

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 922**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/435** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011** **E 11306454 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017** **EP 2592091**

54 Título: **Polipéptidos de afinidad elevada para MAST2 y usos de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.01.2018**

73 Titular/es:

**INSTITUT PASTEUR (33.3%)**  
**25-28 rue du Docteur Roux**  
**75724 Paris Cédex 15, FR;**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE (33.3%) y**  
**UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)**  
**(33.3%)**

72 Inventor/es:

**PREHAUD, CHRISTOPHE;**  
**LAFON, MONIQUE;**  
**WOLFF, NICOLAS;**  
**KHAN, ZAKIR y**  
**TERRIEN, ELOUAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 651 922 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Polipéptidos de afinidad elevada para MAST2 y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a polipéptidos que contienen un dominio citoplasmático terminado en un dominio de unión a MAST-2, los primeros dos residuos del cual son S y W, y los últimos cuatro residuos del cual son Q, T, R y L, presentando dichos polipéptidos una afinidad elevada para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana. La invención se refiere además a polinucleótidos, vectores, partículas lentivíricas y células, así como a composiciones que comprenden los mismos. La solicitud da a conocer además la utilización de dichos polipéptidos, polinucleótidos, vectores, partículas lentivíricas, células y composiciones en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición, que altera el sistema nervioso central (SNC) y/o el sistema nervioso periférico (SNP), que forma parte de la invención en la medida en que se encuentran comprendidos en las reivindicaciones. Los inventores describen además firmas moleculares de genes celulares con el fin de determinar la neurosupervivencia y/o actividad de neuroprotección de una molécula

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Durante el desarrollo del sistema nervioso, las neuronas extienden los axones a distancias considerables con el fin de inervar sus dianas de una manera apropiada. Ello implica la estimulación en las células de rutas de señalización específicas que pueden estimular la actividad del cono de crecimiento.

Aunque el sistema nervioso en desarrollo, más particularmente el sistema nervioso central en desarrollo, es altamente plástico, el sistema nervioso adulto, más particularmente el cerebro adulto, presenta un potencial de reparación más limitado. Por lo tanto, el crecimiento de la neurita-axón y la protección frente a la degeneración son factores importantes que deben considerarse para mejorar el resultado de un trastorno, condición o enfermedad neurodegenerativa, tal como una lesión aguda del sistema nervioso o un trastorno neurodegenerativo crónico. Los productos que fuesen capaces de inducir el crecimiento de las neuritas de dichas células neuronales constituirían una solución terapéutica y/o preventiva y/o paliativa muy útil a dichas enfermedades, trastornos o condiciones.

En la otra cara del proceso de desarrollo neuronal, la proliferación de los progenitores neuronales, que no se diferencian en estructuras neuronales maduras, conduce a un neoplasma del sistema nervioso. Los productos que fuesen capaces de inducir el crecimiento de las neuritas de dichas células progenitoras constituirían una solución terapéutica y/o preventiva y/o paliativa para dichos neoplasmas.

Se ha descrito que la patogenicidad de una cepa del virus de la rabia se encuentra inversamente correlacionada con su capacidad de inducir apoptosis (documento nº WO 03/048198; Ugolini, 1995; Sarmiento et al., 2005; Ugolini, 2008; Jackson et al. 2008). Por lo tanto, cuanto más virulenta sea una cepa de virus de la rabia, menos apoptótica será. El resultado de que las cepas virulentas de virus de la rabia, tales como las cepas CVS, no inducen la apoptosis de las neuronas explica por qué las cepas virulentas del virus de la rabia pueden propagarse tan extensamente en el SNC antes de que aparezcan signos y síntomas de la enfermedad.

Más recientemente, Préhaud et al. (2010) han informado de que la región C-terminal del dominio citoplasmático de la proteína G de los virus de la rabia participa en la unión de la proteína G al dominio PDZ de la proteína serina treonina quinasa 2, MAST2, humana asociada a los microtúbulos. Dicha región C-terminal porta un motivo de cuatro aminoácidos denominado PDZ-BS ('Binding Site' en inglés, sitio de unión de PDZ) que presenta la secuencia QTRL en las cepas virulentas de virus de la rabia y la secuencia ETRL en cepas atenuadas. De esta manera, se ha demostrado que la proteína G de la cepa virulenta del virus de la rabia se une con una afinidad elevada a MAST-1 y MAST-2 pero no se une a PTPN4, DLG2 y MPDZ. En contraste, la proteína G de las cepas atenuadas de virus de la rabia se ha demostrado que se une a MAST-1, MAST-2, PTPN4, DLG2 y MPDZ. Esta diferencia respecto a las parejas de unión de la proteína G de las cepas virulentas y atenuadas de virus de la rabia aparentemente se encuentra correlacionada con la diferencia de virulencia de las cepas (figura 2).

De esta manera, tal como se muestra en la solicitud nº WO2010/116258, la naturaleza de los residuos aminoácidos en las posiciones 491(H/L) y 521(Q/E) de la proteína G de los virus de la rabia resulta importante para los efectos sobre la supervivencia neuronal y sobre el crecimiento de las neuritas. La proteína G de la cepa virulenta del virus de la rabia que presenta un residuo H en la posición 491 y un residuo Q en la posición 521 es no apoptótica y favorece el crecimiento de las neuritas. En contraste, la proteína G de una cepa atenuada de virus de la rabia que presenta un residuo L en la posición 491 y un residuo E en la posición 521 es apoptótica y no estimula el crecimiento de las neuritas.

Basándose en estos resultados, existe una necesidad en la técnica de identificar y diseñar medios con propiedades mejoradas en la estimulación del crecimiento de las neuritas y de la neurosupervivencia. La invención proporciona medios para la regeneración y protección de las neuronas, que derivan de la proteína G de las cepas del virus de la

rabia y que muestran propiedades inesperadas. La invención se refiere además a medios para el cribado de moléculas adecuadas para la regeneración y protección de las neuronas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5

Figura 1. Procesamiento de la proteína G del virus de la rabia (RABV) en el interior de las células: en la traducción, la proteína G, que es una glucoproteína transmembranal de tipo I, es sintetizada en el retículo endoplasmático (RE), procesada seguidamente a través de la ruta secretoria hasta alcanzar el aparato de Golgi, en donde es glucosilada en su dominio extracelular. A continuación, la proteína es enviada a la membrana citoplasmática, en donde se ancla mediante su dominio transmembranal. El dominio citoplasmático de la proteína G se encuentra en contacto en todo momento con el citoplasma.

10

15

Figura 2. (A) Representación esquemática del modelo de acción de los polipéptidos de la invención (polipéptidos Neurovita) mediante la interacción con su pareja celular, la proteína MAST2 humana (serina-treonina quinasa 2 asociada a los microtúbulos). (B) Representación esquemática de la participación de la ruta de señalización PI3K/Akt en la fisiología neuronal.

20

Figura 3. Identificación de las quinasas estimuladas durante la neuroprotección mediada por el RABV. Perfilado del quinoma en las neuronas post-mitóticas humanas NT2-N. (A) Micromatrices de péptidos que cubren el quinoma humano completo. (B) Representación esquemática del perfilado del quinoma obtenido para las células NT2-N infectadas por rRABV recombinante, RABV-CVSHQ. La ilustración de puntos representa las quinasas que resultan activadas con la infección de neurosupervivencia por rRABV de células NT2-N.

25

30

Figura 4. (A) Representación esquemática del polipéptido Neurovita 1; PS: Péptido de señal, EC: dominio extracelular, TM: dominio transmembranal, Cito: dominio citoplasmático, PDZ-BS: Sitio de unión de VEGF. El número de residuos aminoácidos (aa) de cada dominio también es indicado por: (B) la expresión de Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDS-BS por vectores lentivíricos en células NS o en células de neuroblastoma humanas (SH-SY-5Y) mediante transferencia western 48 h post-infección (p.i.). (1. Neurovita1; 2. Neurovita1 delta PDZ-BS; 3. Control negativo) (C) Expresión de Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS por vectores lentivíricos en células NS mediante inmunofluorescencia 48 h p.i. En (B) y (C) la detección se llevó a cabo con anticuerpos específicos para Cito-G de RABV.

35

Figura 5. (A) Ensayo de crecimiento de neuritas en células de neuroblastoma humano SH-SY-5Y tras la infección con vectores lentivíricos (30 h p.i.). Las células se trataron con db AMPc (10  $\mu$ M). (B) Ensayo de crecimiento de neuritas en células NS tras la infección con vectores lentivíricos (72 h p.i.). Las células fueron tratadas con NGF (200 ng/ml) (\*:  $p < 0,05$ , prueba t de Student).

40

45

Figura 6. (A) Identificación de la firma molecular genética de la neuroprotección mediada por Neurovita 1; se midió la expresión en células NT2-N, 24 h p.i., con vectores lentivíricos expresantes de Neurovita 1, en una PCR de neurogénesis humana y células madre neurales y de ruta de señalización PI3K-Akt. (B) Representación esquemática de la firma molecular genética de Neurovita 1 obtenida mediante el perfilado de expresión génica (qRT-PCR) centrado en la ruta. El complejo de genes representa los genes regulados tras la infección con Neurovita 1 pero no regulados en cultivo no infectado o en cultivo infectado con Neurovita 1 delta PDZ-BS (los puntos negros son genes específicos de Neurovita).

50

Figura 7. (A) Firma molecular genética tras la infección de células NT2-N por un vector lentivírico expresante de Neurovita 1 (24 h p.i.) mediante PCR de neurogénesis humana y células madre neurales y matrices de ruta de señalización PI3K-Akt. (B) Firma molecular genética (24 h p.i.) tras la infección por vector lentivírico expresante de Neurovita 1 de células NT2-N en las que la expresión de MAST2 había sido inactivada mediante infección con lentivirus recombinantes específicos de ARN SH MAST2, 48 h antes de la infección con Neurovita 1 en vector lentivírico mediante PCR de neurogénesis humana y células madre neurales y matrices de ruta de señalización PI3K-Akt.

55

Figura 8. (A) Representación del ensayo de cicatrización. (B) Evaluación de la regeneración 6 días después de la lesión. (C) Regeneración axonal tras la infección con vector lentivírico Neurovita 1.

60

Figura 9. Firmas moleculares de la regeneración de axones mediada por Neurovita 1; el perfilado de la expresión génica centrada en una ruta se estableció en un cultivo de células NT2-N dos días después de la lesión. (A) Genes participantes en la ruta de señalización PI3K/Akt (matriz de PCR de señalización PI3K-AKT humana). (B) Genes participantes en la proliferación, adhesión y diferenciación celulares, factores de crecimiento y funciones sinápticas (matriz de PCR de neurogénesis humana y de células madre humanas). (C) Representación esquemática del complejo génico participante en la regeneración axonal mediada por Neurovita 1 (los puntos negros son genes específicos de Neurovita).

Figura 10. (A) Secuencia y organización tridimensional de la secuencia de Neurovita. (B) Relación entre la afinidad de los polipéptidos de la invención (polipéptidos Neurovita) para MAST2-PDZ y sus propiedades de neurosupervivencia.

Figura 11. (A) Representación esquemática de los polipéptidos de la invención: PS: péptido de señal, EC: dominio extracelular, TM: dominio transmembranal, Cito: dominio citoplasmático. También se indica el número de residuos aminoácidos (aa) de cada dominio. (B) Secuencia proteica de un polipéptido particular de la invención (Neurovita 2) y comparación entre las secuencias de los polipéptidos Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS. (C) Expresión de Neurovita 1, Neurovita 1 delta PdZ-BS y Neurovita 2 por vectores lentivíricos ("lentivectores") en células NS, medida mediante transferencia western 48 h p.i. con anticuerpos específicos para Cyto-G del RABV (1: Neurovita 2; 2: Neurovita1 delta PDZ-BS; 3: Neurovita1 y 4: control negativo).

Figura 12. Ensayo de crecimiento de neuritas en células NS tras la infección por lentivectores (72 h p.i.). Las células se trataron con NGF (200 ng/ml) (N.I.: células no infectadas).

Figura 13. (A) Dibujo esquemático de la arborización de células NS representativas, infectadas con Neurovita 2 (fotografía superior) o Neurovita 1 (fotografía inferior). (B) Complejidad del árbol de neuritas medido mediante análisis de Sholl en cultivo de NS infectado durante 72 h con lentivectores de Neurovita 1 (cuadrados negros) y Neurovita 2 (círculos negros).

Figura 14. (A) Identificación de la firma molecular genética de la neuroprotección mediada por Neurovita 2. Se midió la expresión en células NT2-N, 24 h p.i., por lentivectores. (B) Representación esquemática de la firma molecular genética de Neurovita 2 obtenida mediante perfilado de la expresión génica centrado en una ruta (qRT-PCR). El complejo de genes representa los genes regulados tras la infección con Neurovita 2 pero no regulados en cultivo no infectado o en cultivo infectado con Neurovita 1 delta PDZ-BS (los puntos negros son genes específicos de Neurovita).

Figura 15. Transcripción de (A) el rRABV 24 h p.i. y (B) de los lentivectores 48 h p.i. en células NT2-N tras la infección con vectores lentivíricos Neurovita. La transcripción se midió mediante RT-qPCR.

Figura 16. (A) Transcripción de un juego representativo de genes de inmunidad (en células NT2-N), (A) después de la infección con rRABV CVS HQ y rRABV CVS, HΔ4 (N.I.: no infectado) o (B) después de la infección con los lentivectores Neurovita 1, Neurovita 1 delta PDZ-BS y Neurovita 2 (neg.: control negativo).

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente solicitud, los inventores han demostrado inesperadamente que los polipéptidos, la secuencia de los cuales comprenden los residuos SW y los residuos QTRL, que presentan una afinidad elevada para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana, presentan un efecto interesante particular sobre la estimulación del crecimiento de las neuritas y sobre las propiedades de supervivencia neuronal. De esta manera, a menor constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo formado por los polipéptidos de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana, mayores las propiedades de neurosupervivencia del polipéptido de la invención.

La invención se refiere a un polipéptido tal como se define en la presente memoria que presenta una afinidad elevada para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana (SEC ID nº 6 para la proteína MAST2 humana de longitud completa y SEC ID nº 7 para su dominio PDZ).

En otras palabras, el polipéptido de la invención tal como se define en la presente memoria ha sido diseñado de manera que la constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo que forma con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana es muy baja y como consecuencia que su afinidad para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana es muy elevada (siendo la afinidad la inversa de  $K_D$ ).

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una primera realización, el polipéptido de la invención presenta una afinidad de unión para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana que es superior a la afinidad de unión para el dominio PDZ de la proteína MAST2 de la proteína G del virus de la rabia que comprende la secuencia SWESHKSGGQTRL (SEC ID nº 1).

En una realización particular, la ganancia de afinidad de los polipéptidos de la invención en comparación con un polipéptido con un dominio de unión a MAST-2 que consiste en SWESHKSGGQTRL (por ejemplo la proporción de  $K_D$ ) se encuentra comprendida entre 2,5 y 20, y en particular en los intervalos de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10.

En una realización particular, la constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo formado por el polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana es inferior a 1  $\mu$ M, inferior a 0,8  $\mu$ M, inferior a 0,5  $\mu$ M, inferior a 0,5  $\mu$ M o inferior a 0,3  $\mu$ M. En una realización preferente, la constante de disociación del complejo formado por el

polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana es inferior a 0,2  $\mu\text{M}$ , preferentemente inferior a 0,15  $\mu\text{M}$ , más preferentemente inferior a 0,1  $\mu\text{M}$ .

5 En una realización particular, la constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo formado por el polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana (MAST2-PDZ) se mide mediante calorimetría de titulación isotérmica (CTI).

10 A modo de realización particular de la CTI, la constante de disociación del complejo formado por el polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana (MAST2-PDZ) se determina para una concentración del polipéptido comprendida entre 250  $\mu\text{M}$  y 350  $\mu\text{M}$  (preferentemente en tampón que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) y una concentración inicial del dominio MAST2-PDZ de 30  $\mu\text{M}$ .

15 A modo de realización particular de la CTI, la constante de disociación del complejo formado por el polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana se mide de la manera siguiente: se prepara el polipéptido de la invención en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5, a concentraciones iniciales de entre 250  $\mu\text{M}$  y 350  $\mu\text{M}$ . Se realizan mediciones de CTI (calorimetría de titulación isotérmica) utilizando el calorímetro de titulación isotérmica Microcal VP ITC200 de Microcal (Northampton, MA), mediante la titulación de MAST2-PDZ (a una concentración inicial de 30  $\mu\text{M}$ ), a 298°C, mediante la inyección del polipéptido de la invención tal como se ha preparado anteriormente (cada titulación de un polipéptido particular implica 25 a 45 inyecciones consecutivas de inyecciones de alícuotas de 5 a 7  $\mu\text{l}$  a intervalos de 6 min). Los datos en bruto se normalizan y se corrigen para los calores de dilución de los polipéptidos. Se determinan las constantes de disociación de equilibrio llevando a cabo un ajuste de curva no lineal de los datos corregidos a un modelo con un juego de sitios utilizando el software Origin7.0 (OriginLab).

25 La afinidad de los polipéptidos de la invención para el dominio PDZ de la proteína PTPN4 humana es bajo, es decir, la constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo formado por el polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína PTPN4 humana es elevado, en particular es superior a 500  $\mu\text{M}$  (por ejemplo según medición mediante CTI, en particular bajo las mismas condiciones y a las mismas concentraciones que para MAST2-PDZ, anteriormente). Este elevado valor de  $K_D$  (para el dominio PDZ de la proteína PTPN4 humana) se ha demostrado que se alcanza con los polipéptidos de la invención en los que los últimos cuatro residuos son Q, T, R y L.

30 De esta manera, los polipéptidos con una afinidad elevada para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana y/o diseñados de manera que la constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo que forma con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana se encuentra dentro de los intervalos anteriormente indicados, se describen en la presente memoria mediante los elementos estructurales siguientes.

35 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención se refiere a un polipéptido, de como máximo 350 residuos aminoácidos, que comprende: (1) un péptido de señal, (2) un dominio para anclar dicho polipéptido en el retículo endoplasmático y/o membrana de Golgi (también denominado dominio de anclaje), y (3) un dominio que se encuentra expuesto en el citoplasma al anclar el polipéptido en la membrana (también denominado dominio citoplasmático). Estos dominios se organizan estructuralmente de manera que el péptido de señal es N-terminal respecto al dominio de anclaje, el cual es N-terminal respecto al dominio citoplasmático. De esta manera, el polipéptido de la invención comprende, de extremo N-terminal a C-terminal, (1) un péptido de señal, (2) un dominio de anclaje, y (3) un dominio citoplasmático.

45 El dominio citoplasmático del polipéptido de la invención termina en un dominio de unión a MAST-2, el tamaño del cual es de 11 a 13 residuos aminoácidos. La expresión "termina en" se refiere a que los 11 a 13 residuos sucesivos del dominio de unión a MAST-2 son los últimos residuos C-terminales del dominio citoplasmático y, en una realización particular, los últimos residuos C-terminales de los polipéptidos de la invención.

