Arg	Ser	Ala	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asp			
						885				890					895			
Lys	Val	Thr	Ile	Ala	Asp	Pro	Gly	Tyr	Met	Gln	Gly	Tyr	Asp	Asp	Cys			
						900				905					910			
Met	Gln	Gln	Gly	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Asp	Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys			
						915				920					925			
Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr	Asp	Asp	Met	Ile			
						930						940						
Ala	Ala	Tyr	Thr	Ala	Ala	Leu	Val	Ser	Gly	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Trp			
945								950				955			960			
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met			
						965				970					975			
Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu			
						980				985					990			
Asn	Gln	Lys	Gln	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Ser	Gln	Ile			
						995				1000					1005			

Gln Glu	Ser Leu Thr Thr Thr	Ser Thr Ala Leu Gly	Lys Leu Gln
1010		1015	1020
Asp Val	Val Asn Gln Asn Ala	Gln Ala Leu Asn Thr	Leu Val Lys
1025		1030	1035
Gln Leu	Ser Ser Asn Phe Gly	Ala Ile Ser Ser Val	Leu Asn Asp
1040		1045	1050
Ile Leu	Ser Arg Leu Asp Pro	Pro Glu Ala Glu Val	Gln Ile Asp
1055		1060	1065
Arg Leu	Ile Thr Gly Arg Leu	Gln Ser Leu Gln Thr	Tyr Val Thr
1070		1075	1080
Gln Gln	Leu Ile Arg Ala Ala	Glu Ile Arg Ala Ser	Ala Asn Leu
1085		1090	1095
Ala Ala	Thr Lys Met Ser Glu	Cys Val Leu Gly Gln	Ser Lys Arg
1100		1105	1110
Val Asp	Phe Cys Gly Lys Gly	Tyr His Leu Met Ser	Phe Pro Gln
1115		1120	1125
Ala Ala	Pro His Gly Val Val	Phe Leu His Val Thr	Tyr Val Pro
1130		1135	1140
Ser Gln	Glu Lys Asn Phe Thr	Thr Ala Pro Ala Ile	Cys His Glu
1145		1150	1155
Gly Lys	Ala Tyr Phe Pro Arg	Glu Gly Val Phe Val	Phe Asn Gly
1160		1165	1170
Thr Ser	Trp Phe Ile Thr Gln	Arg Asn Phe Phe Ser	Pro Gln Ile
1175		1180	1185

Ile	Thr	Thr	Asp	Asn	Thr	Phe	Val	Ser	Gly	Asn	Cys	Asp	Val	Val
1190						1195					1200			

Ile	Gly	Ile	Ile	Asn	Asn	Thr	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Gln	Pro	Glu
1205						1210					1215			

Leu	Asp	Ser	Phe	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Phe	Lys	Asn	His
1220						1225					1230			

Thr	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	Gly	Asp	Ile	Ser	Gly	Ile	Asn	Ala
1235						1240					1245			

Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp	Arg	Leu	Asn	Glu	Val
1250						1255					1260			

Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Gly
1265						1270					1275			

Lys	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Ile	Lys	Trp	Pro	Trp	Tyr	Val	Trp	Leu	Gly
1280						1285					1290			

Phe	Ile	Ala	Gly	Leu	Ile	Ala	Ile	Val	Met	Val	Thr	Ile	Leu	Leu
1295						1300					1305			

Cys	Cys	Met	Thr	Ser	Cys	Cys	Ser	Cys	Leu	Lys	Gly	Ala	Cys	Ser
1310						1315					1320			

Cys	Gly	Ser	Cys	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Glu	Pro	Val
1325						1330					1335			

Leu	Lys	Gly	Val	Lys	Leu	His	Tyr	Thr
1340						1345		

<210> 18

<211> 1347

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Proteína S Mosaico de CoV similar a MERS-CoV/de murciélago SARS

<400> 18

Met Ile His Ser Val Phe Leu Leu Met Phe Leu Leu Thr Pro Thr Glu
1 5 10 15

Ser Tyr Val Asp Val Gly Pro Asp Ser Val Lys Ser Ala Cys Ile Glu
20 25 30

Val Asp Ile Gln Gln Thr Phe Phe Asp Lys Thr Trp Pro Arg Pro Ile
35 40 45

Asp Val Ser Lys Ala Asp Gly Ile Ile Tyr Pro Gln Gly Arg Thr Tyr
50 55 60

Ser Asn Ile Thr Ile Thr Tyr Gln Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Gly Asp
65 70 75 80