50 El dominio de unión a MAST-2 del polipéptido de la invención consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 a 13 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los cuatro últimos residuos de la cual son Q, T, R y L (estos 4 últimos residuos aminoácidos representan el denominado PDZ-BS). El dominio de unión a MAST-2 se define según uno de los grupos siguientes, conociendo que, sea cual sea el grupo, los dos primeros residuos aminoácidos del dominio de unión a MAST-2 son S y W y los últimos cuatro residuos aminoácidos del dominio de unión a MAST-2 son Q, T, R y L.

60 (A) En un primer grupo, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, consistente en  $\text{SWX}_1\text{X}_2\text{X}_3\text{X}_4\text{X}_5\text{QTRL}$ , en la que cada uno de  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $\text{X}_4$  y  $\text{X}_5$  es cualquier residuo aminoácido (SEC ID n° 19).

En una realización particular,  $\text{X}_1$  es E o A, más preferentemente E, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S, W y E, y

## ES 2 651 922 T3

los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 20) o SWAX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 21), en el que cada uno de X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

5 En otra realización, X<sub>2</sub> es S, E o V, más preferentemente V, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>VX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 22), SWX<sub>1</sub>EX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 23) o SWX<sub>1</sub>SX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 24), en el que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

10 En una realización particular, X<sub>3</sub> es H, A o Y, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>HX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 25), SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>AX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 26) o SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>YX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 27), en el que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

15 En una realización particular, X<sub>4</sub> es G o T, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 28) o SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>TX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 29), en el que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

20 En una realización particular, X<sub>5</sub> es G o T, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GQTRL (SEC ID nº 30) o SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>QQTRL (SEC ID nº 31), en el que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es cualquier residuo aminoácido.

25 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E y X<sub>2</sub> es S, E o V, más preferentemente V, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros tres residuos de la cual son S, W y E, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 32), SWESX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 33) o SWEEX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 34), en el que cada uno de X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

30 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E y X<sub>3</sub> es H, A o Y, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros tres residuos de la cual son S, W y E, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVX<sub>2</sub>HX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 35), SWESX<sub>2</sub>AX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 36) o SWEX<sub>2</sub>YX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 37), en el que cada uno de X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

35 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E y X<sub>4</sub> es G o T, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es 11 residuos, los primeros tres residuos de la cual son S, W y E, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 38) o SWEX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>TX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 39), en el que cada uno de X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

40 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E y X<sub>5</sub> es G o Q, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es 11 residuos, los primeros tres residuos de la cual son S, W y E, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GQTRL (SEC ID nº 40) y SWEX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>QQTRL (SEC ID nº 41), en el que cada uno de X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es cualquier residuo aminoácido.

45 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es V y X<sub>3</sub> es H, A o Y, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros cuatro residuos de la cual son S, W, E y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVHX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 42), SWEVAX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 43) o SWEVYX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 44), en el que cada uno de X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

50 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es V y X<sub>4</sub> es G o T, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros cuatro residuos de la cual son S, W, E y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVX<sub>3</sub>GX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 45) o SWEVX<sub>3</sub>TX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 46), en el que cada uno de X<sub>3</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

55 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es V y X<sub>5</sub> es G o Q, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros cuatro residuos de la cual son S, W, E y V, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>QTRL (SEC ID nº 47) o SWEVX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>QQTRL (SEC ID nº 48), en el que cada uno de X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es cualquier residuo aminoácido.

60 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es V, X<sub>3</sub> es H, A o Y y X<sub>4</sub> es G o T, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros cuatro residuos de la cual

65

son S, W, E y V y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVHG<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 49), SWEVHTX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 50), SWEVAGX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 51), SWEVATX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 52), SWEVYGX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 53) o SWEVYTX<sub>5</sub>QTRL (SEC ID nº 54), en el que X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido.

5 En una realización particular, X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es V, X<sub>3</sub> es H, A o Y y X<sub>5</sub> es G o Q, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros cuatro residuos de la cual son S, W, E y V y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVHX<sub>4</sub>GQTRL (SEC ID nº 55), SWEVHX<sub>4</sub>QQTRL (SEC ID nº 56), SWEVAX<sub>4</sub>GQTRL (SEC ID nº 57), SWEVAX<sub>4</sub>QQTRL (SEC ID nº 58), SWEVYX<sub>4</sub>GQTRL (SEC ID nº 59) o SWEVYX<sub>4</sub>QQTRL (SEC ID nº 60), en el que X<sub>4</sub> es cualquier residuo aminoácido.

10 En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL, en el que X<sub>1</sub> es E o A, X<sub>2</sub> es S, E o V, X<sub>3</sub> es H, A o Y, X<sub>4</sub> es G o T y X<sub>5</sub> es G o Q (SEC ID nº 61). En dicha realización, el dominio de unión a MAST-2 consiste en S-W-E/A-S/E/V-H/A/Y-G/T-G/Q-Q-T-R-L.

15 En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL, en el que X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es S, E o V, X<sub>3</sub> es H, A o Y, X<sub>4</sub> es G o T y X<sub>5</sub> es G o Q (SEC ID nº 62). En dicha realización, el dominio de unión a MAST-2 consiste en S-W-E-S/E/V-H/A/Y-G/T-G/Q-Q-T-R-L.

20 En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL, en el que X<sub>1</sub> es E, X<sub>2</sub> es V, X<sub>3</sub> es H, A o Y, X<sub>4</sub> es G o T y X<sub>5</sub> es G o Q (SEC ID nº 63). En dicha realización, el dominio de unión a MAST-2 consiste en S-W-E-V-H/A/Y-G/T-G/Q-Q-T-R-L. En una realización más particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros cuatro residuos de la cual son S, W, E y V y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWEVHGGQTRL (SEC ID nº 64), SWEVHGQQTRL (SEC ID nº 65), SWEVHTGQTRL (SEC ID nº 66), SWEVHTQQTRL (SEC ID nº 67), SWEVAGGQTRL (SEC ID nº 68), SWEVAGQQTRL (SEC ID nº 69), SWEVATGQTRL (SEC ID nº 70), SWEVATQQTRL (SEC ID nº 71), SWEVYGGQTRL (SEC ID nº 72), SWEVYGGQTRL (SEC ID nº 73), SWEVYTGQTRL (SEC ID nº 74) o SWEVYTGQTRL (SEC ID nº 75).

25 Los polipéptidos que satisfacen una de las definiciones indicadas en dicho grupo resultan preferentes, en particular en el caso de que la constante de disociación del complejo formado por el polipéptido de dicho grupo con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana sea inferior a 0,3 µM, preferentemente inferior a 0,25 µM, preferentemente inferior a 0,2 µM, preferentemente inferior a 0,15 µM, más preferentemente inferior a 0,1 µM, medido según el método definido anteriormente. En una realización más preferente, los polipéptidos que satisfacen una de las definiciones indicadas en dicho grupo presentan una constante de disociación del complejo formado por el polipéptido de la invención con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana que es inferior a 0,09 µM, inferior a 0,08 µM, inferior a 0,07 µM, inferior a 0,06 µM o inferior a 0,05 µM, medido según el método definido anteriormente.

30 (B) En un segundo grupo, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionando dicho dominio de entre el grupo que consiste en: SWX<sub>1</sub>KSGGQTRL (SEC ID nº 76), SWX<sub>1</sub>SSGGQTRL (SEC ID nº 77), SWX<sub>1</sub>SHGGQTRL (SEC ID nº 78), SWX<sub>1</sub>SHKGQTRL (SEC ID nº 79), SWX<sub>1</sub>SHKSQTRL (SEC ID nº 80), SWX<sub>1</sub>HSGGQTRL (SEC ID nº 86), SWX<sub>1</sub>HKGGQTRL (SEC ID nº 87), SWX<sub>1</sub>HKSGQTRL (SEC ID nº 88), SWX<sub>1</sub>SKGGQTRL (SEC ID nº 89), SWX<sub>1</sub>SKSGQTRL (SEC ID nº 90), SWX<sub>1</sub>SHSGQTRL (SEC ID nº 91), SWX<sub>1</sub>SHKGQTRL (SEC ID nº 92) y SWX<sub>1</sub>SKGGQTRL (SEC ID nº 93), en el que X<sub>1</sub> es cualquier aminoácido, preferentemente E o A, más preferentemente E. De esta manera, en una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros tres residuos de la cual son S, W y E, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionando dicho dominio de entre el grupo que consiste en: SWEKSGGQTRL (SEC ID nº 81), SWESSGGQTRL (SEC ID nº 82), SWESHGGQTRL (SEC ID nº 83), SWESHKGQTRL (SEC ID nº 84), SWESHKSQTRL (SEC ID nº 85), SWEHSGGQTRL (SEC ID nº 94), SWEHKGQTRL (SEC ID nº 95), SWEHKSQTRL (SEC ID nº 96), SWESKGGQTRL (SEC ID nº 97), SWESKSGQTRL (SEC ID nº 98), SWESHSGQTRL (SEC ID nº 99), SWESHKGQTRL (SEC ID nº 100) y SWESKGGQTRL (SEC ID nº 101). En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 del dominio citoplasmático es SWESHGGQTRL (SEC ID nº 83).

60 El dominio de unión a MAST-2 de dicho segundo grupo puede obtenerse mediante delección de dos residuos aminoácidos, consecutivos o no, de la secuencia SWESHKSGGQTRL (SEC ID nº 1).

(C) En un tercer grupo, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $X_2X_3X_4X_5X_6$ QTRL, en la que  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5$  y  $X_6$  es cualquier residuo aminoácido (SEC ID n° 112).

5 En una realización particular,  $X_1$  es E, A, V o S, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $SWEX_2X_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 113),  $SWAX_2X_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 114),  $SWVX_2X_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 115) o  $SWSX_2X_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 116), en el que cada uno de  $X_2, X_3, X_4, X_5$  y  $X_6$  es cualquier residuo aminoácido.

10 En una realización particular,  $X_2$  es S, V, H, A o Y, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $SWX_1SX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 117),  $SWX_1VX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID NO:118),  $SWX_1HX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 119),  $SWX_1AX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 120) o  $SWX_1YX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 121), en el que cada uno de  $X_1, X_3, X_4, X_5$  y  $X_6$  es cualquier aminoácido.

15 En una realización particular,  $X_3$  es H, A, Y, K o Q, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $SWX_1X_2HX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 122),  $SWX_1X_2AX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID NO:123),  $SWX_1X_2YX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 124),  $SWX_1X_2KX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 125) o  $SWX_1X_2QX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 126), en el que cada uno de  $X_1, X_2, X_4, X_5$  y  $X_6$  es cualquier aminoácido.

20 En una realización particular,  $X_4$  es K, A, Q, S o H, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $SWX_1X_2X_3KX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 127),  $SWX_1X_2X_3AX_5X_6$ QTRL (SEC ID NO:128),  $SWX_1X_2X_3QX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 129),  $SWX_1X_2X_3SX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 130) o  $SWX_1X_2X_3HX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 131), en el que cada uno de  $X_1, X_2, X_3, X_5$  y  $X_6$  es cualquier aminoácido.

25 En una realización particular,  $X_5$  es S, H, G o T, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $SWX_1X_2X_3X_4SX_6$ QTRL (SEC ID n° 132),  $SWX_1X_2X_3X_4HX_6$ QTRL (SEC ID n° 133),  $SWX_1X_2X_3X_4GX_6$ QTRL (SEC ID n° 134) o  $SWX_1X_2X_3X_4TX_6$ QTRL (SEC ID n° 135), en el que cada uno de  $X_1, X_2, X_3, X_4$  y  $X_6$  es cualquier residuo aminoácido.

30 En una realización particular,  $X_6$  es G, T o Q, de manera que el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en  $SWX_1X_2X_3X_4X_5$ QTRL (SEC ID n° 136),  $SWX_1X_2X_3X_4X_5$ TQTRL (SEC ID n° 137) o  $SWX_1X_2X_3X_4X_5$ QQTRL (SEC ID n° 138), en el que cada uno de  $X_1, X_2, X_3, X_4$  y  $X_5$  es cualquier residuo aminoácido.

35 En una realización particular, en referencia a los polipéptidos de SEC ID n° 112 y SEC ID n° 122 a SEC ID n° 138 tal como se han definido anteriormente,  $X_1$  es E y/o  $X_2$  es V, tal como se da a conocer en la Tabla 1, continuación:

Tabla 1

	en el que $X_1$ es E	en el que $X_2$ es V	en el que $X_1$ es E y $X_2$ es V
SEC ID n° 112	$SWEX_2X_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 113)	$SWX_1VX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 118)	$SWEVX_3X_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 190)
SEC ID n° 122	$SWEX_2HX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 139)	$SWX_1VHX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 140)	$SWEVHX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 141)
SEC ID n° 123	$SWEX_2AX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 142)	$SWX_1VAX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 143)	$SWEVAX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 144)
SEC ID n° 124	$SWEX_2YX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 145)	$SWX_1VYX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 146)	$SWEVYX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 147)
SEC ID n° 125	$SWEX_2KX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 148)	$SWX_1VKX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 149)	$SWEVKX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 150)
SEC ID n° 126	$SWEX_2QX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 151)	$SWX_1VQX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 152)	$SWEVQX_4X_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 153)
SEC ID n° 127	$SWEX_2X_3KX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 154)	$SWX_1VX_3KX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 155)	$SWEVX_3KX_5X_6$ QTRL (SEC ID n° 156)
SEC ID n° 128	$SWEX_2X_3AX_5X_6$ QTRL	$SWX_1VX_3AX_5X_6$ QTRL (SEC	$SWEVX_3AX_5X_6$ QTRL (SEC

	(SEC ID nº 157)	ID nº 158)	ID nº 159)
SEC ID nº 129	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> QX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 160)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> QX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 161)	SWEVX <sub>3</sub> QX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 162)
SEC ID nº 130	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> SX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 163)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> SX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 164)	SWEVX <sub>3</sub> SX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 165)
SEC ID nº 131	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> HX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 166)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> HX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 167)	SWEVX <sub>3</sub> HX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 168)
SEC ID nº 132	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> SX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 169)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> SX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 170)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> SX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 171)
SEC ID nº 133	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> HX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 172)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> HX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 173)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> HX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 174)
SEC ID nº 134	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 175)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 176)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 177)
SEC ID nº 135	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> TX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 178)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> TX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 179)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> TX <sub>6</sub> QTRL (SEC ID nº 180)
SEC ID nº 136	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GQTRL (SEC ID nº 181)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GQTRL (SEC ID nº 182)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GQTRL (SEC ID nº 183X)
SEC ID nº 137	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> TQTRL (SEC ID nº 184)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> TQTRL (SEC ID nº 185)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> TQTRL (SEC ID nº 186)
SEC ID nº 138	SWEX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> QQTRL (SEC ID nº 187)	SWX <sub>1</sub> VX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> QQTRL (SEC ID nº 188)	SWEVX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> QQTRL (SEC ID nº 189)
en los que cada uno de X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub> y X <sub>6</sub> , en caso aplicable, es cualquier residuo aminoácido.			

En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consta de 12 residuos, sus primeros dos residuos son S y W y sus últimos cuatro residuos son Q, T, R y L, que consisten en la secuencia SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>QTRL, en la que X<sub>1</sub> es E, A, V o S, X<sub>2</sub> es S, V, H, A o Y, X<sub>3</sub> es H, A, Y, K o Q, X<sub>4</sub> es K, A, Q, S o H, X<sub>5</sub> es S, H, G o T y X<sub>6</sub> es G, T o Q (SEC ID nº 191). En dicha realización, el dominio de unión a MAST-2 consta de la secuencia S-W-E/A/V/S-S/V/H/A/Y-H/A/Y/K/Q-K/A/Q/S/H-S/H/G/T-G/T/Q-QTRL.

(D) En un cuarto grupo, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionando dicho dominio de entre el grupo que consiste en: SWX<sub>1</sub>HKSGGQTRL (SEC ID nº 102), SWX<sub>1</sub>SKSGGQTRL (SEC ID nº 103), SWX<sub>1</sub>SHSGGQTRL (SEC ID nº 104), SWX<sub>1</sub>SHKGGQTRL (SEC ID nº 105) y SWX<sub>1</sub>SHKSGQTRL (SEC ID nº 106), en el que X<sub>1</sub> es cualquier aminoácido, preferentemente E o A, más preferentemente E. De esta manera, en una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en la secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros tres residuos de la cual son S, W y E y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionando dicho dominio de entre el grupo que consiste en: SWEHKSGGQTRL (SEC ID nº 107), SWESKSGGQTRL (SEC ID nº 108), SWESHSGGQTRL (SEC ID nº 109), SWESHKGGQTRL (SEC ID nº 110) y SWESHKSGQTRL (SEC ID nº 111).

El dominio de unión a MAST-2 de dicho cuarto grupo puede obtenerse mediante delección de un residuo aminoácido de la secuencia SWESHKSGGQTRL (SEC ID nº 1).

(E) En un quinto grupo, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 13 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W, y los últimos cuatro residuos de la cual son Q, T, R y L, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, en la que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub>, es cualquier residuo aminoácido (SEC ID nº 192), en la que dicho dominio de unión a MAST-2 no consiste en SWESHKSGGQTRL. En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2, el tamaño del cual es de 13 residuos no es SWESHKSGGQTRL (SEC ID nº 1) ni SWESYKSGGQTRL (SEC ID nº 16).

En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos difiere de SWESHKSGGQTRL (SEC ID nº 1) en como mínimo 1 sustitución de residuo aminoácido, en como mínimo 2 sustituciones o en como mínimo 3 sustituciones, con la condición de que los primeros dos residuos sean S y W y los cuatro últimos residuos son Q, T, R y L; en una realización más particular, el dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos que difiere de SWESHKSGGQTRL en como mínimo 1 sustitución no es SWESYKSGGQTRL (SEC ID nº 16).

En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en 13 residuos y difiere de SWESHKSGGQTRL en 1 sustitución en un residuo situado entre SW y QTRL; en una realización particular, no es la sustitución del residuo de histidina (H) por un residuo de tirosina (Y).

5 En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>1</sub> es E o A, y cada uno de X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> es cualquier residuo aminoácido (SEC ID n° 193).

10 En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>2</sub> se selecciona de entre residuos neutros polares, residuos cargados negativamente o residuos hidrofóbicos (SEC ID n° 194) y preferentemente es S, V o E (SEC ID n° 195), en el que X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> es cualquier residuo aminoácido.

15 En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>3</sub> se selecciona de entre residuos cargados positivamente, residuos no polares de volumen pequeño y residuos aromáticos polares (SEC ID n° 196) y preferentemente es H, A o Y (SEC ID n° 197), en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> es cualquier residuo aminoácido.

En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>4</sub> se selecciona de entre residuos no polares de volumen pequeño y residuos cargados positivamente (SEC ID n° 198) y preferentemente es K, A o Q (SEC ID n° 199), en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> es cualquier residuo aminoácido.

20 En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>5</sub> se selecciona de entre residuos neutros polares y residuos cargados positivamente (SEC ID n° 200) y preferentemente es S o H (SEC ID n° 201), en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> es cualquier residuo aminoácido.

25 En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>6</sub> se selecciona de entre residuos no polares de volumen pequeño, preferentemente residuos neutros preferentemente flexibles y polares (SEC ID n° 202) y preferentemente es G o T (SEC ID n° 203), en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>7</sub> es cualquier residuo aminoácido.

30 En una realización particular de SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, X<sub>7</sub> se selecciona de entre residuos no polares de volumen pequeño, preferentemente residuos neutros polares y flexibles (SEC ID n° 204) y preferentemente es G o Q (SEC ID n° 205), en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> es cualquier residuo aminoácido.

35 Los residuos aminoácidos correspondientes a los residuos neutros polares, residuos cargados positivamente, residuos cargados negativamente, residuos hidrofóbicos, residuos no polares de volumen pequeño y residuos aromáticos polares son los indicados en la literatura convencional y que se confirman en las listas, posteriormente.

40 En una realización más particular, dicho dominio de unión a MAST2 consiste en la secuencia SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, en la que X<sub>1</sub> es E o A y/o X<sub>2</sub> es S, V o E y/o X<sub>3</sub> es H, A o Y y/o X<sub>4</sub> es K, A o Q y/o X<sub>5</sub> es S o H y/o X<sub>6</sub> es G o T y/o X<sub>7</sub> es G o Q, en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> no son, conjuntamente, E, S, H, K, S, G y G. En una realización particular, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> no son conjuntamente E, S, H, K, S, G y G, respectivamente, ni son conjuntamente, E, S, Y, K, S, G y G, respectivamente.

45 De esta manera, en una realización preferente, la secuencia del dominio de unión a MAST-2 es S-W-E/A-S/V/E-H/A/Y-K/A/Q-S/H-G/T-G/Q-QTRL tal como se define en la SEC ID n° 206, con la condición de que el dominio de unión a MAST-2 no sea SWESHKSGGQTRL (SEC ID n° 1); en una realización más particular, el dominio de unión a MAST-2 de la secuencia S-W-E/A-S/V/E-H/A/Y-K/A/Q-S/H-G/T-G/Q-QTRL no es SWESHKSGGQTRL (SEC ID n° 1) ni SWESYKSGGQTRL (SEC ID n° 16). En otra realización preferente, la secuencia del dominio de unión a MAST-2 es S-W-E/A-V/E-H/A-A/Q-S/H-G/T-G/Q-QTRL tal como se define en la SEC ID n° 207. Los dominios de unión a MAST-2 preferentes constan de la secuencia SWAEAQHTQQTRL (SEC ID n° 208) o SWEVHASGGQTRL (SEC ID n° 209).

50 En una realización particular, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 o 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los cuatro últimos residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionados de entre los grupos (A), (B), (C) y (D), tal como se ha detallado anteriormente.

55 En otra realización, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los cuatro últimos residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionados de entre los grupos (A) y (B), tal como se ha detallado anteriormente.

60 En otra realización, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los cuatro últimos residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionados de entre los grupos (C) y (D), tal como se ha detallado anteriormente.

65 En otra realización, el dominio de unión a MAST-2 consiste en una secuencia, el tamaño de la cual es de 13 residuos, los primeros dos residuos de la cual son S y W y los cuatro últimos residuos de la cual son Q, T, R y L, seleccionados de entre el grupo (E), tal como se ha detallado anteriormente.

En una realización particular, la secuencia del dominio citoplasmático situado antes del dominio de unión a MAST-2 del polipéptido de la invención es:

5 - un polipéptido que contiene 20 a 40 residuos aminoácidos, de manera que el tamaño del dominio citoplasmático entero (secuencia del dominio citoplasmático situada antes del dominio de unión a MAST-2 y el dominio de unión a MAST-2) es de 31 a 53 residuos, preferentemente de 31 a 52 o de 31 a 51 residuos. En una realización particular, la secuencia del dominio citoplasmático situada antes del dominio de unión a MAST-2 consta de 25 a 45 residuos. En otra realización, la secuencia del dominio citoplasmático situada antes del dominio de unión a MAST-2 presenta 31 residuos, de manera que el dominio citoplasmático entero es de 42 a 44 residuos, preferentemente 42 residuos, 43 residuos o 44 residuos. Puede seleccionarse cualquier dominio citoplasmático con la condición de que éste permita la unión del dominio de unión a MAST-2 al dominio PDZ de la proteína MAST-2 humana. Pueden encontrarse ejemplos particulares de dominios citoplasmáticos de la proteína G en Schnell M.J. et al., 1998 y Owens R.J. et al., 1993. La unión del dominio de unión a MAST-2 al dominio PDZ de la proteína MAST-2 humana y, de esta manera, la afinidad del polipéptido de la invención para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana, puede someterse a ensayo mediante el método detallado anteriormente para el cálculo de  $K_D$ , o

20 - la secuencia del dominio citoplasmático situada antes del dominio de unión a MAST-2 es un fragmento del dominio citoplasmático de una proteína G del virus de la rabia, en particular un fragmento del dominio citoplasmático de una proteína G de una cepa atenuada del virus de la rabia o un fragmento del dominio citoplasmático de una proteína G de una cepa virulenta del virus de la rabia; en una realización particular, la secuencia del dominio citoplasmático situada antes del dominio de unión a MAST-2 consiste en la secuencia siguiente: RRVNRSEPTQHNLRGTTGREVSVTPQSGKIIS (SEC ID nº 2) o una variante que presenta por lo menos 80%, por lo menos 85% o por lo menos 90% de identidad respecto a la SEC ID nº 2, conservando dicha variante la capacidad de unir el dominio de unión a MAST-2 del polipéptido de la invención al dominio PDZ de la proteína PDZ humana. El porcentaje de identidad se calcula en la secuencia más corta de las dos, es decir, en la más corta de entre la SEC ID nº 2 y la de dicha variante. Una variante con por lo menos 80%, por lo menos 85% o por lo menos 90% de identidad respecto a la SEC ID nº 2, se define como una variante por una o más adiciones y/o una o más deleciones y/o una o más sustituciones. Un ejemplo de una variante de la SEC ID nº 2 es un polipéptido que consiste en la secuencia RRVNRSEPTQLNLRGTGREVSVTPQSGKIIS (SEC ID nº 5). En una realización particular, la variante presenta una identidad de por lo menos 90% respecto a la SEC ID nº 2 y se obtiene mediante 1, 2 o 3 sustituciones en la SEC ID nº 2, preferentemente mediante una o más sustituciones conservadoras tal como se definen en la literatura, o según la lista siguiente:

35 - el grupo de los residuos aminoácidos no polares (es decir, hidrofóbicos): un primer subgrupo que incluye la alanina (A), la glicina (G) y la prolina (P) y un segundo subgrupo que incluye la leucina (L), la isoleucina (I) y la valina (V);  
 - el grupo de los residuos aminoácidos polares neutros (sin carga): un primer subgrupo que incluye la serina (S), la treonina (T), la cisteína (C) y la metionina (M) y un segundo subgrupo que incluye la asparagina (N) y la glutamina (Q);  
 40 - el grupo de residuos de carga positiva (es decir, básicos), incluyendo la arginina (R), la lisina (K) y la histidina (H);  
 - el grupo de los residuos de carga negativa (es decir, ácidos), incluyendo el ácido aspártico (D) y el ácido glutámico (E), y  
 45 - el grupo de los residuos aromáticos, incluyendo la fenilalanina (F), el triptófano (W) y la tirosina (Y).

En una realización particular, y con independencia de la secuencia del dominio citoplasmático situada antes del dominio de unión a MAST-2 y la secuencia del dominio de unión a MAST-2, el dominio de anclaje del polipéptido de la invención es:

50 - un péptido de tamaño 18 a 26 aminoácidos, que ancla (o que se ha demostrado que ancla) un polipéptido en la membrana del retículo endoplasmático y/o la membrana del aparato de Golgi en las células (en particular células neuronales, más particularmente células neuronales humanas) (figura 1). Pueden encontrarse ejemplos particulares de dominios de anclaje en Schroth-Diez B. et al., 2000. En una realización particular, el tamaño del dominio de anclaje es de 20 a 24 residuos aminoácidos. En una realización particular, el tamaño del dominio de anclaje es de 22 residuos aminoácidos. Puede seleccionarse cualquier dominio de anclaje con la condición de que ancle el polipéptido de la invención en la membrana del retículo endoplasmático y/o en la membrana del aparato de Golgi en las células (en particular en las células neuronales, más particularmente en células neuronales humanas). En una realización particular, el dominio de anclaje es un dominio transmembranal, es decir, cualquier dominio capaz de interactuar con la bicapa lipídica, y en particular capaz de anclar el polipéptido que lo comprende, en la bicapa lipídica, especialmente en la membrana celular. Un dominio transmembranal es un dominio rico en residuos hidrofóbicos (A, G, P, L, I y/o V) y estable en una membrana, y se organiza en una o más hélices alfa hidrofóbicas. En una realización particular, el dominio transmembranal utilizado en el polipéptido que se describe en la presente memoria es el dominio transmembranal (en forma de fragmento) de una proteína transmembranal conocida. Pueden encontrarse ejemplos particulares de dominios transmembranales en

Schroth-Diez B. et al., 2000. El anclaje correcto del polipéptido de la invención puede determinarse comprobando la afinidad del polipéptido de la invención para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana, mediante la implementación del método detallado anteriormente para el cálculo de la  $K_D$ , o

5 - el dominio transmembranal de la proteína G del virus de la rabia, en particular el dominio transmembranal de la proteína G de una cepa atenuada de virus de la rabia o el dominio transmembranal del dominio citoplasmático de la proteína G de una cepa virulenta de virus de la rabia; en una realización preferente, el dominio transmembranal comprende o consiste en la secuencia YVLLSAGALTALMLIIFLMTCC (SEC ID nº 4) o una variante que presenta por lo menos 81%, por lo menos 86%, por lo menos 90% o por lo menos 95% de identidad respecto a dicha SEC ID nº 4, conservando dicha variante la capacidad de anclar el polipéptido en la membrana del retículo endoplasmático y/o la membrana del aparato de Golgi en las células; el porcentaje de identidad se calcula a lo largo de la más corta de las dos secuencias, es decir, la más corta de entre la SEC ID nº 4 y dicha variante de dominio transmembranal. Una variante con por lo menos 81%, por lo menos 86%, por lo menos 90% o por lo menos 95% de identidad respecto a la SEC ID nº 4, se define como una variante por una o más adiciones y/o una o más deleciones y/o una o más sustituciones. En una realización particular, una variante que presenta una identidad de por lo menos 90% o por lo menos 95% respecto a la SEC ID nº 4 se obtiene mediante 1 o 2 sustituciones en la SEC ID nº 4, preferentemente mediante una o más sustituciones conservadoras tal como se definen en la literatura, o según la lista anterior.

20 Con independencia de la secuencia del dominio de anclaje (preferentemente el dominio transmembranal) tal como se define en la presente memoria:

- el extremo N-terminal de dicho dominio de anclaje se une, directa o indirectamente, al extremo C-terminal del péptido de señal tal como se define en la presente memoria, y  
 25 - el extremo C-terminal de dicho dominio de anclaje se une, directa o indirectamente, preferentemente de manera directa, al primer residuo aminoácido N-terminal del dominio citoplasmático tal como se define en la presente memoria.

30 En una realización particular, y con independencia de la secuencia del dominio citoplasmático anterior al dominio de unión a MAST-2, la secuencia del dominio de unión a MAST-2 y la secuencia del dominio de anclaje, el péptido de señal (que puede ser opcional) del polipéptido de la invención es:

- un péptido, de tamaño entre 3 y 60 residuos, con diana (o que se ha demostrado que presenta como diana) un polipéptido en el retículo endoplasmático y opcionalmente a través de la ruta secretoria (figura 1); en una realización particular, el tamaño del péptido de señal es de 10 a 40, preferentemente de 15 a 30, más preferentemente de 15 a 25 residuos aminoácidos. En una realización particular, el tamaño del péptido de señal es de 19 residuos aminoácidos. Puede seleccionarse cualquier péptido de señal con la condición de que presente como diana el polipéptido de la invención en el retículo endoplasmático y opcionalmente a través de la ruta secretoria. En una realización particular, el péptido de señal utilizado en el polipéptido indicado en la presente memoria es el péptido de señal de una proteína conocida, tal como las proteínas CD4 y CD8, la hemaglutinina (HA) o un receptor de citoquina (por ejemplo, IL1R1, EGFR1, HER2, HER3 o HER4). La diana correcta del polipéptido de la invención puede determinarse comprobando la afinidad del polipéptido de la invención para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana, mediante la implementación del método detallado anteriormente para el cálculo de la  $K_D$ , o

45 - el péptido de señal de una proteína G del virus de la rabia, en particular el péptido de señal de la proteína G de una cepa atenuada de virus de la rabia o el péptido de señal del dominio citoplasmático de una proteína G de una cepa virulenta de virus de la rabia; en una realización preferente, el péptido de señal de una proteína G de virus de la rabia corresponde a los 19 primeros residuos aminoácidos de la proteína G. En una realización particular, dicho péptido de señal comprende o consiste en la secuencia MVPQALLFVPLLVFPLCFG (SEC ID nº 3) o una variante que presenta por lo menos 68%, por lo menos 73%, por lo menos 89% o por lo menos 94% de identidad respecto a dicha SEC ID nº 3, conservando dicha variante la capacidad de reconocer como diana el polipéptido en el retículo endoplasmático y opcionalmente a través de la ruta secretoria; el porcentaje de identidad se calcula a lo largo de la más corta de las dos secuencias, es decir, a lo largo de la más corta de entre la SEC ID nº 3 y dicha variante de péptido de señal. Una variante con por lo menos 68%, por lo menos 73%, por lo menos 89% o por lo menos 94% de identidad respecto a la SEC ID nº 3, se define como una variante por una o más adiciones y/o una o más deleciones y/o una o más sustituciones. En una realización particular, una variante que presenta una identidad de por lo menos 89% o por lo menos 94% respecto a la SEC ID nº 3 se obtiene mediante 1 o 2 sustituciones en la SEC ID nº 3, preferentemente mediante una o más sustituciones conservadoras tal como se definen en la literatura, o según la lista anterior.

60 Con independencia de la secuencia del péptido de señal tal como se define en la presente memoria, dicho péptido de señal, en caso de hallarse presente, es el elemento más N-terminal del polipéptido de la invención.

La expresión "enlace directo" se refiere a que el último residuo C-terminal de un dominio se une mediante un enlace peptídico al primer residuo N-terminal del dominio siguiente.

5 En contraste, la expresión "enlace indirecto" se refiere a que el último residuo C-terminal de un dominio se une mediante un enlace peptídico al primer residuo N-terminal de un conector peptídico, el último residuo C-terminal del cual se une al primer residuo N-terminal del dominio siguiente. En una realización particular, y con independencia de la secuencia del dominio citoplasmático situado antes del dominio de unión a MAST-2, la secuencia del dominio de unión a MAST-2, la secuencia del péptido de señal y la secuencia del dominio de anclaje, el polipéptido de la invención comprende opcionalmente, entre el péptido de señal y el dominio de anclaje, ambos definidos en la  
10 presente memoria, un conector peptídico que consiste en uno a cuatro aminoácidos, preferentemente uno a cuatro aminoácidos del extremo C-terminal del ectodominio de la proteína G del virus de la rabia, preferentemente los dos últimos residuos C-terminal del ectodominio de la proteína G del virus de la rabia, por ejemplo los residuos aminoácidos GK.

15 De esta manera, un polipéptido particular de la invención comprende o consiste en, de extremo N-terminal a extremo C-terminal:

(1) un péptido de señal tal como se define en la SEC ID nº 3 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 68% respecto a dicha SEC ID nº 3, conservando dicha variante la capacidad de reconocer como diana el polipéptido en el retículo endoplasmático y opcionalmente a través de la ruta secretoria,  
20 (2) opcionalmente, los dos últimos residuos C-terminales del ectodominio de la proteína G del virus de la rabia, preferentemente los residuos aminoácidos GK,  
(3) un dominio de anclaje tal como se define en la SEC ID nº 4 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 81% respecto a dicha SEC ID nº 4, conservando dicha variante la capacidad de anclar el polipéptido en la membrana del retículo endoplasmático y/o la membrana del aparato de Golgi en las células, y  
25 (4) un dominio citoplasmático que comprende o que consiste en (a) un péptido tal como se define en la SEC ID nº 2 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 80% respecto a la SEC ID nº 2 y (b) un dominio de unión a MAST-2 tal como se define en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº 68, nº 71, nº 74 y nº 208  
30 a nº 209. En una realización particular, el péptido tal como se define en la SEC ID nº 2 o la variante que presenta una identidad de por lo menos 90% respecto a la SEC ID nº 2 se encuentra situada antes (es decir, N-terminalmente respecto a), preferentemente unida directamente, del dominio de unión a MAST-2.

35 El tamaño del polipéptido de la invención es como máximo de 350, como máximo de 250, como máximo de 200 o como máximo de 150 residuos aminoácidos. En una realización preferente, el tamaño del polipéptido de la invención es de como máximo 100 residuos aminoácidos y preferentemente es de 85 a 87 residuos aminoácidos y más preferentemente es de 85, 86 o 87 residuos aminoácidos.

40 En una realización particular de la invención, el polipéptido de la invención está privado del ectodominio de la proteína G del virus de la rabia, preferentemente con la excepción de los últimos dos aminoácidos del extremo C-terminal del ectodominio. Más particularmente, el polipéptido de la invención no es una proteína G de longitud completa de tipo salvaje de una cepa de virus de la rabia, ni de una cepa no apoptótica (cepa neurovirulenta, tal como la cepa CVS-NIV) ni de una cepa apoptótica (cepa atenuada). En otra realización particular, el polipéptido de la invención presenta una identidad inferior a 75%, inferior a 60% o inferior a 50% respecto a la proteína G de longitud completa de tipo salvaje de una cepa del virus de la rabia, a lo largo de la más corta de las dos secuencias (es decir, a lo largo del más corto de entre el polipéptido e la invención y la proteína G de longitud completa de tipo salvaje de una cepa de virus de la rabia).  
45

50 En una realización particular, el polipéptido de la invención consta de la secuencia MVPQALLFVPLLVFPLCF-GGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSEPTQHNLRGTGREVSVTPQSGKIIS (SEC ID nº 17), directamente unida al dominio de unión a MAST-2 tal como se define en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº 68, nº 71, nº 74 y  
55 nº 208 a nº 209. En otra realización, el polipéptido de la invención consiste en la secuencia MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSEPTQLNLRGTGREVSVTPQSGKIIS (SEC ID nº 18), unida directamente a un dominio de unión a MAST-2 tal como se define en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionada de entre el grupo que consiste en SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº  
60 68, nº 71, nº 74 y nº 208 a nº 209.

El polipéptido de la invención no comprende o no consiste en la secuencia tal como se define en la SEC ID nº 9 (Neurovita 1).

Además, el número de acceso NCBI CAI43218 se refiere a la glucoproteína G que consiste en la secuencia siguiente:

5 MVPQALLFVPLLGFSLCFGKFPYITIPDELGPWSPIDIHHLSCPNNLVEDEGCTNLSEFSYMEKLVGYISAIVKNGF  
TCTGVVTEAETYTNFVGYVTTTTFKRKHFRPTPDACRAAYNWKMAGDPRYEESLHNPYPDYHWLRTVVRTTKESLIII  
SPSVTDLDPYDKSLHSRVFPGGKCSGITVSSTYCSSTNHDIYIWPENPRPRTPCDIFTNSRGKRASKGNKTCGFV  
DERGLYKSLKGACRLKLCGVLGLRLMDGTWVAMQTSDETKWCPDQLVNLHDFRSDEIEHLVVEELVKKREECLD  
10 ALESIMTTKSVSFRRLSHLRKLVPGGKAYTIFNKTLMEADAHYKSVRTWNEIIPSKGCKLVGGRCRCHPHVNGVFFNG  
IILGPDGHVLIPEMQSSLLQQHMEMLLKSSVIPLMHPLADPSTVFKEGDEAEDFVEVHLPDVYKQISGVDLGLPNWG  
KYVLMTAGAMIGLVLIFSLMTWCRRANRPESKQRSFGGTGRNVSVTSQSGKVIPSWESYKSGGQTRL (SEC ID  
n° 14).