His Gly Asp Met Tyr Val Tyr Ser Ala Gly His Ala Thr Gly Thr Thr
85 90 95

Pro Gln Lys Leu Phe Val Ala Asn Tyr Ser Gln Asp Val Lys Gln Phe
100 105 110

Ala Asn Gly Phe Val Val Arg Ile Gly Ala Ala Ala Asn Ser Thr Gly
115 120 125

Thr Val Ile Ile Ser Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ile Arg Lys Ile Tyr
130 135 140

Pro Ala Phe Met Leu Gly Ser Ser Val Gly Asn Phe Ser Asp Gly Lys
145 150 155 160

Met Gly Arg Phe Phe Asn His Thr Leu Val Leu Leu Pro Asp Gly Cys

					165					170					175	
Gly	Thr	Leu	Leu	Arg	Ala	Phe	Tyr	Cys	Ile	Leu	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	
			180					185					190			
Asn	His	Cys	Pro	Ala	Gly	Asn	Ser	Tyr	Thr	Ser	Phe	Ala	Thr	Tyr	His	
		195					200					205				
Thr	Pro	Ala	Thr	Asp	Cys	Ser	Asp	Gly	Asn	Tyr	Asn	Arg	Asn	Ala	Ser	
	210						215					220				
Leu	Asn	Ser	Phe	Lys	Glu	Tyr	Phe	Asn	Leu	Arg	Asn	Cys	Thr	Phe	Met	
225					230					235					240	
Tyr	Thr	Tyr	Asn	Ile	Thr	Glu	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Trp	Phe	Gly	Ile	
					245				250					255		
Thr	Gln	Thr	Ala	Gln	Gly	Val	His	Leu	Phe	Ser	Ser	Arg	Tyr	Val	Asp	
			260					265					270			
Leu	Tyr	Gly	Gly	Asn	Met	Phe	Gln	Phe	Ala	Thr	Leu	Pro	Val	Tyr	Asp	
		275					280					285				
Thr	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Ile	Pro	His	Ser	Ile	Arg	Ser	Ile	Gln	
	290					295					300					
Ser	Asp	Arg	Lys	Ala	Trp	Ala	Ala	Phe	Tyr	Val	Tyr	Lys	Leu	Gln	Pro	
305					310					315				320		
Leu	Thr	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Ser	Val	Asp	Gly	Tyr	Ile	Arg	Arg	Ala	
					325				330					335		
Ile	Asp	Cys	Gly	Phe	Asn	Asp	Leu	Ser	Gln	Leu	His	Cys	Ser	Tyr	Glu	
			340					345				350				
Ser	Phe	Asp	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	Glu	Ala	

355		360		365											
Lys	Pro	Ser	Gly	Ser	Val	Val	Glu	Gln	Ala	Glu	Gly	Val	Glu	Cys	Asp
370						375						380			
Phe	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Pro	Pro	Gln	Val	Tyr	Asn	Phe	Lys
385					390					395					400
Arg	Leu	Val	Phe	Thr	Asn	Cys	Asn	Tyr	Asn	Leu	Thr	Lys	Leu	Leu	Ser
				405					410					415	
Leu	Phe	Ser	Val	Asn	Asp	Phe	Thr	Cys	Ser	Gln	Ile	Ser	Pro	Ala	Ala
			420					425					430		
Ile	Ala	Ser	Asn	Cys	Tyr	Ser	Ser	Leu	Ile	Leu	Asp	Tyr	Phe	Ser	Tyr
	435						440					445			
Pro	Leu	Ser	Met	Lys	Ser	Asp	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	Gly	Pro	Ile
	450					455						460			
Ser	Gln	Phe	Asn	Tyr	Lys	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Pro	Thr	Cys	Leu	Ile
465				470						475				480	
Leu	Ala	Thr	Val	Pro	His	Asn	Leu	Thr	Thr	Ile	Thr	Lys	Pro	Leu	Lys
			485						490					495	
Tyr	Ser	Tyr	Ile	Asn	Lys	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu	Ser	Asp	Asp	Arg	Thr
		500						505					510		
Glu	Val	Pro	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Asn	Gln	Tyr	Ser	Pro	Cys	Val	Ser
	515						520						525		
Ile	Val	Pro	Ser	Thr	Val	Trp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gln
	530					535					540				
Leu	Ser	Pro	Leu	Glu	Gly	Gly	Gly	Trp	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr

545		550		555		560									
Val	Ala	Met	Thr	Glu	Gln	Leu	Gln	Met	Gly	Phe	Gly	Ile	Thr	Val	Gln
				565					570					575	
Tyr	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Ser	Val	Cys	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Ala	Asn
				580					585					590	
Asp	Thr	Lys	Ile	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu
				595					600					605	
Tyr	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Phe	Gln	Asn	Cys	Thr	Ala	Val	Gly
				610					615					620	
Val	Arg	Gln	Gln	Arg	Phe	Val	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Gln	Asn	Leu	Val	Gly
625						630					635				640
Tyr	Tyr	Ser	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ala	Cys	Val	Ser
					645					650					655
Val	Pro	Val	Ser	Val	Ile	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Thr	His	Ala	Thr
					660					665				670	
Leu	Phe	Gly	Ser	Val	Ala	Cys	Glu	His	Ile	Ser	Ser	Thr	Met	Ser	Gln
					675					680				685	
Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Arg	Ser	Met	Leu	Lys	Arg	Arg	Asp	Ser	Thr	Tyr
					690					695				700	
Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Pro	Val	Gly	Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser
705										710				715	
Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Asp	Cys	Lys	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Cys
										725				730	
Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Ser	Val	Arg	Ser

740	745	750
Val Pro Gly Glu Met Arg Leu Ala Ser Ile Ala Phe Asn His Pro Ile		
755	760	765
Gln Val Asp Gln Leu Asn Ser Ser Tyr Phe Lys Leu Ser Ile Pro Thr		
770	775	780
Asn Phe Ser Phe Gly Val Thr Gln Glu Tyr Ile Gln Thr Thr Ile Gln		
785	790	795
Lys Val Thr Val Asp Cys Lys Gln Tyr Val Cys Asn Gly Phe Gln Lys		
805	810	815
Cys Glu Gln Leu Leu Arg Glu Tyr Gly Gln Phe Cys Ser Lys Ile Asn		
820	825	830
Gln Ala Leu His Gly Ala Asn Leu Arg Gln Asp Asp Ser Val Arg Asn		
835	840	845
Leu Phe Ala Ser Val Lys Ser Ser Gln Ser Ser Pro Ile Ile Pro Gly		
850	855	860
Phe Gly Gly Asp Phe Asn Leu Thr Leu Leu Glu Pro Val Ser Ile Ser		
865	870	875
Thr Gly Ser Arg Ser Ala Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp		
885	890	895
Lys Val Thr Ile Ala Asp Pro Gly Tyr Met Gln Gly Tyr Asp Asp Cys		
900	905	910
Met Gln Gln Gly Pro Ala Ser Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys		
915	920	925
Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Asp Met Ile		

930		935		940
Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Leu Val Ser Gly Thr Ala Thr Ala Gly Trp				
945		950		955 960
Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met				
	965		970	975
Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu				
	980		985	990
Asn Gln Lys Gln Ile Ala Asn Gln Phe Asn Lys Ala Ile Ser Gln Ile				
	995		1000	1005
Gln Glu Ser Leu Thr Thr Thr Ser Thr Ala Leu Gly Lys Leu Gln				
1010		1015		1020
Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys				
1025		1030		1035
Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp				
1040		1045		1050
Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp				
1055		1060		1065
Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr				
1070		1075		1080
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu				
1085		1090		1095
Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg				
1100		1105		1110
Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln				

1115		1120		1125
Ala Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro				
1130		1135		1140
Ser Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Glu				
1145		1150		1155
Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Phe Asn Gly				
1160		1165		1170
Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg Asn Phe Phe Ser Pro Gln Ile				
1175		1180		1185
Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val				
1190		1195		1200
Ile Gly Ile Ile Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu				
1205		1210		1215
Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His				
1220		1225		1230
Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala				
1235		1240		1245
Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val				
1250		1255		1260
Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly				
1265		1270		1275
Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu Gly				
1280		1285		1290
Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Leu Leu				

1295							1300							1305
Cys	Cys	Met	Thr	Ser	Cys	Cys	Ser	Cys	Leu	Lys	Gly	Ala	Cys	Ser
1310							1315							1320
Cys	Gly	Ser	Cys	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Glu	Pro	Val
1325							1330							1335
Leu	Lys	Gly	Val	Lys	Leu	His	Tyr	Thr						
1340							1345							

REIVINDICACIONES

1. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan del grupo que consiste en:

(i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína de la espícula (S) mosaico de coronavirus (MoCoV) o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano;

(ii) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano;

(iii) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano; y

(iv) combinaciones de las mismas.

2. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano;

(ii) la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano; o

(iii) la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano.

3. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA PORQUE los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos.

4. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63;

(ii) la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de

epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63; o

(iii) la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

5. La construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago;

(ii) la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago; o

(iii) la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago.

6. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

7. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279;

(ii) la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279; o

(iii) la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

8. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

9. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

10. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(ii) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1,

SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(iii) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(iv) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(v) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de

identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11;

(vi) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17; o

(vii) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la

segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

11. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(ii) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(iii) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y la segunda

proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(iv) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17;

(v) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17, y la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11;

(vi) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 11, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17; o

(vii) la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

12. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, o un complemento de las mismas.

13. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o un complemento de la misma.

14. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido

nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14;

(ii) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 14;

(iii) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14;

(iv) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo

menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14;

(v) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 14, y la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, o SEQ ID NO: 12;

(vi) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de

ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14; o

(vii) la primera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

15. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE:

(i) la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6;

(ii) la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, y la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12;

(iii) la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6; o

(iv) la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

16. La construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADA PORQUE la construcción de ácido nucleico además comprende uno o más promotores.

17. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el uno o más promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos.

18. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 16 o 17, CARACTERIZADA PORQUE el uno o más promotores comprenden:

(i) un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma;

(ii) un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma; o

(iii) un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma, y un tercer promotor con capacidad para controlar la expresión de la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma.

19. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

20. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en

donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

21. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un primer promotor, una segunda secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un segundo promotor, y una tercera secuencia de ácido nucleico conectada en forma operativa con un tercer promotor, en donde la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10, en donde la segunda secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12, y en donde la tercera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 14.

22. La construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, CARACTERIZADA PORQUE el primero, el segundo y el tercero de los promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos

23. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 22, CARACTERIZADA PORQUE el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor LEO (SEQ ID NO: 8).

24. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

25. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

26. Una construcción de ácido nucleico CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica para una primera proteína MoCoV S, una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica para una segunda proteína MoCoV S, y una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica para una tercera proteína MoCoV S, en donde la primera

proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, en donde la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, y en donde la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

27. La construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, CARACTERIZADA PORQUE la construcción de ácido nucleico además comprende un primer promotor con capacidad para controlar la expresión de la primera proteína MoCoV S, un segundo promotor con capacidad para controlar la expresión de la segunda proteína MoCoV S, y un tercer promotor con capacidad para controlar la expresión de la tercera proteína MoCoV S.

28. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE el primero, el segundo y el tercero de los promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos.

29. La construcción de ácido nucleico de la reivindicación 28, CARACTERIZADA PORQUE el primer promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), el segundo promotor es un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), y el tercer promotor es un promotor LEO (SEQ ID NO: 8).

30. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende la construcción de ácido nucleico de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 29 y uno o más vehículos que hacen adecuada a la composición para el uso farmacéutico.

31. Una célula huésped CARACTERIZADA PORQUE comprende la construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

32. La célula huésped de la reivindicación 31, CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es una célula huésped eucariota.

33. La célula huésped de la reivindicación 32, CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es una célula huésped de mamífero.

34. La célula huésped de la reivindicación 33, CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es una célula huésped de humano.

35. La célula huésped de la reivindicación 32, CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es una célula huésped de levadura.

36. La célula huésped de la reivindicación 35, CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es una célula huésped de la levadura *Pichia pastoris*.

37. Un vector para vacunas contra el coronavirus CARACTERIZADO PORQUE comprende la construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

38. Un vector para vacunas contra el coronavirus CARACTERIZADO PORQUE comprende un primer polinucleótido que codifica para una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano.

39. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano.

40. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38 o 39, CARACTERIZADO PORQUE los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos.

41. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

42. El vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago.

43. El vector para vacunas contra el coronavirus de las reivindicaciones 42, CARACTERIZADO PORQUE los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

44. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

45. El vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 44, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano que se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos.

46. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 45, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago que se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

47. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 46, CARACTERIZADO PORQUE la primera y la segunda proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

48. El vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano que se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos.

49. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago que se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

50. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

51. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

52. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

53. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 51 o 52, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia

con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

54. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE segunda proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

55. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 53 o 54, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

56. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE tercera proteína MoCoV S o fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

57. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento

antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.

58. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 57, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.

59. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 57 o 58, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

60. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 59, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

61. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 59 o 60, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una

secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

62. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

63. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 57 o 58, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

64. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

65. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 63 o 64, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera

proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

66. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 65, CARACTERIZADO PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

67. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 57 o 58, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

68. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

69. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

70. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

71. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 69 o 70, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

72. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

73. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 71 o 72, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera

proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

74. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 73, CARACTERIZADO PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

75. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 69 o 70, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

76. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 75, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

77. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

78. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 77, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

79. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 77 o 78, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

80. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 79, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

81. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

82. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 81, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

83. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 81 o 82, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

84. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

85. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

86. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 85, CARACTERIZADO PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

87. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 85 o 86, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11.

88. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 87, CARACTERIZADO PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 11.

89. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

90. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

91. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 89 o 90, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

92. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 91, CARACTERIZADO PORQUE el segundo polinucleótido comprende la

secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

93. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 91 o 92, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el tercer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

94. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 93, CARACTERIZADO PORQUE el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

95. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12.

96. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 95, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12.

97. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 95 o 96, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4.

98. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4.

99. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 97 o 98, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el tercer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

100. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 99, CARACTERIZADO PORQUE el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

101. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 95 o 96, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

102. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 101, CARACTERIZADO PORQUE el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

103. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 101 o 102, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un tercer polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el tercer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de

ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

104. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 103, CARACTERIZADO PORQUE el tercer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

105. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4.

106. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4.

107. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 105 o 106, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

108. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 6.

109. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10.

110. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 109, CARACTERIZADO PORQUE el primer polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 10.

111. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 109 o 110, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende un segundo polinucleótido que codifica para una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde el segundo polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90%, por lo menos 91%, por lo menos 92%, por lo menos 93%, por lo menos 94%, por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12.

112. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 111, CARACTERIZADO PORQUE el segundo polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 12.

113. El vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 112, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus además comprende uno o más promotores.

114. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 113, CARACTERIZADO PORQUE el uno o más promotores se seleccionan del grupo que consiste en: un promotor de E/L de S (SEQ ID NO: 7), un promotor LEO (SEQ ID NO: 8) y cualquier combinación de los mismos.

115. El vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 114, CARACTERIZADO PORQUE el vector para vacunas contra el coronavirus es un vector viral.

116. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 115, CARACTERIZADO PORQUE el vector viral es un vector basado en poxvirus.

117. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 116, CARACTERIZADO PORQUE el vector basado en poxvirus es un vector basado en virus vacuna.

118. El vector para vacunas contra el coronavirus de la reivindicación 117, CARACTERIZADO PORQUE el vector basado en virus vacuna es un vector basado en virus vacuna Ankara modificado (MVA).

119. Una vacuna contra el coronavirus CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma y uno o más vehículos, en donde la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epítopes para células T de por lo menos dos coronavirus de humano.

120. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 119, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano.

121. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 119 o 120, CARACTERIZADA PORQUE los coronavirus de humano se seleccionan del grupo que consiste en: SARS, MERS-CoV, SARS-COV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

122. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 121, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

123. La vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 119 a 122, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago.

124. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 123, CARACTERIZADA PORQUE los coronavirus de murciélago se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

125. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 124, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizado para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

126. La vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 119 a 125, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano que se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos.

127. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 126, CARACTERIZADA PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago que se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

128. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 127, CARACTERIZADA PORQUE la primera y la segunda proteína MoCoV S o los

fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

129. La vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 126 a 128, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de humano que se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63 y cualquier combinación de los mismos.

130. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 129, CARACTERIZADA PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma está optimizada para una cobertura máxima de epitopes para células T de por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco coronavirus de murciélago que se seleccionan del grupo que consiste en: BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3, BtCoV-279 y cualquier combinación de los mismos.

131. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 130, CARACTERIZADA PORQUE la primera, la segunda y la tercera proteína MoCoV S o los fragmentos antigénicos de las mismas están optimizados para una cobertura máxima de epitopes para células T de HCoV-OC43, SARS-CoV,

MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

132. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 119, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, o SEQ ID NO: 16.

133. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 132, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, o SEQ ID NO: 16.

134. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 132 o 133, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, o SEQ ID NO: 16.

135. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 134, CARACTERIZADA PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento

antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, o SEQ ID NO: 16.

136. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 134 o 135, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, o SEQ ID NO: 16.

137. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 136, CARACTERIZADA PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, o SEQ ID NO: 16.

138. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 119, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 11.

139. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 138, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento

antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 11.

140. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 138 o 139, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

141. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 140, CARACTERIZADA PORQUE la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

142. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 140 o 141, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

143. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 142, CARACTERIZADA PORQUE la tercera proteína MoCoV S comprende la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

144. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 140 o 141, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

145. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 144, CARACTERIZADA PORQUE la tercera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

146. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 119, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.

147. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 146, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.

148. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 146 o 147, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

149. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 148, CARACTERIZADA PORQUE la segunda proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

150. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 148 o 149, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la tercera proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

151. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 150, CARACTERIZADA PORQUE la tercera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17.

152. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 119, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

153. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 152, CARACTERIZADA PORQUE la primera proteína MoCoV S comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

154. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 152 o 153, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna contra el coronavirus además comprende una segunda proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma, en donde la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

155. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 154, CARACTERIZADA PORQUE la segunda proteína MoCoV S o el fragmento antigénico de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

156. La vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 119 a 155, CARACTERIZADA PORQUE el vehículo es un poxvirus.

157. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 156, CARACTERIZADA PORQUE el vehículo es un virus vacuna.

158. La vacuna contra el coronavirus de la reivindicación 157, CARACTERIZADA PORQUE el vehículo es un virus MVA.

159. Un kit CARACTERIZADO PORQUE comprende la construcción de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, la composición farmacéutica de la reivindicación 30, el vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 118, o la vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 119 a 158.

160. El kit de la reivindicación 159, CARACTERIZADO PORQUE además comprende un vial de vidrio.

161. El kit de la reivindicación 159 o 160, CARACTERIZADO PORQUE además comprende instrucciones para usar la construcción del ácido nucleico, la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus en un método para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus.

162. El kit de la reivindicación 159 o 160, CARACTERIZADO PORQUE además comprende instrucciones para usar la construcción del ácido nucleico, la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus en un método para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite.

163. Un método para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende administrar una o más dosis de la composición farmacéutica de la reivindicación 30, el vector para vacunas contra el coronavirus de

cualquiera de las reivindicaciones 37 a 118, o la vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 119 a 158 al sujeto.

164. El método de la reivindicación 163, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra el uno o más antígenos de coronavirus.

165. El método de la reivindicación 164, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra los antígenos de coronavirus de por lo menos dos cepas de coronavirus diferentes.

166. El método de la reivindicación 165, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra los antígenos de coronavirus de por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho, por lo menos nueve, por lo menos diez, o por lo menos once cepas de coronavirus diferentes.

167. El método de la reivindicación 165 o 166, CARACTERIZADO PORQUE las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

168. El método de la reivindicación 167, CARACTERIZADO PORQUE las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43,

SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, BtCoV-HKU9, BtCoV-273, BtCoV-HKU3 y BtCoV-279.

169. El método de cualquiera de las reivindicaciones 164 a 168, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica en el sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus de un coronavirus surgido recientemente.

170. Un método para prevenir, reducir la incidencia, atenuar, o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende administrar una o más dosis de la composición farmacéutica de la reivindicación 30, el vector para vacunas contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 118, o la vacuna contra el coronavirus de cualquiera de las reivindicaciones 119 a 158 al sujeto.

171. El método de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con una cepa de coronavirus seleccionada del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

172. El método de la reivindicación 170 o 171, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con un coronavirus surgido recientemente.

173. El método de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, o por lo menos cinco cepas diferentes de coronavirus.

174. El método de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE las cepas de coronavirus se seleccionan del grupo que consiste en: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E y HCoV-NL63.