De esta manera, en una realización particular, el polipéptido de la invención no comprende o consiste en  
15 MVPQALLFVPLLGFSLCFGGKYVLMTAGAMIGLVLIFSLM  
TWCRRANRPESKQRSFGGTGRNVSVTSQSGKVIPSWESYKSGGQTRL (SEC ID n° 15).

En otra realización particular, el dominio de unión a MAST-2 de un polipéptido de la invención no es  
SWESYKSGGQTRL (SEC ID n° 16).

20 Se seleccionan ejemplos particulares de polipéptidos de la invención de entre el grupo que consiste en (el dominio  
de unión a MAST-2 se muestra en **negrita**):

- (1) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVHGGQTRL** (Neurovita 2) (SEC ID n° 210),
- 25 (2) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVHGGQTRL** (Neurovita 3) (SEC ID n° 211),
- (3) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVATQQTRL** (SEC ID n° 212),
- (4) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
30 PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVYTGQTRL** (SEC ID n° 213),
- (5) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVHTGQTRL** (SEC ID n° 214),
- (6) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVHTQQTRL** (SEC ID n° 215),
- 35 (7) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVAGGQTRL** (SEC ID n° 216);;
- (8) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWAEAQHTQQTRL** (SEC ID n° 217) y
- 40 (9) MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSE  
PTQHNLRGTRGREGSVTPQSGKIIS**SWEVHASGGQTRL** (SEC ID n° 218).

El término "polipéptido" tal como se define en la presente memoria comprende polipéptidos que han sido  
45 modificados mediante modificación post-transcripcional y/o mediante química sintética, por ejemplo mediante la  
adición de un grupo químico no proteico y/o mediante la modificación de la estructura terciaria del polipéptido, por  
ejemplo mediante acetilación, acilación, hidroxilación, ciclización, racemización, fosforilación, etc., con la condición  
de que el polipéptido modificado resultante mantenga una elevada afinidad, tal como se ha definido anteriormente,  
para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana.

La invención se refiere además a los dominios de unión a MAST-2 como tales, que consisten en 11 a 13 residuos  
50 aminoácidos tal como se definen en los grupos A a E, anteriormente.

La invención se refiere además a un polipéptido que comprende o que consiste en, de extremo N-terminal a extremo  
C-terminal:

- 55 (1) opcionalmente, un péptido de señal, preferentemente un péptido de señal tal como se define en la SEC ID n°  
3 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 68% respecto a dicha SEC ID n° 3, conservando  
dicha variante la capacidad de reconocer como diana el polipéptido en el retículo endoplasmático y  
opcionalmente a través de la ruta secretoria,
- 60 (2) opcionalmente, los últimos dos residuos C-terminales del ectodominio de la proteína G de virus de la rabia,
- (3) un dominio de anclaje, preferentemente un dominio de anclaje tal como se define en la SEC ID n° 4 o una  
variante que presenta una identidad de por lo menos 81% respecto a dicha SEC ID n° 4 que conserva la  
capacidad de anclar el polipéptido a la membrana del retículo endoplasmático y/o a la membrana del aparato de  
Golgi en las células, y
- 65 (4) un dominio citoplasmático que comprende o que consiste en (a) una parte citoplasmática antes del dominio  
de unión a MAST-1, preferentemente un péptido tal como se define en la SEC ID n° 2 o una variante que

5 presenta una identidad de por lo menos 80% respecto a la SEC ID nº 2 y (b) un dominio de unión a MAST-2 tal como se ha definido anteriormente en los grupos A a E. En una realización particular, dicho dominio de unión a MAST-2 es tal como se define en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº 68, nº 71, nº 74 y nº 208 a nº 209.

10 De esta manera, como realización particular, la invención se refiere a un polipéptido de como máximo 350 aminoácidos que comprende, de extremo N-terminal a extremo C-terminal, un dominio para el anclaje de dicho polipéptido a la membrana del retículo y/o a la membrana del Golgi (es decir, el dominio de anclaje) y un dominio expuesto citoplasmáticamente (es decir, el dominio citoplasmático) al encontrarse el polipéptido anclaje a la membrana, en el que dicho dominio citoplasmático termina con un dominio de unión a MAST-2 tal como se define en los grupos A a E, anteriormente, el tamaño del cual es de 11 a 13 residuos aminoácidos. Dicho polipéptido  
15 corresponde al polipéptido tal como se ha definido anteriormente aunque privado de su péptido de señal, tras el corte de dicho péptido de señal después de que el polipéptido tal como se ha definido anteriormente se haya anclado a la membrana. De esta manera, la invención se refiere además a un polipéptido que comprende o que consiste en, de extremo N-terminal a extremo C-terminal:

20 (1) opcionalmente, los últimos dos residuos C-terminales del ectodominio de la proteína G de virus de la rabia,  
(2) un dominio de anclaje, preferentemente un dominio de anclaje tal como se define en la SEC ID nº 4 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 81% respecto a dicha SEC ID nº 4 que conserva la capacidad de anclar el polipéptido a la membrana del retículo endoplasmático y/o a la membrana del aparato de Golgi en las células, y

25 (3) un dominio citoplasmático que comprende o que consiste en (a) una parte citoplasmática antes del dominio de unión a MAST-1, preferentemente un péptido tal como se define en la SEC ID nº 2 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 80% respecto a la SEC ID nº 2 y (b) un dominio de unión a MAST-2 tal como se ha definido anteriormente en los grupos A a E. En una realización particular, dicho dominio de unión a MAST-2 es tal como se define en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº 68, nº 71, nº 74 y nº 208 a nº 209.  
30

Como realización particular, dicho polipéptido consiste en la secuencia siguiente:

- 35 - residuos 20 a 74 de SEC ID nº 17 o nº 18, unido directamente a un dominio de unión a MAST-2 tal como se ha definido anteriormente en los grupos A a E, tal como los definidos en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº 68, nº 71, nº 74 y nº 208 a nº 209, o  
40 - residuos 20 a 85 de una de las secuencias SEC ID nº 210 a nº 216 o residuos 20 a 87 de la SEC ID nº 217 o nº 218.

45 La invención se refiere además a cualquier polinucleótido (o ácido nucleico) codificante de un polipéptido de la invención tal como se define en la presente memoria, de acuerdo con el código genético universal, considerando su degeneración. En una realización particular, el polinucleótido de la invención es ADN, ARN, como cadena positiva o cadena negativa (en el caso de que se encuentre, por ejemplo, en una partícula vírica) o como ADNc (en el caso de que se encuentre, por ejemplo, en una célula transfectada por una partícula vírica). El tamaño del polinucleótido de la invención es como máximo de 1050, como máximo de 750, como máximo de 600 o como máximo de 450 pares de bases (pb). En una realización preferente, el tamaño del polinucleótido de la invención es de como máximo 300  
50 pb y preferentemente es de entre 255 y 261 pb, y más preferentemente es de 255, 258 o 261 pb.

Estos son ejemplos de polinucleótidos codificantes de los diferentes dominios de los polipéptidos de la invención indicados en la presente memoria:

- 55 - el péptido de señal está codificado, por ejemplo, por un polinucleótido situado entre los nucleótidos 1 y 57 de la SEC ID nº 219, posteriormente,  
- los 2 últimos residuos aminoácidos del ectodominio están codificados, por ejemplo, por un polinucleótido situado entre los nucleótidos 58 y 63 de la SEC ID nº 219, posteriormente,  
- el dominio transmembranal está codificado, por ejemplo, por un polinucleótido situado entre los nucleótidos 64 y 129 de la SEC ID nº 219, posteriormente, y  
60 - la parte citoplasmática antes del dominio de unión a MAST-2 está codificada, por ejemplo, por un polinucleótido situado entre los nucleótidos 130 y 222 de la SEC ID nº 219, posteriormente.

Según el tamaño del dominio de unión a MAST-2, el polinucleótido codificante del dominio de unión a MAST-2 se encuentra situado entre los nucleótidos 223 y 255 de una SEC ID seleccionada de entre el grupo que consiste en SEC ID nº 219 a nº 225 o entre los nucleótidos 223 y 261 de la SEC ID nº 226 o nº 227.

- 5 En una realización particular, los polinucleótidos de la invención comprenden, en su parte N-terminal, un polinucleótido codificante de un péptido de señal.

Algunos polinucleótidos particulares consisten en las secuencias siguientes:

- 10 (1) polinucleótido codificante de Neurovita 2 (tal como se define en la SEC ID nº 210):

ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 15 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTACACGGGGGTCAGACCAGACTGTGA (SEC ID nº  
 219);

- (2) polinucleótido codificante de Neurovita 3 (tal como se define en la SEC ID nº 211):

20 ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTACACGGGCAGCAGACCAGACTGTGA (Neurovita3)  
 (SEC ID nº 220);

- 25 (3) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 212:

ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 30 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTAGCCACGCAGCAGACCAGACTGTGA (SEC ID nº  
 221);

- 35 (4) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 213:

ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 40 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTATACACGGGGCAGACCAGACTGTGA  
 (SEC ID nº 222),

- (5) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 214:

45 ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTACACACGGGGCAGACCAGACTGTGA (SEC ID nº  
 223);

- 50 (6) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 215:

ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 55 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTACACACGCAGCAGACCAGACTGTGA  
 (SEC ID nº 224),

- (7) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 216:

60 ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTAGCCGGGGGTCAGACCAGACTGTGA  
 (SEC ID nº 225),

65

(8) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 217:

5 ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGCCGAAGCCCAGCACACGCAGCAGACCAGACTGTGA  
 (SEC ID nº 226);

(9) polinucleótido codificante del polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 218:

10 ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTCCATTGTGT  
 TTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGAGTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCCTGATGACAT  
 GTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAACCTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTCAGTC  
 ACTCCCCAAAGCGGGAAGATCATATCTTCATGGGAAGTACACGCCTCTGGGGGGCAGACCAGACTGTGA  
 15 (SEC ID nº 227).

El polinucleótido codificante de un polipéptido de la invención no comprende o consiste en la secuencia tal como se define en la SEC ID nº 8 (Neurovita 1).

20 La invención se refiere además a un vector ácido nucleico (tal como un plásmido) que comprende un polinucleótido tal como se define en la presente memoria, es decir, un polinucleótido codificante de un polipéptido de la invención. En una realización particular, el vector es un vector de expresión, es decir, un vector que comprende, aparte de los elementos mencionados explícitamente, todos los elementos necesarios para controlar la expresión del polinucleótido de la invención (elementos reguladores de la expresión) y en particular elementos reguladores de la transcripción. La expresión "elemento regulador de la transcripción" define cualesquiera regiones de ADN que participan en la regulación de la transcripción del polinucleótido y comprende un promotor, tal como CMV o EF1, intensificador o elemento regulador de acción en cis. Dichos elementos, y en particular el promotor, se seleccionan según la naturaleza de las células que deben transfectarse con el vector ácido nucleico. La determinación del promotor adecuado, según el nivel de expresión buscado o la célula transfectada, constituye parte de los conocimientos que posee el experto en la materia. Cabe indicar que, en el caso de que el vector nucleico contenga varios polinucleótidos (uno de los cuales es un polinucleótido de la invención), el elemento o elementos reguladores de la transcripción pueden ser únicos para todos los polinucleótidos o compartidos por algunos de ellos o, en contraste, cada polinucleótido puede estar asociado a uno o más elementos reguladores de la transcripción particulares. En el último caso, los elementos reguladores de la transcripción pueden ser similares o diferentes.

35 Dentro de la presente invención, los elementos reguladores de la expresión insertados en el vector ácido nucleico de la invención preferentemente se adaptan para la expresión del polinucleótido de la invención en células neuronales, en particular en células neuronales humanas, tal como la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Entre estos promotores se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los promotores siguientes: enolasa específica de neuronas (NSE), sinapsina-1 (SYN), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), tirosina hidroxilasa (TH) y dopamina β-hidroxilasa (DBH) (Boulaire et al., 2009).

40 La invención se refiere además a un vector de expresión derivado de lentivirus, en particular un plásmido, que comprende, además del polinucleótido de la invención (es decir, un polinucleótido codificante de un polipéptido de la invención), señales reguladoras para la transcripción y expresión de dicho polinucleótido (elementos reguladores de la expresión), un región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región de terminación de acción en cis (CTS), ambos de origen lentivírico y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, expresión y empaquetamiento. Dicho vector es el vector de transferencia utilizado en un sistema de transcomplementación (sistema de vector/empaquetamiento) (ver posteriormente).

50 En una realización particular, el vector de expresión derivado de lentivirus puede prepararse a partir del genoma de un lentivirus o retrovirus, y sólo contiene, aparte del polinucleótido o constructo de ácidos nucleicos de la invención, las secuencias del genoma lentivírico o retrovírico que son regiones no codificantes de dicho genoma, necesarios para proporcionar señales de reconocimiento para la síntesis y procesamiento del ADN o ARN. Por lo tanto, un vector de expresión derivado de lentivirus puede ser un vector de sustitución en el que todas las secuencias codificantes víricas entre las 2 repeticiones terminales largas (RTL) de un genoma de lentivirus o retrovirus, han sido sustituidas por el polinucleótido de la invención, señales reguladoras para la transcripción y expresión de dicho polinucleótido (elementos reguladores de la expresión), una región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región de terminación de acción en cis (CTS) ambas de origen lentivírico y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, expresión y empaquetamiento. En una realización particular, el vector de expresión derivado de lentivirus se obtiene a partir de un genoma de VIH, en particular de un genoma de VIH-1, en el que todas las secuencias codificantes víricas entre las dos repeticiones terminales largas (RTL) han sido sustituidas por el polinucleótido de la invención, señales reguladoras para la transcripción y expresión de dicho polinucleótido (elementos reguladores de la expresión), una región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región de terminación de acción en cis (CTS), ambas de origen lentivírico, y señales reguladoras de origen retrovírico para la

transcripción inversa, expresión y empaquetamiento, proporcionando un vector derivado de VIH de expresión, en particular un vector derivado de VIH-1 de expresión.

La invención se refiere además al genoma del vector lentivírico, es decir, el material genético contenido en la partícula de vector lentivírico, tras la formación de las partículas en el sistema de trans-complementación, así como cualesquiera intermediarios de ácido nucleico entre el vector de expresión derivado de lentivirus y el material genético contenido en la partícula de vector lentivírico, dicho genoma lentivírico o intermediarios ácidos nucleicos que comprenden el polinucleótido de la invención, señales reguladoras de la transcripción y expresión de dicho polinucleótido (elementos reguladores de la expresión), una región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región determinación de acción en cis (CTS) ambas de origen lentivírico y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, la expresión y el empaquetamiento.

De esta manera, la invención comprende además cualquier ácido nucleico apropiado, es decir, ADN o ARN, de doble cadena o de cadena sencilla, incluyendo en la forma que contiene la solapa de ADN en forma de una secuencia tríplex, dependiendo del estadio o ciclo de las partículas, incluyendo el derivado del lentivirus de expresión, utilizado para la cotransfección de las células huésped con el plásmido de encapsidación y el plásmido de cubierta, para la expresión de las partículas, o el genoma de ARN de las partículas una vez formadas, o incluyendo las diversas formas del ácido nucleico de dicho genoma en las células transducidas del huésped en el que se administran las partículas, incluyendo el complejo de preintegración del vector.

De esta manera, el vector derivado de lentivirus de expresión, el genoma del vector lentivírico o cualesquiera intermediarios ácidos nucleicos de la invención, comprenden señales reguladoras de la transcripción y expresión de origen no lentivírico, tal como un promotor y/o un intensificador, preferentemente un promotor adaptado para la expresión del polinucleótido de la invención en células neuronales, en particular en células neuronales humanas, tal como se ha indicado anteriormente. Son ejemplos de promotores, CMV, también denominado CMVie (CMV inmediato temprano), promotor EF1 $\alpha$ , PGK, etc. En una realización particular, el polinucleótido de la invención se encuentra bajo el control de señales reguladoras de la transcripción y la expresión.

El vector derivado de lentivirus de expresión, el genoma del vector lentivírico o cualesquiera intermediarios ácidos nucleicos de la invención también comprenden una región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región de terminación de acción en cis (CTS), ambas de origen lentivírico. Estas dos regiones se conocen como solapa de ADN o ADN tríplex. La solapa de ADN adecuada para la invención puede obtenerse a partir de un lentivirus o de un organismo de tipo retrovírico, tal como un retrotrasposón, o puede prepararse sintéticamente (síntesis química) o mediante amplificación de la solapa de ADN a partir de cualquier genoma de lentivirus, tal como mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La solapa de ADN puede obtenerse a partir de un lentivirus y en particular un retrovirus VIH, o del virus VAEC (virus de la artritis-encefalitis caprina), el virus VAIE (virus de la anemia infecciosa equina), el virus VISNA, el virus VIS (virus de la inmunodeficiencia del simio) o el virus VIF (virus de la inmunodeficiencia felina). En una realización más preferente, la solapa de ADN se obtiene a partir de un retrovirus VIH, por ejemplo de virus VIH-1 o VIH-2, incluyendo cualquier aislado de estos dos tipos. La solapa de ADN preferente comprende o consiste en las secuencias definidas en SEC ID n° 228 a n° 234. Cabe indicar que la solapa de ADN se utiliza como fragmento de ADN aislado a partir de su contexto de nucleótidos natural (genoma lentivírico), es decir, fuera del contexto del gen *pol* en el que se encuentra contenido naturalmente en el genoma del lentivirus. Por lo tanto, la solapa de ADN se utiliza, en la presente invención, delecionada de las partes 5' y 3' innecesarias del gen *pol* y se recombina con secuencias de diferente origen.

Según una realización particular, una solapa de ADN presenta una secuencia de nucleótidos de entre aproximadamente 90 y aproximadamente 140 nucleótidos. En el VIH-1, la solapa de ADN es una solapa de cadena positiva estable de 99 nucleótidos de longitud. Al utilizarla en el vector genómico del vector lentivírico de la invención puede insertarse en forma de una secuencia más larga, especialmente en el caso de que se prepare en forma de fragmento de PCR. Un polinucleótido apropiado particular que comprende la estructura que proporciona la solapa de ADN es un fragmento de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de 178 pares de bases que comprende las regiones cPPT y CTS del ADN del VIH-1.

En una realización particular, se insertan las regiones cPTT y CTS en una orientación funcional en el vector o genoma lentivírico con el fin de adoptar una conformación tríplex durante la transcripción inversa.

En una realización particular, la solapa de ADN se inserta inmediatamente antes del polinucleótido de la invención o inmediatamente antes del promotor que controla la expresión del polinucleótido de la invención, ventajosamente para que presente una posición central o prácticamente central en el genoma del vector.

El vector derivado de lentivirus de expresión, el genoma del vector lentivírico o cualesquiera intermediarios ácidos nucleicos de la invención también comprenden señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, expresión y empaquetamiento. Son ejemplos de dichos elementos por lo menos uno (preferentemente dos) repeticiones terminales largas (RTL), tales como RTL5' y RTL3' y una secuencia psi que participa en la encapsidación del genoma lentivírico. En una realización particular de la invención, la RTL, preferentemente RTL3', se delecciona para el promotor y el intensificador de la región U3; se ha demostrado que esta modificación

incrementa sustancialmente la transcripción del transgén insertado en el genoma lentivírico (documento nº WO01/27304).

5 El vector derivado de lentivirus de expresión, el genoma del vector lentivírico o cualesquiera intermediarios ácidos nucleicos de la invención también pueden comprender opcionalmente por lo menos uno de los elementos siguientes:

- elementos seleccionados de entre un sitio donante de empalme (DE), un sitio aceptor de empalme (AE) y/o un elemento sensible a Rev (ESR), y/o
- varios sitios de restricción únicos para la clonación del polinucleótido de la invención y/o
- 10 - una secuencia de ADN a la que se inicia la replicación, origen de replicación (ori), la secuencia de la cual es dependiente de la naturaleza de las células en las que debe expresarse el genoma lentivírico. Dicho ori puede ser de origen mamífero, más preferentemente es de origen humano, preferentemente adaptado para la replicación en células neuronales humanas. Es una realización ventajosa de la invención disponer de un ori insertado en el genoma lentivírico o en el vector derivado de lentivirus de expresión de la invención en el caso de
- 15 que el genoma lentivírico no se integre en el genoma de la célula huésped; de esta manera, la presencia de un ori garantiza que por lo menos un genoma lentivírico se encuentra presente en cada célula, incluso después de la división celular y/o
- por lo menos una región de unión de andamiaje (RUA) y/o una región de unión a matriz (RUM). En efecto, estas secuencias ricas en AT permiten anclar el genoma lentivírico a la matriz del cromosoma celular, regulando de
- 20 esta manera la transcripción del polinucleótido de la invención.

En realizaciones particulares de la invención, independientemente o en combinación con las realizaciones comentadas en toda la memoria, el vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico no presenta genes lentivíricos *gag*, *pol* y/o *env* funcionales. El término "funcional" se refiere a un gen que es transcrito correctamente y/o expresado correctamente. De esta manera, la expresión del vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico de la invención en la presente realización contiene por lo menos uno, preferentemente la totalidad, de los genes *gag*, *pol* y *env* que no es transcrito o es transcrito incompletamente; la expresión "transcrito incompletamente" se refiere a la alteración en los transcritos *gag*, *gag-pro* o *gag-pro-pol*, en el que uno o varios de ellos no son transcritos. En una realización particular, el vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico no presenta los genes lentivíricos *gag*, *pol* y/o *env*. En una realización particular, el vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico también está libre de las secuencias codificantes para los genes accesorios *Vif*, *Vpr*, *Vpu* y *Nef* (para los vectores lentivíricos de VIH-1) o de sus genes completos o funcionales.

35 El vector lentivírico de la invención no es replicante, es decir, el vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico no es capaz de formar nuevas partículas que geman a partir de la célula huésped infectada. Lo anterior puede conseguirse mediante la ausencia en el vector derivado de lentivirus de expresión o en el genoma del vector lentivírico de los genes *gag*, *pol* o *env*, tal como se indica en el párrafo anterior; lo anterior puede conseguirse mediante la delección de otra u otras secuencias codificantes víricas y/o elementos genéticos de acción en cis necesarios para la formación de las partículas. La ausencia de formación de partículas debería distinguirse de la replicación del vector derivado de lentivirus de expresión o del genoma del vector lentivírico. En efecto, tal como se ha indicado anteriormente, el vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico puede contener un origen de replicación que garantice la replicación del vector derivado de lentivirus de expresión o el genoma del vector lentivírico sin garantizar la formación de partículas.

45 La invención se refiere además a una partícula pseudotipada de vector lentivírico que comprende proteínas estructurales GAG y un núcleo vírico constituido de: (a) proteínas POL y (b) un genoma del vector lentivírico que comprende el polinucleótido de la invención, elementos reguladores de la expresión de dicho polinucleótido, una región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región de terminación de acción en cis (CTS), ambos de origen lentivírico, y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, la expresión y el empaquetamiento, en el que dicha partícula se pseudotipa con la proteína G de un virus VSV o la proteína G de virus de la rabia.

55 La expresión "partícula de vector lentivírico pseudotipada" comprende una partícula lentivírica que comprende tanto proteínas como material genético preferentemente encapsidado en dichas proteínas. Las partículas están constituidas de proteínas de cubierta vírica (codificadas por un gen *env*), así como proteínas estructurales (codificadas por un gen *gag*). Dentro de las partículas, un núcleo vírico (o cápside) formado de tres enzimas (codificados por un gen *pol*), es decir, la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa, y material genético (el genoma lentivírico). Las características de los elementos reguladores de la expresión de dicho polinucleótido, una región de inicio central de acción en cis (cPPT) y una región de terminación de acción en cis (CTS), ambas de origen lentivírico, y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, la expresión y el empaquetamiento contenidas en el genoma lentivírico son tal como se ha definido anteriormente para la expresión del vector derivado de lentivirus. En efecto, el genoma lentivírico contenido en la partícula lentivírica es un transcrito del ácido nucleico contenido en el vector derivado de lentivirus de expresión.

65

La proteína de cubierta del vector lentivírico de la invención puede pseudotiparse con la proteína de cubierta del lentivirus utilizada para preparar el vector lentivírico, o alternativamente con una proteína de cubierta heterogénea que se selecciona con respeto a las células que deben reconocerse como dianas en el huésped.

5 En una realización particular, dicha partícula lentivírica se pseudotipa con una proteína VSV-G. La proteína VSV-G se origina a partir del serotipo Indiana, New Jersey, Piry, Chandipura, Isfahan, Cocal o la combinación de por lo menos dos de dichos serotipos. En una realización particular, la proteína VSV-G originada a partir de un VSV se modifica con respecto a su forma nativa, especialmente para mejorar el pseudotipado.

10 En otra realización, dicha partícula lentivírica se pseudotipa con la proteína G de un virus de la rabia. En una realización particular, la proteína G se origina a partir de una cepa atenuada, tal como la cepa ERA-NIV (ERA). En una realización particular, la proteína G se origina a partir de una cepa virulenta, tal como la cepa CVS-NIV (CVS), la cepa CVS-Gif-sur-Yvette (Préhaud et al., 1988), la cepa CVS-11, la cepa N2C o la cepa CVS-24. Una partícula lentivírica, que comprende en su genoma lentivírico un polinucleótido codificante de un polipéptido de la invención  
15 pseudotipado con la proteína G de virus de la rabia, es un producto preferente de la invención.

Las cepas ERA y CVS originales de virus de la rabia (RABV) se encuentran disponibles de la ATCC bajo el número de depósito vr332 y vr959, respectivamente (Préhaud C. et al., 2003, y documento nº WO2010/116258).

20 La secuencia de la proteína G de la cepa CVS-NIV se encuentra disponible bajo el número de acceso AF406694 y se define como SEC ID nº 12. La proteína G de la cepa CVS-NIV se encuentra disponible de la cepa de *E. coli* recombinante depositada bajo el número I-2758 el 30 de noviembre de 2001 en el CNCM (Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS, Cedex 15, Francia) bajo los términos establecidos en el Tratado de Budapest. Dicho *E. coli* recombinante comprende un plásmido (plásmido pRev-TRE-G-CVS, documento nº WO 03/048198),  
25 que expresa induciblemente la proteína G de la cepa CVS-NIV.

La secuencia de la proteína G de la cepa ERA-NIV se encuentra disponible bajo el número de acceso AF406693 y se define como SEC ID nº 13. La proteína G de la cepa ERA se encuentra disponible a partir de la cepa de *E. coli* recombinante depositada con el número I-2760 el 30 de noviembre de 2001 en el CNCM bajo los términos establecidos en el Tratado de Budapest. Dicho *E. coli* recombinante comprende un plásmido (plásmido pRev-TRE-G-ERA, documento nº WO 03/048198), que expresa induciblemente la proteína G de la cepa ERA.  
30

Las condiciones apropiadas para el cultivo de la cepa de *E. coli* recombinante que contiene el plásmido CNCM I-2758 o el plásmido CNCM I-2760 comprenden la incubación de dicha cepa de *E. coli* recombinante a 37°C en un medio de cultivo LB-TYM estándar (en presencia de ampicilina).  
35

En una realización particular, la proteína integrasa contenida en la partícula pseudotipada de vector lentivírico es defectuosa. La proteína integrasa es una de las proteínas codificadas por el gen *pol*. El término "defectuosa" se refiere a que la integrasa, de origen lentivírico, no presenta la capacidad de integrar el genoma lentivírico en el genoma de las células huésped, es decir, es una proteína integrasa mutada para alterar específicamente su actividad de integrasa. De acuerdo con lo anterior, la capacidad de integrasa de la proteína ha sido alterada, mientras que la expresión correcta de las proteínas GAG, PRO y POL y/o la formación de la cápside y, por lo tanto, de las partículas víricas, así como otras etapas del ciclo vírico, anteriores o posteriores a la etapa de integración, tal como la transcripción inversa, la importación del núcleo, se mantienen intactas. Se dice que una integrasa es defectuosa en el caso de que la integración que debería permitir resulta alterada de manera que tiene lugar una etapa de integración menos de 1 vez de cada 1.000, preferentemente menos de 1 de cada 10.000, en comparación con un vector lentivírico que contiene una integrasa de tipo salvaje correspondiente.  
40  
45

En una realización particular de la invención, la propiedad de que la integrasa sea defectuosa resulta de una mutación de clase 1, preferentemente de sustituciones de aminoácidos (sustitución de un aminoácido) o deleciones cortas que dan lugar a una proteína que satisface los requisitos del párrafo anterior. La mutación se lleva a cabo dentro del gen *pol*. Son ejemplos de mutaciones que alteran VIH-1 y permiten obtener una integrasa no funcional para la integración (integrasa incompetente para la integración) los siguientes: H12N, H12C, H16C, H16V, S81 R, D41A, K42A, H51A, Q53C, D55V, D64E, D64V, E69A, K71A, E85A, E87A, D116N, D116I, D116A, N120G, N120I, N120E, E152G, E152A, D35E, K156E, K156A, E157A, K159E, K159A, K160A, R166A, D167A, E170A, H171A, K173A, K186Q, K186T, K188T, E198A, R199C, R199T, R199A, D202A, K211A, Q214L, Q216L, Q221 L, W235F, W235E, K236S, K236A, K246A, G247W, D253A, R262A, R263A y K264H. Otra sustitución propuesta es la sustitución de los residuos aminoácidos RRR (posiciones 262 a 264) por los residuos aminoácidos AAH. En una realización particular, resultan preferentes las sustituciones siguientes: H12N, H12C, H16C, H16V, S81 R, D41A, K42A, H51A, Q53C, D55V, D64E, D64V, E69A, K71A, E85A, E87A, D116I, D116A, N120G, N120I, N120E, E152G, E152A, D35E, K156E, K156A, E157A, K159E, K159A, K160A, R166A, D167A, E170A, H171A, K173A, K186Q, K186T, K188T, E198A, R199C, R199T, R199A, D202A, K211A, Q214L, Q216L, Q221 L, W235F, W235E, K236S, K236A, K246A, G247W, D253A, R262A, R263A y K264H. Se dan a conocer otras mutaciones en Wanisch y Yáñez-Muñoz, 2009. Una mutación particularmente apropiada es la mutación D64V.  
50  
55  
60  
65

Con independencia de los elementos contenidos en el genoma del vector lentivírico, la naturaleza de la proteína de cubierta de la partícula y la característica defectuosa o no de la proteína integrasa, la partícula pseudotipada de vector lentivírico preferentemente se obtiene mediante un sistema de transcomplementación (vector/sistema de empaquetamiento). De esta manera, una célula permisiva (tal como células 293T) son transfectadas in vitro con un vector de transferencia que es un vector derivado de lentivirus de expresión tal como se define en la presente memoria y con por lo menos otro plásmido que proporciona, en trans, secuencias de *gag*, *pol* y *env* codificantes de los polipéptidos GAG, POL y la proteína o proteínas de cubierta o para una parte de dichos polipéptidos suficiente para permitir la formación de partículas lentivíricas. El vector de transferencia genera, como transcrito, el genoma lentivírico, mientras que *gag*, *pol* y *env* proporcionan, respectivamente, las proteínas estructurales GAG, la proteína POL para el núcleo vírico (preferentemente con una integrasa defectuosa) y las proteínas ENV pseudotipadas (preferentemente una proteína G de VSV o una proteína G de virus de la rabia).

A título de ejemplo, las células permisivas son transfectadas con un primer plásmido que es el vector derivado de lentivirus de expresión de la invención (vector de transferencia), un segundo plásmido (plásmido de expresión de cubierta o plásmido con *env* pseudotipado) que comprende un gen codificante de una o más proteínas de cubierta (tales como VSV-G o la proteína G de virus de la rabia) y un tercer plásmido (plásmido de encapsidación o constructo de empaquetamiento) que expresa las proteínas GAG y POL.

La invención se refiere además a una célula (preferentemente aislada) o a un cultivo celular transfectado con un vector de la invención o transducido por una partícula lentivírica de la invención. De esta manera, la célula o cultivo celular de la invención comprende o expresa por lo menos un polipéptido de la invención y/o comprende por lo menos un polinucleótido de la invención y/o por lo menos un vector de la invención.

Dicha célula puede ser una célula eucariótica [o un cultivo celular preparado a partir de células eucarióticas], preferentemente una célula de mamífero, por ejemplo una célula humana o una célula no humana, más preferentemente una célula humana. Preferentemente, dicha célula no es una célula embrionaria humana o una célula germinal humana.

En una realización particular, dicha célula es una célula neuronal, preferentemente una célula neuronal humana. En una realización particular, dichas células son neuronas premitóticas humanas, neuronas humanas inmaduras, tales como células de neuroblastoma Ntera 2D1 (ATCC CRL-1973), SK-N-SH (ATCC HTB11), SH-SY-5Y (ATCC CRL-2266), U373MG (línea celular de astrocitoma humano; Babault N et al, 2011) (Prehaud C. et al., 2010, 2005 y 2003; Lafon M. et al., 2008 y 2006; Megret F. et al., 2007).

A continuación se proporcionan células o cultivos celulares particulares que pueden transfectarse o transducirse según la presente memoria:

- el cultivo celular SH-SY5Y, una línea celular de neuroblastoma humano, que se encuentra disponible de la American Type Culture Collection (ATCC; 10801 University Blvd.; Manassas, Virginia 20110-2209; U.S.A.) bajo el número de depósito CRL-2266. Dichas células, que son un subclón de la línea celular de neuroblastoma humano SK-N-SH (ATCC nº HTB11), pueden diferenciarse al tratarse con db-AMPc permeable de las células. Estas células diferenciadas han mostrado una elevada plasticidad, crecimiento y retracción (Loh SHY et al., 2010),

- neuronas humanas post-mitóticas puras (NT2-N) que se obtienen a partir de la línea celular de carcinoma embrionario Ntera 2cl.-D1 (ATCC CRL-1973), tal como está descrito en la técnica, por ejemplo en Préhaud et al., 2005. Las células Tera N2D1 pueden diferenciarse en cultivos puros de neuronas postmitóticas humanas (NT2-N) tras la inducción de la diferenciación con ácido todo-trans-retinoico (ATRA), seguido del tratamiento con inhibidores de la mitosis y la purificación producida mediante tripsinización (Andrews PW, 1998). Las células NT2-N presentan todos los marcadores específicos de neuronas humanas diferenciadas (Guillemain I., 2000). Pueden establecer contactos sinápticos in vitro entre ellas y los contactos funcionales con los astrocitos en cocultivo, así como sinapsis funcionales.

- células de feocromocitoma de rata (células NS, Cellomics, USA), que son un subclón de las células PC12, diferenciadas con NGF. Dichas células diferenciadas presentan una red de neuritas fuerte y organizada y han sido validadas para el cribado de alto rendimiento. Las células NS extienden las neuritas, se tornan eléctricamente excitables, se vuelven más sensibles a acetilcolina aplicada exógenamente, presentan un número incrementado de canales del calcio e incrementan la síntesis de varios neurotransmisores. Las células NS crecen en presencia de NGF, son similares a las neuronas simpáticas y son un modelo de las neuronas noradrenérgicas.

- la línea celular de neuroblastoma humano SK-N-SH (ATCC nº HTB11) (Prehaud C. et al., 2003), que es un prototipo de neurona inmadura adrenérgica (Von Reitzentstein, 2001). Estas células pueden diferenciarse adicionalmente mediante el tratamiento con ATRA (Gaitonde et al., 2001; Wainwright et al., 2001).

Alternativamente, dicha célula puede ser una célula procariótica [o un cultivo celular preparado a partir de células procarióticas], preferentemente una bacteria, por ejemplo *E. coli*.

En una realización particular, la célula contiene, integrado en su genoma, el polinucleótido de la invención (que expresa el polipéptido de la invención), especialmente en el caso de que la célula o cultivo celular haya sido previamente transducido con una partícula lentivírica de la invención. Alternativamente, el polinucleótido de la invención no se integra en el genoma de las células, aunque haya sido previamente transducido con una partícula lentivírica de la invención, como resultado de una integración defectuosa. En este último caso, el polinucleótido de la invención comprende ventajosamente un origen de replicación.

La invención se refiere además a una composición que comprende un polipéptido de la invención, un polinucleótido de la invención, un vector de la invención, un vector derivado de lentivirus de expresión de la invención, una partícula pseudotipada de vector lentivírico de la invención o una célula de la invención, y opcionalmente un vehículo, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. La composición comprende el polipéptido, el polinucleótido, el vector, el vector derivado de lentivirus de expresión, la partícula pseudotipada de vector lentivírico o la célula de la invención, a modo de principio activo, resultando dicha composición adecuada para la administración en un huésped, preferentemente un huésped humano.

Una composición preferente comprende una partícula de vector lentivírico pseudotipado con una proteína G de virus de la rabia de la invención. En efecto, la partícula de vector lentivírico pseudotipada con una proteína G de virus de la rabia de la invención combina por lo menos las dos características ventajosas siguientes:

- (1) el polipéptido de la invención, mediante las características del dominio de unión a MAST-2 del dominio citoplasmático tal como se ha definido anteriormente, presenta una elevada afinidad para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana. De esta manera, la utilización del polipéptido de la invención mejora los efectos observados sobre la inducción y/o la estimulación del crecimiento de las neuritas y/o sobre la neurosupervivencia, en comparación con los polipéptidos de la técnica anterior, y
- (2) el pseudotipado de la partícula con la proteína G de virus de la rabia permite reconocer específicamente como diana las células neuronales, mediante transporte retrógrado a partir del músculo (sitio de inyección de la composición) y, de esta manera, evitar la transducción innecesaria de otros tipos celulares.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un relleno, diluyente, material de encapsulado o adyuvante de formulación no tóxico sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo convencional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" resulta no tóxico para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas y resulta compatible con otros ingredientes de la formulación; entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitación, soluciones salinadas tamponadas con fosfato, agua destilada, emulsiones tales como emulsiones de aceite/agua, diversos tipos de agentes humectantes, soluciones y similares, dextrosa, glicerol, solución salina, etanol y combinaciones de los mismos. Dichos portadores permiten formular las composiciones farmacéuticas en forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares. Entre los portadores para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de dextrosa, manitol, manosa, sorbitol, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y similares.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es utilizada como portador o para la preparación de la forma administrable de uno o más polipéptidos de la invención. Entre los excipientes adecuados se incluyen rellenos, tales como sacáridos, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbometilcelulosa sódica y/o polímeros fisiológicamente aceptables, tales como polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. De esta manera, para la utilización oral del polipéptido o polipéptidos de la invención, puede utilizarse un excipiente sólido, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulo tras la adición de adyuvantes adecuados si se desea, con el fin de obtener tabletas o núcleos de gragea. Son ejemplos de excipientes para el recubrimiento de grageas o tabletas, soluciones concentradas de sacáridos que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de gragea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

La invención se refiere además a un polipéptido de la invención, a un polinucleótido de la invención, a un vector de la invención, a un vector derivado de lentivirus de expresión de la invención, a una partícula pseudotipada de vector lentivírico de la invención, a una célula de la invención o a una composición de la invención (dada a conocer posteriormente en la presente memoria como productos de la invención), para la utilización como medicamento o fármaco.