175. El método de la reivindicación 173 o 174, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus previenen, reducen la incidencia, atenúan o tratan la infección con un coronavirus surgido recientemente.

176. El método de cualquiera de las reivindicaciones 163 a 175, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus son eficaces para inducir una respuesta inmunológica adaptativa en el sujeto contra por lo menos un antígeno de coronavirus.

177. El método de la reivindicación 176, CARACTERIZADO PORQUE la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta celular de células T contra por lo menos un antígeno de coronavirus.

178. El método de la reivindicación 176 o 177, CARACTERIZADO PORQUE la respuesta inmunológica adaptativa es una respuesta humoral de anticuerpos contra por lo menos un antígeno de coronavirus.

179. El método de cualquiera de las reivindicaciones 163 a 178, CARACTERIZADO PORQUE la una o más dosis de la composición farmacéutica, el vector para vacunas contra el coronavirus, o la vacuna contra el coronavirus se administran al sujeto mediante una ruta de administración bucal, epidérmica, epidural, intraarterial, intraarticular, intracapsular, intracardiaca, intracoronaria, intradérmica, intralesional, intralinfática, intramuscular, intranasal, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intratecal, intravenosa, mucosa, oral, rectal, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, subcuticular, sublingual, tópica, transtraqueal, o vaginal o cualquier combinación de las mismas.

180. El método de cualquiera de las reivindicaciones 163 a 179, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es un mamífero.

181. El método de la reivindicación 180, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es un humano.

182. Una composición CARACTERIZADA PORQUE comprende una nanopartícula lipídica y un ARN mensajero (ARNm) que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que comprende una primera secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la primera secuencia nucleotídica codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13.

183. La composición de la reivindicación 182, CARACTERIZADA PORQUE la primera secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

184. La composición de la reivindicación 182 o 183, CARACTERIZADA PORQUE el ORF además comprende una segunda secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la segunda secuencia nucleotídica codifica para una segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13.

185. La composición de la reivindicación 184, CARACTERIZADA PORQUE la segunda secuencia polinucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

186. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 182 a 185, CARACTERIZADA PORQUE el ORF además comprende una tercera secuencia nucleotídica que tiene por lo menos 95%, por lo menos 96%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, o por lo menos 99% de identidad de secuencia con la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14; en donde la tercera secuencia nucleotídica codifica para un tercer polipéptido que comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13.

187. La composición de la reivindicación 186, CARACTERIZADA PORQUE la tercera secuencia polinucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14.

188. La composición de las reivindicaciones 182 o 183, CARACTERIZADA PORQUE la primera secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 12 y codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

189. La composición de las reivindicaciones 186 o 187, CARACTERIZADA PORQUE la primera secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 12 y codifica para un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; en donde la segunda secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 4 y codifica para un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y en donde la tercera secuencia nucleotídica comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 6 y codifica para un tercer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

190. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 182 a 188, CARACTERIZADA PORQUE la nanopartícula lipídica comprende un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico, un estero, un lípido catiónico ionizable, o cualquier combinación de los mismos.

191. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 182 a 189, CARACTERIZADA PORQUE el ARNm comprende una región no traducida (UTR) en el extremo 5' y una UTR 3'.

192. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 182 a 190, CARACTERIZADA PORQUE el ARNm comprende una modificación química.

VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS QUE COMPRENDE UNA PROTEINA MOSAICO

RESUMEN

Se divulgan proteínas de la espícula (S) mosaico de coronavirus (MoCoV) o fragmentos antigénicos de las mismas. También se divulgan construcciones de ácido nucleico que comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que codifican para una proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma. También se divulgan vectores para vacunas contra el coronavirus que comprenden uno o más polinucleótidos que codifican para una proteína MoCoV S o un fragmento antigénico de la misma. También se divulgan vacunas contra el coronavirus que comprenden una o más proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas y uno o más vehículos. También se divulgan composiciones farmacéuticas, células huéspedes y kits que comprenden una o más de las proteínas MoCoV S o fragmentos antigénicos de las mismas, construcciones de ácido nucleico, vectores para vacunas contra el coronavirus y/o vacunas contra el coronavirus. También se divulgan métodos para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto contra uno o más antígenos de coronavirus y métodos para prevenir, reducir la incidencia, atenuar o tratar la infección por coronavirus en un sujeto que lo necesite.