Con respecto a la utilización como medicamento, así como los usos y tratamiento detallados posteriormente, resulta preferente una partícula de vector lentivírico pseudotipada con proteína G de virus de la rabia de la invención o una

composición que comprende una o más partículas de vector lentivírico pseudotipadas con proteínas G de virus de la rabia de la invención.

5 De esta manera, se utilizan productos de la invención para inducir y/o estimular el crecimiento de las neuritas, más particularmente en el tratamiento y/o paliación y/o prevención de una enfermedad, trastorno o condición que implica una neuritogénesis insuficiente o alterada, más particularmente un crecimiento de las neuritas insuficiente o alterada.

10 Según la invención, los productos de la invención, destinados a ser efectores del crecimiento de las neuritas (y/o de desarrollo de axones y/o dendritas), por ejemplo para la diferenciación de las neuronas a partir de progenitores de las neuronas o neuronas neoplásicas, y/o para la regeneración neuronal de neuronas dañadas (obteniendo ambos efectos mediante la estimulación del crecimiento de las neuritas). En una realización particular, los productos de la invención están destinados a la utilización en la inducción y/o estimulación de la neuritogénesis, más particularmente el crecimiento de las neuritas, todavía más particularmente el crecimiento de las neuritas humanas. En otra realización particular, los productos de la invención están destinados a la utilización en la inducción y/o estimulación de la neuritogénesis, más particularmente el crecimiento de las neuritas a partir de neuronas premitóticas, neuronas neoplásicas, progenitores neuronales, así como a partir de neuronas dañadas.

20 Los productos de la invención están destinados a la utilización como agente neuroregenerativo (generación de nuevas neuronas, glía, axones, mielina y/o sinapsis funcionales) y/o neuroprotector (protección de neuronas frente a la apoptosis o degeneración).

Los productos de la invención están destinados a la utilización en la estimulación y/o inducción de la formación de neuritas y/o el crecimiento axonal y/o la expansión de los árboles dendríticos.

25 Los productos de la invención son utilizados para estimular y/o para inducir la sinaptogénesis y/o la neurotransmisión. En efecto, el polipéptido de la invención estimula la actividad del cono de crecimiento. Además, evita que el cono de crecimiento se colapse al entrar en contacto con un agente colapsante del crecimiento, tal como LPA, o por el estrés oxidativo.

30 Los productos de la invención están destinados a la utilización en la estimulación del desarrollo neuronal y/o la regeneración neuronal y/o el crecimiento axonal y/o el desarrollo de las dendritas y/o la extensión del árbol dendrítico y/o la plasticidad neuronal y/o la sinaptogénesis y/o la neurotransmisión.

35 Los productos de la invención están destinados a la utilización en la prevención y/o inhibición y/o bloqueo de cualquier tipo de neurotoxicidad que pueda conducir a la retracción de las neuritas y/o al colapso del cono de crecimiento.

40 Los productos de la invención están destinados a la utilización en la estimulación y/o inducción del crecimiento de las neuritas y/o la actividad del cono de crecimiento tras la entrada en contacto de dichas neuritas y/o cono con un agente neurotóxico.

45 Los productos de la invención están destinados a la utilización en la prevención y/o inhibición y/o bloqueo del colapso del cono de crecimiento y/o la retracción de las neuritas y/o daño o lesión axodendrítica y/o disrupción de la integridad sináptica y/o pérdida de la conectividad neuronal y/o daño a las terminaciones nerviosas y/o deterioro de la neurotransmisión.

Los productos de la invención están destinados a la utilización en la inducción y/o estimulación del crecimiento de las neuritas, que resulta notablemente útil

50 - en la inducción de la diferenciación de las neuronas, por ejemplo en el tratamiento y/o paliación y/o prevención de un neoplasma del sistema nervioso, así como  
 - en la regeneración de las neuronas dañadas, más particularmente neuritas dañadas, por ejemplo  
 - en el tratamiento y/o paliación y/o prevención de una enfermedad, trastorno o condición neurodegenerativa, en el tratamiento y/o paliación y/o prevención de infecciones microbianas de las neuronas, o en la protección de las  
 55 neuronas frente a agentes neurotóxicos o el estrés oxidativo.

60 Por lo tanto, la invención se refiere a productos de la invención para la utilización en el tratamiento y/o paliación y/o prevención de cualquier enfermedad, trastorno o condición que implique una neuritogénesis insuficiente o deteriorada, más particularmente un crecimiento de las neuritas insuficiente o deteriorado o una arborización insuficiente de las dendritas.

Dicha enfermedad, trastorno o condición se define alternativa o complementariamente como cualquier enfermedad, trastorno o condición que implique un ciclo de las células neuronales no equilibrado, en el que dicho ciclo de las células neuronales no se encuentra equilibrado:

- mediante la presencia excesiva o no deseada de neuronas premitóticas (más particularmente, por una diferenciación neuronal insuficiente y/o por una reentrada excesiva o no deseada de neuronas postmitóticas en el ciclo de las células neuronales, tal como es el caso al desarrollarse un neoplasma en el sistema nervioso), o

5 - mediante la degeneración excesiva o no deseada de las neuronas, más particularmente una degeneración de las neuritas excesiva o no deseada (tal como es el caso de una enfermedad, trastorno o condición neurodegenerativa y para determinadas infecciones microbianas de las neuronas).

10 La solicitud da a conocer productos para la utilización en el tratamiento y/o paliación y/o prevención de una enfermedad, trastorno o condición, que altera el sistema nervioso central (SNC) y/o el sistema nervioso periférico (SNP), por ejemplo como terapia neurorestauradora y/o prevención y/o paliación. Los productos para dichos usos forman parte de la invención en la medida en que se encuentran comprendidos en las reivindicaciones. La expresión "sistema nervioso central" o "SNC" en la presente memoria pretende referirse al cerebro y (en el caso de un animal vertebrado) a la médula espinal. El sistema nervioso periférico (SNP) es la vasta red de nervios espinales y craneales que enlazan el cuerpo con el cerebro y la médula espinal. El SNP se subdivide en sistema nervioso autónomo (SN simpático y SN parasimpático) y el sistema nervioso somático. El SNP consiste en neuronas sensoriales que van desde los receptores de estímulos hasta el SNC y en neuronas motoras que van desde el SNC hasta el músculo y las glándulas.

20 Según una realización de la invención, dicha enfermedad, trastorno o condición es o implica una infección microbiana del sistema nervioso, tal como una infección bacteriana y/o vírica, más particularmente una infección vírica. Preferentemente, dicha infección microbiana es una infección microbiana que induce la apoptosis neuronal, tal como la poliomielitis (Blondel et al., 2005). A título de ejemplo de infección vírica, se proporciona la infección por poliovirus o la infección por virus del Nilo Occidental.

25 Según otra realización de la invención, dicha enfermedad, trastorno o condición es o implica una enfermedad, trastorno o infección no vírico, más preferentemente una enfermedad, trastorno o condición no bacteriano o no vírico, todavía más preferentemente una enfermedad, trastorno o condición no microbiano.

30 Según una realización de la invención, dicha enfermedad o trastorno es o implica una enfermedad o trastorno neurodegenerativo (por ejemplo una enfermedad o trastorno neurodegenerativo crónico), tal como encefalopatía no vírica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple (EM) o enfermedad genética rara. Preferentemente, dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es una enfermedad o trastorno no vírico, más preferentemente una enfermedad o trastorno no bacteriano y no vírico, todavía más preferentemente un trastorno no microbiano.

Según una realización de la invención, dicha condición es o implica una condición neurodegenerativa, tal como el envejecimiento. Preferentemente, dicha condición neurodegenerativa es una condición no vírica, más preferentemente una condición no bacteriana y no vírica, todavía más preferentemente una condición no microbiana.

40 Según una realización de la invención, dicha enfermedad, trastorno o condición es o implica una lesión física o isquémica del sistema nervioso, tal como convulsión, ictus, traumatismo y epilepsia. Preferentemente, dicha lesión física o isquémica es una enfermedad, trastorno o condición no vírico, más preferentemente una enfermedad, trastorno o condición no bacteriano y no vírico, todavía más preferentemente una enfermedad, trastorno o condición no microbiano.

50 Según una realización de la invención, dicha enfermedad, trastorno o condición implica la presencia de un agente neurotóxico químico y/o de un estrés oxidativo. Preferentemente, dicha enfermedad, trastorno o condición es una enfermedad, trastorno o condición no vírico, más preferentemente, una enfermedad, trastorno o condición no bacteriano y no vírico, todavía más preferentemente una enfermedad, trastorno o condición no microbiano.

55 Según una realización de la invención, dicha enfermedad es un neoplasma, más particularmente un neoplasma que comprende neuronas neoplásicas. El término "neoplasma" en la presente memoria se refiere más particularmente a un neoplasma maligno, más particularmente un cáncer, todavía más particularmente un tumor o una leucemia, todavía más particularmente un tumor.

60 Cualquier modo de administración que el experto en la materia encuentre apropiado se encontrará comprendido dentro de la presente invención. Según cómo se formule el producto de la invención, puede administrarse por vía parenteral o entérica (por ejemplo, oral), preferentemente por vía parenteral, más preferentemente mediante inyección parenteral.

La invención se refiere además a la utilización de un polinucleótido de la invención, un vector de la invención, un vector derivado de lentivirus de expresión de la invención, una partícula pseudotipada de vector lentivírico de la invención, una célula o una composición de la invención, para la preparación de un medicamento o un fármaco para

el tratamiento y/o paliación y/o prevención de cualquier enfermedad, trastorno o condición según se define en las reivindicaciones.

La invención se refiere además a un método de tratamiento de un sujeto, más particularmente de un ser humano, que lo necesita, que comprende administrarse en dicho sujeto o ser humano por lo menos un polinucleótido de la invención, un vector de la invención, un vector derivado de lentivirus de expresión de la invención, una partícula pseudotipada de vector lentivírico de la invención, una célula de la invención o una composición de la invención. Dicho método de tratamiento está destinado al tratamiento y/o paliación y/o prevención de cualquier enfermedad, trastorno o condición según se define en las reivindicaciones.

Los productos de la invención no son agentes inmunogénicos o adyuvantes o como mínimo no se utilizan como agentes inmunogénicos o adyuvantes y no se utilizan bajo condiciones que permitirían que el polipéptido de la invención actuase como agente inmunogénico o adyuvante. Los productos de la invención no generan una respuesta inmunológica humoral detectable tras la administración.

La presente solicitud describe además un método para determinar la neurosupervivencia y/o actividad de neuroprotección de una molécula dada en una célula, que comprende:

- (a) añadir una molécula que debe someterse a ensayo en contacto con una célula o cultivo celular, cultivo de células,
- (b) medir la expresión de un juego de genes que consiste o comprende los cinco genes celulares ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1, en una célula o cultivo celular de la etapa a), y
- (c) normalizar la expresión de cada uno de los genes medidos en la etapa b) respecto a la expresión de los mismos genes medidos en una célula del mismo tipo celulares que no ha estado en contacto con dicha molécula, en el que una modulación estadísticamente significativa de la expresión de los genes de dicho juego revela que dicha molécula puede presentar una actividad de neurosupervivencia y/o de neuroprotección.

En una realización particular, la etapa b) comprende además la medición de la expresión de por lo menos un gen adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en los doce genes celulares siguientes: PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS. En este caso, cada gen adicional se normaliza en la etapa c) respecto a la expresión del mismo gen adicional medido en una célula del mismo tipo celular que no ha estado en contacto con dicha molécula.

De esta manera, en una realización particular, el método para determinar la actividad de neurosupervivencia y/o neuroprotección de una molécula en una célula, comprende:

- (a) añadir una molécula que debe someterse a ensayo en contacto con una célula o cultivo celular, cultivo de células,
- (b) medir la expresión de un juego de genes que consiste o que comprende los cinco genes celulares siguientes: ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1, y opcionalmente por lo menos un gen adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en los doce genes celulares siguientes: PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS, en una célula o cultivo celular de la etapa a), y
- (c) normalizar la expresión de cada uno de los genes medidos en la etapa b) respecto a la expresión de los mismos genes medidos en una célula del mismo tipo celulares que no ha estado en contacto con dicha molécula,

en el que una modulación estadísticamente significativa de la expresión de los genes de dicho juego revela que dicha molécula puede presentar una actividad de neurosupervivencia y/o de neuroprotección.

Las secuencias de nucleótidos de los genes ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B, PAFAH1B1, PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS son los definidos en la SEC ID nº 236 a nº 252, respectivamente.

Dicho método (o procedimiento) comprende, en una primera etapa, añadir una molécula que debe someterse a ensayo en contacto con una célula o cultivo celular.

La expresión "añadir una molécula que debe someterse a ensayo en contacto con una célula o cultivo celular" pretende referirse a que la molécula debe ser capaz de interactuar con el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana y, por lo tanto, debe expresarse en el citoplasma de dicha célula o cultivo celular, en particular en una célula o cultivo celular que expresa la proteína MAST-2 humana. De esta manera, la primera etapa consiste en expresar la molécula que debe someterse a ensayo en el citoplasma de la célula.

De esta manera, puede utilizarse cualquier método conocido por el experto en la materia para transfectar o transformar células o provocar que la célula sea permeable a la molécula, en particular según la naturaleza de la molécula.

A título de ilustración de dicha expresión en el citoplasma, con independencia de la naturaleza de la molécula que debe someterse a ensayo, la molécula puede transportarse al interior del citoplasma de una célula, utilizando liposomas, mediante el contacto de dicha célula con un liposoma que contiene la molécula que debe someterse a ensayo, o mediante electroporación o mediante administración de nanopartículas.

5 A modo de realización particular, y en el caso de que la molécula sea una proteína o un polipéptido, la expresión puede resultar de la transfección de dicha célula con un ácido nucleico, un plásmido o un vector que contiene la secuencia de ácidos nucleicos codificante de dicha proteína o polipéptido. En dicha realización, la primera etapa del método consiste en transfectar dicha célula con un ácido nucleico, cualquier plásmido o un vector que contiene la  
10 secuencia de ácidos nucleicos codificante de dicha proteína o polipéptido. En una realización particular, la molécula es un polipéptido de la invención según se define en la presente memoria. En dicha realización, la primera etapa del método consiste en transfectar dicha célula con un polinucleótido o un vector según se define en la memoria. Los métodos conocidos comprenden la transfección basada en sustancias químicas, tal como el fosfato de calcio, los liposomas catiónicos (DOTMA y DOPE, lipofectamina y UptiFectin), los polímeros catiónicos (DEAE-dextrano, polietilimina, Fugene, LT-1, GeneJuice y JetPE) y métodos no químicos, tales como la electroporación, sonoporación, transfección óptica, electrotransferencia génica o impalefección.

20 Alternativamente, una célula o cultivo celular también puede transducirse con una partícula vírica, que comprende en su genoma vírico, la secuencia de ácidos nucleicos codificante de la proteína o polipéptido que debe someterse a ensayo. A modo de realización particular, las partículas definidas en la presente memoria pueden utilizarse para transducir células o un cultivo celular.

25 Con el fin de determinar la actividad de neurosupervivencia y/o neuroprotección de una molécula, el método se implementa en una célula neuronal, en particular que expresa la proteína MAST-2, preferentemente una célula neuronal humana. En una realización particular, dichas células son neuronas premitóticas humanas, neuronas humanas inmaduras, tales como células de neuroblastoma. El método preferentemente se implementa en células SH-SY5Y, las células NT2-N, las células NS o las células NS-SK-N-SH, tal como se ha definido anteriormente.

30 La segunda etapa comprende medir, en una célula o cultivo celular, que ha estado en contacto con la molécula que debe someterse a ensayo, la expresión de un juego de genes que consisten o comprende los cinco genes celulares siguientes: ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1. Dicha etapa puede comprender además la medición de la expresión de por lo menos un gen adicional, en particular, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 genes, seleccionados de entre el grupo que consiste en los doce genes celulares siguientes: PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS.  
35

El término "medir" se refiere a someter a ensayo, en particular detectar el producto o varios productos que resultan de la expresión de un gen celular, encontrándose dicho producto en forma de un ácido nucleico, especialmente ARN, ARNm, ADNc, polipéptido, proteína o cualesquiera otros formatos. En una realización particular, la medición de la expresión génica comprende detectar un juego de dianas nucleótidos, correspondiendo cada diana nucleótido al producto de expresión de un gen comprendido en el juego.  
40

La expresión "diana nucleótido" se refiere a una molécula de ácidos nucleicos la expresión de la cual debe medirse, preferentemente medirse cuantitativamente. La expresión "medición de la expresión" se refiere a que se mide el producto o productos de expresión, en particular el producto o productos de transcripción de un gen. El término "cuantitativo" se refiere a que el método se utiliza para determinar la cantidad o el número de copias de los productos de expresión, en particular los productos de transcripción o las dianas nucleótido. Lo anterior se opone a la medición cualitativa, el objetivo de la cual es determinar únicamente la presencia o ausencia de dicho producto o productos de expresión.  
45

50 Una diana nucleótido es en particular un ARN, y más particularmente un ARN total. En una realización preferente, la diana nucleótido es ARNm o transcritos. Según los métodos utilizados para medir el nivel de expresión génica, puede utilizarse el ARNm para obtener ADNc o ARNc, que seguidamente se detecta y posiblemente se mide.

55 Los productos de expresión o las dianas nucleótido preferentemente se preparan a partir de un cultivo celular, en particular tras el aislamiento o incluso la purificación. En el caso de que las dianas nucleótido sean de ARNm, también puede llevarse a cabo una etapa adicional que comprende o consiste en la retrotranscripción de dicho ARNm en ADNc (ADN complementario) antes de la etapa de detección de la expresión. Opcionalmente, el ADNc también puede transcribirse in vitro para proporcionar ARNc.

60 Durante la etapa de preparación y antes de someter a ensayo la expresión, el producto o productos de expresión o la diana o dianas nucleótidos pueden marcarse, con marcadores o etiquetas isotópicas (tal como radioactivas) o no isotópicas (tal como fluorescentes, coloreadas, luminiscentes, de afinidad, enzimáticas, magnéticas, térmicas o eléctricas).

Cabe indicar que las etapas llevadas a cabo para someter a ensayo la expresión génica no debe alterar la expresión cualitativa o cuantitativa (número de copias) del producto o productos de expresión o la diana o dianas nucleótidos o no debe interferir con la etapa siguiente que comprende someter a ensayo la expresión cualitativa o cuantitativa de dicho producto o productos de expresión o diana o dianas nucleótidos.

5 La etapa de perfilado de la expresión génica comprende determinar la expresión de un juego de genes. Dicho juego se define como un grupo de genes que debe someterse a ensayo para un ensayo, y especialmente realizarse simultáneamente, en el mismo cultivo celular.

10 Un juego de genes consiste o comprende los cinco genes celulares siguientes: ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1. El juego de genes puede comprender además por lo menos un gen adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en los doce genes celulares siguientes: PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS.

15 Además, además de dichos genes, la etapa b) puede comprender la medición de la expresión de otros genes celulares y en particular la medición de la expresión de por lo menos un gen o genes celulares seleccionados de entre el grupo que consiste en los genes que participan en la ruta de señalización PI3K/Akt o los genes que participan en la proliferación celular, la adhesión celular, la diferenciación celular, los factores de crecimiento y las funciones sinápticas.

20 En una realización particular, el juego de genes utilizado en la etapa b) incluye entre 5 y 17 genes, en particular (1) exactamente los cinco genes celulares siguientes: ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1, o (2) por lo menos los cinco genes celulares siguientes: ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1, y entre 1 y 12 genes, en particular entre 1 y 10 o entre 1 y 5 genes, seleccionados de entre el grupo que consiste en los doce genes celulares siguientes: PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS. De esta manera, en una realización particular, el juego de genes consiste en 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 genes.

30 En la etapa c) del método, la expresión de cada gen del juego, según se ha medido en la etapa b), se normaliza, es decir, que para cada gen, la expresión medida en la etapa b) se compara con la expresión del mismo gen tal como se mide en una célula del mismo tipo celular, en particular del mismo cultivo celular o línea celular, que no ha sido puesto en contacto con la molécula que debe someterse a ensayo. De esta manera, se calculó la proporción siguiente:

35 
$$\frac{\text{expresión de un gen, medida en una célula en contacto con la molécula que debe someterse a ensayo.}}{\text{expresión del mismo gen medida en una célula no en contacto con dicha molécula}}$$

40 Dicha proporción permite determinar la expresión relativa de cada gen, es decir, si la expresión de cada gen está incrementada o reducida como resultado del contacto con la molécula que debe someterse a ensayo. El término "incrementar" o "reducir" se refiere a que la expresión de un gen es estadísticamente superior o estadísticamente inferior en una célula que se pone en contacto con la molécula que debe someterse a ensayo en comparación con una célula del mismo tipo celulares no puesta en contacto con dicha molécula. Una expresión se considera estadísticamente diferente en el caso de que el valor de p (p) tal como se calcula mediante la prueba t de Student sea  $< 0,05$ .

45 Llevando a cabo el método tal como se describe en la presente memoria, una molécula, y en particular un polipéptido de la invención, se considera que presenta un fenotipo de neurosupervivencia (es decir, neuroprotección y/o neurogénesis y/o neuroregeneración y/o arborización y/o neurorestauración) en el caso de que la expresión de los genes contenidos en el juego tal como se define en la presente memoria se encuentre modificado de una manera estadísticamente significativa.

50 A título de ejemplo, una molécula, y en particular un polipéptido de la invención, se considera que presenta un fenotipo de neurosupervivencia (es decir, neuroprotección y/o neurogénesis y/o neuroregeneración y/o arborización y/o neurorestauración) en el caso de que los genes ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1 se infraexpresen en grado estadísticamente significativo, en particular en un factor de por lo menos 1,5, en comparación con la expresión de los mismos genes en una célula (cultivo) que no ha estado en contacto con dicha molécula (control negativo); puede calcularse la infraexpresión mediante la implementación del experimento descrito posteriormente, en la sección A.5 (resultados en la sección B.10), en la que el control negativo es un cultivo celular simuladamente infectado.

60 La solicitud describe además un kit adecuado para llevar a cabo el método tal como se define en la presente memoria, que comprende:

65 a. una pluralidad de parejas de cebadores específicos para un juego de genes tal como se define en la presente memoria, en particular un juego de genes que consiste o que comprende los cinco genes celulares

siguientes: ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1, y opcionalmente por lo menos un gen adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en los doce genes celulares siguientes: PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, DRD2, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH, BTK y FOS, y

5 b. opcionalmente reactivos necesarios para la amplificación de las dianas nucleótido de dichos genes celulares por dichos cebadores, y opcionalmente reactivos para la detección de los productos de amplificación.

10 Tal como se define en la presente memoria, una pareja de cebadores consiste en un polinucleótido directo y un polinucleótido inverso, presentando cada cebador la capacidad de hibridarse con su diana nucleótida y de amplificar, bajo las condiciones y con los reactivos apropiados, una secuencia de nucleótidos enmarcada por su secuencia complementaria, en la secuencia de su diana nucleótida.

15 Las parejas de cebadores presentes en los kits de la invención son específicos para un gen, es decir, cada pareja de cebadores amplifica las dianas nucleótidas de un y sólo un gen de entre el juego. Por lo tanto, se excluye que una pareja de cebadores específica para un gen amplifique, de manera exponencial o incluso lineal, las dianas nucleótidas de otro gen y/o otros ácidos nucleicos contenidos en la muestra. De esta manera, la secuencia de un cebador (la pareja de la cual es específica para un gen) se selecciona para que no se encuentre en una secuencia presente en otro gen, no es complementaria a una secuencia presente en dicho otro gen y/o no es capaz de hibridarse bajo condiciones de amplificación tal como se definen en la presente solicitud con la secuencia de las dianas nucleótidas de dicho otro gen.

20 En una realización particular, el cebador o cebadores directo y/o inverso pueden marcarse, mediante métodos isotópicos (tal como radioactivos) o no isotópicos (tal como fluorescentes, biotina y fluorocromo). El marcaje del cebador o cebadores conduce a marcar el amplicón (producto de amplificación), ya que los cebadores se incorporan en el producto final.

25 El diseño de una pareja de cebadores es bien conocido de la técnica y en particular puede llevarse a cabo haciendo referencia a Sambrook et al. (Molecular Cloning, A laboratory Manual, tercera edición; capítulo 8 y en particular las páginas 8.13 a 8.16). Se encuentran disponibles diversos programas de software para diseñar parejas de cebadores, tales como Oligo™ o Primer3.

30 Por lo tanto, cada cebador de la pareja (directo e inverso) presenta, independientemente uno de otro, las características siguientes:

- 35 - su tamaño es de entre 10 y 50 pb, preferentemente de entre 15 y 30 pb, y  
 - presenta la capacidad de hibridarse con la secuencia de las dianas nucleótidas de un gen.

40 En una realización particular, en el caso de que se utilicen las parejas de cebadores en una reacción de amplificación simultánea realizada en la muestra, los diversos cebadores presentan la capacidad de hibridarse con sus dianas nucleótidas respectivas a la misma temperatura y bajo las mismas condiciones.

45 Las condiciones convencionales para la amplificación por PCR son bien conocidas de la técnica y en particular en Sambrook et al. Un ejemplo de condiciones comunes de amplificación mediante PCR: dNTP (200 mM), MgCl<sub>2</sub> (0,5 a 3 mM) y cebadores (100 a 200 nM).

50 En una realización particular, la secuencia del cebador es 100% idéntica a una de las cadenas de la secuencia de la diana nucleótida con la que debe hibridarse, es decir, es 100% complementaria a la secuencia de la diana nucleótida con la que debe hibridarse. En otra realización, la identidad o complementariedad no es 100%, pero la similitud es por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90% o por lo menos 95% respecto a su secuencia complementaria en la diana nucleótida. En una realización particular, el cebador difiere de su contrapartida en la secuencia de la diana nucleótida en 1, 2, 3, 4 o 5 mutaciones (delección, inserción y/o sustitución), preferentemente en 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de nucleótidos. En una realización particular, las mutaciones no se encuentran localizadas en los últimos 5 nucleótidos del extremo 3' del cebador.

55 En una realización particular, el cebador, que no es 100% idéntico o complementario, mantiene la capacidad de hibridarse con la secuencia de la diana nucleótida, de manera similar al cebador, que es 100% idéntico o 100% complementario a la secuencia de la diana nucleótida (bajo las condiciones de hibridación definidas en la presente memoria). En aras de la especificidad, por lo menos uno de los cebadores (que presenta una similitud de por lo menos 80% tal como se ha definido anteriormente) de la pareja específica para un gen no puede hibridarse con la  
 60 secuencia que se encuentra en las dianas nucleótidas de otro gen del juego y de otro gen de la muestra.

En la Tabla 2 se dan a conocer ejemplos de cebadores que pueden utilizarse para medir la expresión de los genes celulares listados en la presente memoria.

Tabla 2

Gen	Cebador directo (SEC ID)	Cebador inverso (SEC ID)
ROBO1	GTGTGGTGTGTGGCTTCA (253)	GTATACAGTCTCATGCC (254)
POU4F1	CCCTCCCTGAGCACAAG (255)	GTGGGCAGGCAGGCC (256)
PTN	GGCAAGAAACAGGAGAAGA (257)	GTTTGCTGATGCTTTT (258)
PAR6B	CATATAGTCATTAGTATG (259)	CTGGGAGAATATCCACG (260)
PAFAH1B1	CGGCAAGCTTCTGGCTTC (261)	GCATTCAAAGCCCTG (262)
PIK3CG	CGAGATCTACGACAAGTACC (263)	CCGGTGCCTGGCCTTCCAGT (264)
BMP2	CCACCATGAAGAATCTTTG (265)	ATTAAGAAGAATCTCCGG (266)
DRD1	GTGTCAGAGCCCCTGATGTG (267)	GTCCCGTCCATGGCAGAG (268)
PAX5	CGTCAGTCCATCAACAGG (269)	GGAAGCTGGGACTGGTTG (270)
S100A6	CACCGACCGCTATAAGG (271)	GCCAAATGCGACGCGAGCG (272)
DRD2	CATTGTCACCCCTGCTGGTC (273)	GGTGTGACTCGCTTGC (274)
HDAC7	GTAGTAGCAGCAGCCCG (275)	AGGATGGGATTGGGGC (276)
HEY2	GCAGCCCTGCTCCAGCCCA (277)	CTGAAGTTGTGGAGAGG (278)
INHBA	GGGGGAGAGGAGTGAAGT (279)	GAAGACATGCCAGGTGC (280)
SHH	GCTGGCCCGCTGGCGGTGG (281)	GCAGTGGATATGTGCCTTGG (282)
BTK	GAATATTTTATCTTGGAGGA (283)	AGCCTTCTGCCATTTTT (284)
FOS	GAGGAGGCCTTCACCCTGCC (285)	TGCTCTTGACAGGTTCCACT (286)

En la solicitud, el término "comprendiendo", que es sinónimo de "incluyendo" o "conteniendo", es abierto y no excluye uno o más elementos, ingredientes o etapas de método adicionales no citados, mientras que la expresión "que consiste en" es una expresión cerrada, que excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente adicional que no se cita explícitamente.

La expresión "que consiste esencialmente en" es una expresión parcialmente abierta, que no excluye uno o más elementos, etapas o ingredientes adicionales no citados, con la condición de que dichos elementos, etapas o ingredientes adicionales no afecten materialmente a las propiedades básicas y nuevas de la invención.

El término "comprendiendo" (o "comprende") por lo tanto incluye el término "consistiendo" ("consiste en"), así como la expresión "consistiendo esencialmente en" ("consiste esencialmente en"). De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el término "comprendiendo" (o "comprende") se refiere, en la presente solicitud, a que comprende más particularmente el término "consistiendo" ("consiste en") y la expresión "consistiendo esencialmente en" ("consiste esencialmente en").

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo y no a título limitativo.

## EJEMPLOS

### A. Materiales y métodos

#### A.1. Cálculo de calorimetría de titulación isotérmica (CTI)

Se realizaron mediciones de CTI utilizando los calorímetros VP-ITC y VP-ITC200 (MicroCal). Se tituló MAST2-PDZ a 298°K mediante inyecciones de los polipéptidos (25 a 45 alícuotas consecutivas de 5 a 7  $\mu$ l a intervalos de 6 min). Los datos en bruto se normalizaron y se corrigieron para los calores de dilución de los polipéptidos. Se determinaron las constantes de disociación de equilibrio ( $K_D$ ) llevando a cabo un ajuste de curva no lineal de los datos corregidos a un modelo con un juego de sitios utilizando el software Origin7.0 (OriginLab). Todas las muestras se prepararon en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5. Los datos se registraron con MAST2-PDZ a una concentración inicial de 30  $\mu$ M y con péptido a concentraciones iniciales comprendidas entre 250  $\mu$ M y 350  $\mu$ M.

#### A.2. Cultivo celular

Las células de neuroblastoma humano, SH-SY-5Y, y el cultivo de células NT2-N humanas, se describen, respectivamente, en Prehaud C. et al., 2010, y en Prehaud C. et al., 2005, y se detallan en la memoria anteriormente proporcionada. Las células se cultivaron en medio RPMI tal como se indica en las instrucciones del fabricante ([http://www.cellomics.com/content/menu/Neuroscreen-1\\_Cells/](http://www.cellomics.com/content/menu/Neuroscreen-1_Cells/)).

### A.3. Producción de lentivirus

Las secuencias de nucleótidos de Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS se clonaron a partir del plásmido G-[SP-(2aa)-TM-Cyto] descrito en la solicitud nº WO2010/116258. Las secuencias de nucleótidos de Neurovita1 y de Neurovita1 delta PDZ-BS (dadas a conocer en el documento nº WO2010/116258) y de Neurovita2 se obtuvieron mediante PCR y se clonaron en pLenti6.3/V5-TOPO® mediante la utilización del kit de clonación TA (K5315-20, Invitrogen, Francia). Los lentivirus se obtuvieron en células 293T, transfectadas con vectores codificantes de los polipéptidos Neurovita 1, Neurovita 1 delta PDZ-BS o Neurovita 2, mediante los procedimientos estándares, tal como se describen en Vitry S. et al., 2009. Se sometió a ensayo la cantidad de partículas de VIH mediante la utilización del kit ELISA de VIH p24 (Perkin Elmer, NEK050). La infectividad de los lentivectores recombinantes en células NS, SH-SY-5Y y NT2-N se monitorizó sistemáticamente mediante qRT-PCR.

### A.4. Perfilado del quinoma

El perfilado del quinoma se llevó a cabo mediante Pepscan presto (Países Bajos) en matrices de quinasas PepChip siguiendo las instrucciones del fabricante (<http://www.pepscan.com/presto/products-services/pepchip/#kinase-profiling>). Brevemente, las células NT2-N se infectaron simuladamente (control) o se infectaron con rRABV CVS HQ de neurosupervivencia (Prehaud C. et al., 2010) durante 45 h antes de la recolección. El rRABV CVS HQ (cepa CVS-NIV) ha sido depositado en el CNCM el 1 de abril de 2009 bajo el número de depósito I-4140. Se trataron 10.000 mm<sup>2</sup> de células NT2-N por duplicado para cada condición. Los lisados celulares se prepararon en tampón MPER que contenía anti-proteasas (Pierce, Thermofisher, Francia) y los sobrenadantes de ultracongelaron en nitrógeno líquido antes de la utilización. Las matrices de quinasas PepChip cubrían el quinoma humano completo (Manning G. et al., 2002). Los datos se sometieron a análisis estadístico de Kolmogorov-Smirnov con un valor de corte de  $p=0,001$  antes de la validación. Se seleccionó una proporción de medias umbral  $>1,96SE$  (elevada astringencia). Los puntos representan el complejo de quinasas organizado tal como es definido por Gene Network Central pro (Qiagen, Alemania).

### A.5. Perfilado centrado en rutas

Se realizó un seguimiento de la expresión génica mediante la utilización de matrices de PCR de perfilado centrado en rutas de QIAGEN (Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante (<http://www.sabiosciences.com/RTPCR.php>): la matriz de PCR de señalización PI3K-AKT humana (ref.: PAHS-058) y la matriz de PCR de neurogénesis humana y de células madre neurales (ref.: PAHS-404). Brevemente, se infectaron 15,7 mm<sup>2</sup> de células NT2-N con 900 ng de lentivectores p24. Se aisló el ARN total mediante la utilización del kit de purificación RNeasy (QIAGEN, incluyendo el tratamiento con ADNasa 1) y se sometió a síntesis de ADNc (SABioscience, USA) y qPCR (aparato de PCR en tiempo real ABI Fast 7500). Se realizaron experimentos por duplicado y se sometió a ensayo el control de calidad para cada placa de PCR. Los datos se analizaron con la interfaz del web de QIAGEN (<http://www.sabiosciences.com/pcrarraydataanalysis.php>).

Se calcularon los factores de regulación de acuerdo con el método comparativo. En el método comparativo o  $\Delta\Delta Ct$  de análisis de datos de qPCR, los valores de Ct obtenidos de dos muestras experimentales de ARN diferentes se normalizaron directamente respecto a un gen de mantenimiento y después se compararon. Dicho método supone que las eficiencias de amplificación del gen de interés y de los genes de mantenimiento son próximas al 100% (referidas a una pendiente de la curva estándar o de calibración de -3,32). En primer lugar, la diferencia entre los valores de Ct ( $\Delta Ct$ ) del gen de interés y el gen de mantenimiento se calculó para cada muestra experimental. A continuación, se calculó la diferencia de los valores de  $\Delta Ct$  ( $\Delta\Delta Ct$ ) entre muestras experimentales y de control (células simuladamente infectadas). A continuación, el factor de cambio de expresión del gen de interés entre las dos muestras es igual a  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ . El factor de diferencia (factor de cambio) se calculó mediante la ecuación  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ . Para el factor de regulación, cualquier factor de regulación (o factor de cambio) inferior a 1 (que significa que el gen está regulado negativamente) se invirtió negativamente, modificando el número fraccionaron por un número entero [por ejemplo, para un gen con un valor del factor de cambio de 0,31, el factor de regulación dado es de -3,2 veces, lo que significa que este gen particular está regulado negativamente en 3,2 veces].

La agrupación de los genes en complejos se realizó mediante la utilización del programa Gene Network Central pro (Qiagen, Alemania).

### A.6. Crecimiento de las neuritas

Los ensayos de crecimiento de neuritas han sido extensamente descritos en Prehaud C. et al., 2010. Se sembraron células de neuroblastoma humano SH-SY5Y en placas de 24 pocillos (material de plástico Cell Bind, Corning, USA) a una densidad de 40.000 células por pocillo en medio no diferenciador [DMEMF12 (Invitrogen, Reino Unido) con suero de feto bovino al 20% más Pen:Strep al 1% y glutamina al 1%) y se cultivó durante la noche a 37°C; 24 h después de la siembra se substituyó el medio de no diferenciación por medio de diferenciación [medio Neurobasal (Invitrogen, Reino Unido) complementado con complemento B27 (Invitrogen, Reino Unido), P/S al 1%, glutamina al 1% y db-AMPC 1 mM (dibutiril-AMPC permeable a través de membrana, Sigma)] y las células se incubaron durante 6

h. A continuación, las células se infectaron con 30 ng de lentivector p24 en medio de diferenciación. Tras 1 h de incubación, las células se lavaron una vez con medio de diferenciación y tras añadir medio de diferenciación, se incubaron durante 24 h a 37°C. Treinta horas después de la diferenciación, las células se fijaron con paraformaldehído al 3% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 20 min a temperatura ambiente (TA), seguido del tratamiento durante 5 min con Triton-X-100 al 0,1% y suero de cabra normal al 50% (NGS) en PbS durante 1 h a TA. Se utilizó anticuerpo anti-tubulina  $\beta$ III específico neuronal (Promega, Francia) y anticuerpo anti-nucleocápside RABV para teñir los procesos de las neuritas y para revelar la infección por RABV, respectivamente. Alternativamente, las células también se tiñeron con cristal violeta, que conserva los procesos de las neuritas.

Se realizó un seguimiento de las células NS durante 72 h y se trataron con 200 ng/ml de NGF en el tiempo=0 (sólo un resultado). Se midió el crecimiento de las neuritas (CN) tal como se ha indicado anteriormente para SH-SY5Y con la excepción de que el CN se siguió 72 h post-infección y las células NS se cultivaron en todo momento en su medio de alimentación (Cellomics, USA).

En ambos casos, se obtuvieron imágenes de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y y células NS utilizando un microscopio de UV Leica DM 5000B dotado de una cámara DC 300FX (objetivos de x40 o x20) y se analizaron utilizando software ImageJ 1.38X (Wayne Rasband, NIH, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>) y su software complementario NeuronJ (Meijering et al., 2004; <http://www.imagescience.org/meijering/software/neuronj/>). La longitud media de la neurita por neurona se determinó a partir de experimentos por triplicado.

#### A.7. Ensayo de rascado (regeneración axonal)

Para los ensayos inducidos por rascado, se sembraron 200 mm<sup>2</sup> de células NT2-N (n=8) infectadas con 30 ng de lentivectores p24, sobre placas de 12 pocillos recubiertos con poli-D-lisina-laminina (Sarstedt, Alemania) y se cultivaron durante dos días con el fin de que se recuperasen completamente tras la tripsinización. Se cambió el medio 2 h antes del rascado. Se realizaron lesiones individuales con una aguja para inyección (26GX1/2", 12-4,5). Se realizaron por lo menos 10 rascados para cada pocillo individual. Las células se fijaron con PFA (al 4%) 6 días después de las lesiones y se tiñeron con solución de cristal violeta. Se obtuvieron imágenes de las células utilizando un microscopio Leica DM 5000B dotado de una cámara DC 300FX (objetivo x20) y se analizaron utilizando el software ImageJ 1.38X (Wayne Rasband, NIH, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>) y software complementario NeuronJ. Se determinó el porcentaje medio de neuronas en regeneración a partir de 8 experimentos.

#### A.8. Arborización

Se llevó a cabo un análisis de Sholl, que es un medio para medir la arborización dentrítica, según Sahay A. et al. Y Lioy D.T. et al., Nature, 2011. Se analizó la complejidad de las neuritas a partir de imágenes de 8 bits mediante la utilización del software complementario ImageJ Sholl Analysis (<http://www-biology.ucsd.edu/labs/ghosh/software/>). Las imágenes se obtuvieron 72 h post-infección (p.i.) con lentivectores.

#### A.9. Silenciamiento de MAST2

Se silenció la expresión génica de MST2 con el juego específico de lentivirus basados en shARN desarrollado por el RNAI Consortium (TRC, MIT y Harvard, comercializado por ThermoScientific-ABgene, RHS4533-NM\_015112). Se produjeron lentivirus recombinantes tal como se ha indicado anteriormente. Se infectaron 15,7 mm<sup>2</sup> de células NT2-N con 900 ng de p24 de cada lentivector. Se evaluó la eficiencia del silenciamiento mediante qRT-PCR 2 días post-infección con el juego de cebadores específico QT00042574 (Qiagen, Alemania). A continuación, se utilizaron las células inmediatamente después para los experimentos.

### B. Resultados

#### B.1. Perfilado del quinoma en células NT2-N durante la neuroprotección mediada por el RABV

La incubación con la matriz PepChip Kinomics (que cubre el quinoma humano completo, es decir, más de 518 quinasas) con lisados celulares derivados de células NT2-N infectadas con rRABV CVS HQ de neurosupervivencia reveló que sólo resultaban estimuladas 17 quinasas, bajo condiciones de elevada astringencia (Tabla 3). La totalidad de dichas quinasas están relacionadas, tal como se muestra en la figura 3B.

Tabla 3

Quinasa	Nombre	Factor de regulación de la activación	Grupo de quinasas
AKT1*	Proteína quinasa B	6,69693	AGC
PIK3CG*	Fosfoinositida-3-quinasa, catalítica, polipéptido gamma	3,81055	Otro
CSNK2A1*	Caseína quinasa 2, alfa 1	3,30198	Otro
SRC	Protooncogén tirosina proteína quinasa	2,52567	TKL
PDLIM5	PDZ y LIM dominio 5	2,47084	TKL
MAP4K1=MEKKK1	Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 1	2,26839	STE
ROCK1	Proteína quinasa 1 que contiene superenrollamiento asociada a Rho	2,14479	AGC
GRK6	Receptor quinasa 6 acoplado a proteína G	2,10186	AGC
GRK5	Receptor quinasa 5 acoplado a proteína G	2,05385	AGC
PDK1*	piruvato deshidrogenasa quinasa, isoenzima 1	1,82555	AGC
CDK1	Quinasa 1 dependiente de ciclina	1,82134	GMC
ACVR1B	Receptor de activina A, tipo IB	1,65481	TKL
RPS6KA2	Proteína quinasa S6 ribosómica, 90 kDa	1,65099	AGC
MAPK14* = p38 alfa	Proteína quinasa 14 activada por mitógeno	1,61328	CMGC
ATM*	Mutación ataxia-telangiectasia	0,61628	atípico
PRKCA*	Proteína quinasa C, alfa	0,35932	PKC
MAPK8* JNK, JNK1, JNK1A2, JNK21B1/2, PRKM8, SAPK1	Proteína quinasa 8 activada por mitógeno	0,06722	CMGC
análisis estadístico de Kolmogorov-Smirnov, p de corte=0,001 Proporciones umbral de medias >1,96 SE *: participa en la ruta de señalización Pi3K-AKT			

## B.2. Crecimiento de las neuritas en células SH-SY5Y y en células NS transducidas con lentivectores expresantes de Neurovita 1

5 Se diseñaron los constructos siguientes: Polipéptido Neurovita 1 y polipéptido Neurovita 1 delta PDZ-BS (figura 4A). Las secuencias de nucleótidos y proteicas eran las siguientes:

### Neurovita 1

10 - polinucleótido:

ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTCCATTGTGTTTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGA  
15 GTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCTGATGACATGTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAAC  
CTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTGAGTCACTCCCCAAAGCGGGGAAGATCATATCTTCA  
TGGAATCACACAAGAGTGGGGGTGACACCAGACTGTGA (SEC ID nº 8).

- polipéptido:

20 MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRVRNRSEPTQHNLRGTRGREGVSVTPQSGKIISWESH  
KSGGQTRL (SEC ID nº 9).

### Neurovita1 delta PDZ-BS (sin el dominio PDZ-BS)

25 - polinucleótido:

ATGGTTCCTCAGGCTCTCCTGTTTGTACCCCTTCTGGTTTTCCATTGTGTTTTGGGGGGAAGTATGTATTACTGA  
30 GTGCAGGGGCCCTGACTGCCTTGATGTTGATAATTTTCTGATGACATGTTGTAGAAGAGTCAATCGATCAGAAC  
CTACGCAACACAATCTCAGAGGGACAGGGAGGGAGGTGTGAGTCACTCCCCAAAGCGGGGAAGATCATATCTTCA  
TGGAATCACACAAGAGTGGGGGTG (SEC ID nº 10).

- polipéptido:

MVPQALLFVPLLVFPLCFGGKYVLLSAGALTALMLIIFLMTCCRRVNRSEPTQHNLRGTGREVSVTPQSGKIISSWESH  
KSGG (SEC ID nº 11).

5 Los experimentos de transferencia western mostraron que Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS se expresaban en ambas líneas celulares (figura 4B). Además, la figura 4C confirmó que Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS mostraba un patrón típico de inmunofluorescencia esperado para la glucoproteína de rabdovirus.

10 El ensayo de crecimiento de neuritas en células SH-SY5Y mostraba que el polipéptido Neurovita 1 mostraba un fenotipo de fuerte crecimiento de las neuritas que estaba mediado por PDZ-BS (comparar el polipéptido con y sin el dominio PDZ-BS en la figura 5A). De manera similar, el ensayo de crecimiento de las neuritas en células NS mostró que el polipéptido Neurovita 1 no sólo mostraba un fenotipo de fuerte crecimiento de las neuritas que estaba mediado por PDZ-BS sino también incrementos de la red de las neuritas en el cultivo infectado (figura 5B).

### 15 B.3. Firma molecular de protección mediada por Neurovita 1

El perfilado de la expresión génica centrado en rutas (matriz de neurogénesis humana y células madre neurales y ruta de señalización PI3K/Akt) de las células NT2-N transfectadas con lentivector expresante de Neurovita 1 reveló una firma molecular genética tal como se representa en las figuras 6A y 6B. Dicha firma se caracteriza por los factores de regulación siguientes: Gen SHH (-1,82), gen ROBO1 (-1,69), gen PTN (-1,83), gen POU4F1 (-1,50), gen PARD6B (-1,62), gen PAFAH1B1 (-1,57), gen INHBA (-1,92), gen HEY2 (-3,49), HDAC7 (-1,60), gen DRD2 (-1,64), gen S100A6 (+3,38), gen PAX5 (+1,97), gen DRD1 (+1,59), gen BMP2 (+1,52) y gen PIK3CG (+1,79).

25 Se comparó dicho perfilado de la expresión génica con el obtenido en células NT2-N en las que se había desactivado la proteína MST2 humana (76% de silenciamiento de MAST-2) y también se transfectaron con el lentivector expresante de Neurovita 1. De esta manera, el complejo de genes identificado en la figura 7B representa los genes regulados en la infección con Neurovita 1 pero regulados diferentemente en células NT2-N, en las que la expresión de MAST2 se había desactivado. La firma molecular genética se caracteriza por los factores de regulación siguientes: Gen SHH (-2,52), gen ROBO1 (+1,00), gen PTN (+1,01), gen POU4F1 (+1,21), gen PARD6B (+1,46), gen PAFAH1B1 (+1,03), gen INHBA (-1,31), gen HEY2 (-2,27), gen HDAC7 (-1,17), gen DRD2 (-1,15), gen S100A6 (-1,44), gen PAX5 (-1,01), gen DRD1 (+2,31), gen BMP2 (+1,23) y gen PIK3CG (-2,24). Cabe mencionar la regulación inversa de los genes ROBO1, PTN, POU4F1, PARD6B, PAFAH1B1, S100A6, PAX5 y PIK3CG en el que la expresión de MAST2 ha sido silenciada, llevando a la conclusión de que MAST-2 controla el patrón de supervivencia génica mediada por Neurovita.

### 35 B.4. Regeneración de axones

Se llevó a cabo un ensayo de rascado con células NT2-N que mostraba que sólo las células NT2-N infectadas con Neurovita 1 pueden regenerar sus axones después del rascado. Ni las células no infectadas ni las infectadas con Neurovita 1 delta PDZ-BS puede hacerlo ( $p < 0,0001$ ) (figura 8).

### 40 B.5. Firma molecular de regeneración axonal mediada por Neurovita 1

45 La figura 9 representa el perfilado de expresión génica centrada en la ruta (en matrices de PCR de neurogénesis humana y de células madre neurales y de señalización PI3K-AKT humana) sobre células NT2-N infectadas con Neurovita 1 tras el rascado (sección B.4, anteriormente) en comparación con células no infectadas tras el rascado. La firma molecular genética se caracteriza por los factores de regulación siguientes:

50 Figura 9A: Matriz de PCR de señalización PI3K-AKT humana

EIF2AK2 (+1,57), FASLG (+2,13), FOXO3 (+1,5), GSK3B (+1,53), HRAS (+1,54), IRAK1 (+1,51), MAPK8 (+1,53), MTCP1 (+1,76), PDK1 (+2,71), PIK3CG (+3,78), RHEB (+1,84), RPS6KA1 (+1,99), TCL1A (+2,10), APC (-1,82), BTK (-1,61), GRB10 (-1,78), RPS6KB1 (-1,68) y TLR4 (-1,63) y Figura 9B: Matriz de neurogénesis humana y células madre neurales ALK (+2,9), GDNF (+1,5), NPTX1 (+1,56), NRG1 (+1,52), PAX5 (+1,65), S100A6 (+1,99), ASCL1 (-1,56), BDNF (-1,78), BMP15 (-2,27), BMP4 (-1,58), EGF (-2,10), INHBA (-1,89), NDP (-1,68), NEUROD1 (-3,92), NOTCH2 (-1,57), POU3F3 (-1,55) y ROBO1 (-1,98).

60 Dichas firmas moleculares muestran una fuerte regulación de los genes que participan en la ruta de señalización PI3K/Akt (figura 9A) y de los genes que participan en la proliferación, adhesión y diferenciación celulares, factores de crecimiento y funciones sinápticas (figura 9B) y demuestran que estos genes se encuentran altamente conectados (figura 9C).

B.6. Diseño de polipéptidos con secuencias optimizadas (constante de disociación y parámetros termodinámicos)

5 A partir de las estructuras de RMN de alta resolución de los presentes inventores de MAST2-PDZ en complejo con  
ligandos endógenos y víricos (Protein Data Bank códigos 2KQF y 2KYL), se caracterizó una superficie  
inesperadamente grande interacción entre el dominio y los polipéptidos. Se demostró que los polipéptidos  
interactuaban de manera similar con la diana PDZ no sólo a través de los últimos cuatro aminoácidos de las  
regiones C-terminales canónicas, sino también con otra región de anclaje en la región N-terminal de los péptidos  
sometidos a ensayo. Aunque los residuos C-terminales de los péptidos contribuyan principalmente a la intensidad de  
unión a MAST2-PDZ, la presencia de una interacción N-terminal adicional que implica una posición específica del  
péptido y una característica original del dominio PDZ refuerza claramente la especificidad y afinidad de la  
interacción. Esta superficie grande y original de interacción constituye una oportunidad para optimizar la afinidad y  
especificidad de los péptidos para MAST2-PDZ.

15 Las descripciones termodinámicas y estructurales (a nivel atómico) detalladas de los presentes inventores de los  
complejos de MAST2-PDZ/péptido (figura 10) se utilizaron para diseñar secuencias optimizadas. Los presentes  
inventores han propuesto un modelo de relación entre la afinidad de los polipéptidos para MAST2-PDZ (Neurovita) y  
sus propiedades de neurosupervivencia, en el que a mayor afinidad de los polipéptidos para el dominio MAST2-  
PDAZ (es decir, a menor  $K_D$ ), más elevadas son las propiedades de neurosupervivencia de estos polipéptidos (figura  
10B).

20 Con el fin de conservar la elevada especificidad controlada por los sitios de unión N-terminales y C-terminales del  
péptido y seleccionados por los ligandos endógenos y víricos para la interacción con MAST2-PDAZ, se dejaron sin  
modificación las secuencias terminales. La región central del péptido se modificó con el fin de incrementar la afinidad  
de las secuencias para MAST2-PDZ mediante el diseño de polipéptidos el dominio de unión a MAST2 de los cuales  
presentaba entre 11 y 13 residuos aminoácidos. La estructura general de dichos polipéptidos se representa en la  
figura 11A.

25 Se diseñaron los polipéptidos indicados en la lista, posteriormente, y se llevó a cabo una descripción termodinámica  
completa para cada complejo MAST2-PDAZ/polipéptido (en el que se estimaron los parámetros entálpicos y  
entrópicos considerando la flexibilidad y las contribuciones de los contactos polares a la intensidad de la función)

(Tabla 4):

- 35 - un polipéptido terminado en el dominio de unión a MAST-2 tal como se define en la SEC ID nº 235,
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 9 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como se  
define en la SEC ID nº 1,
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 215 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 67,
- 40 - un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 210 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 64,
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 218 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 209,
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 217 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 208,
- 45 - un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 213 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 74,
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 211 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 65,
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 214 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 66,
- 50 - un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 216 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 68, y
- un polipéptido tal como se define en la SEC ID nº 212 que termina con el dominio de unión a MAST-2 tal como  
se define en la SEC ID nº 71.

55

Tabla 4

Polipéptido	Secuencia del dominio de unión a MAST-2	SE C ID	MAST2-PDZ					PTPN4 -PDZ
			Kd ( $\mu\text{M}$ ) (constante de disociación)	error	$\Delta\text{H}$ (entalpía)	$\text{T}\Delta\text{S}$ (entropía)	n (estequiometría)	Kd ( $\mu\text{M}$ )
ATT13	SWESHKSGGETR L	235	0,57	+/- 0,05 2	-	-	-	160
VIR13 (Neurovita1)	SWESHKSGGQTR L	1	1,26	+/- 0,11	-9929	-1878,39	09996	560
439	SWEVHTQQTRL	67	0,21	+/- 0,00 2	-8454	646,66	1,022	-
441 (Neurovita2)	SWEVHGGQTRL	64	0,12	+/- 0,00 1	-10230	-808,176	1,069	544
442	SWEVHASGGQTR L	209	0,49	+/- 0,00 1	-10340	-1737,34	1,037	-
443	SWAEAQHTQQTR L	208	0,4	+/- 0,00 3	-9088	-360,878	1,007	-
453	SWEVYTGQTRL	74	0,238	-	-6511	2521,08	0,846	-
454 (Neurovita 3)	SWEVHGQTRL	65	0,0629	-	-8715	1108,56	1,01	-
455	SWEVHTGQTRL	66	0,13	-	-9434	-42,316	0,906	-
460	SWEVAGGQTRL	68	0188	-	-7484	1686,68	0,916	-
461	SWEVATQQTRL	71	0,126	-	-7688	1722,44	0,806	-

La medición de la constante de disociación ( $K_D$ ) y parámetros termodinámicos ( $\Delta\text{H}$  y  $\text{T}\Delta\text{S}$ ) mediante ITC de MAST2-PDZ mostró una ganancia significativa de afinidad de los polipéptidos optimizados de la invención para el dominio MAST2-PDZ (Tabla 4). De esta manera, todos los polipéptidos sometidos a ensayo presentaban una  $K_D$  inferior a 0,5  $\mu\text{M}$ , es decir, una ganancia de afinidad de por lo menos 2,5 en comparación con Neurovita 1. La  $K_D$  de los polipéptidos sometidos a ensayo varía entre 0,0629 y 0,49  $\mu\text{M}$ , es decir, una ganancia de la afinidad en comparación con Neurovita 1 comprendida entre 2,5 y 20. Un polipéptido particularmente interesante es el polipéptido 454 (Neurovita 3), el dominio de unión a MAST2 del cual consiste en SWEVHGQTRL, que presenta una  $K_D$  de 0,0629  $\mu\text{M}$ .

En consecuencia, mediante la modificación de la secuencia del conector flexible central de la secuencia de Neurovita, considerando la compensación de entropía/entalpía de los complejos, se incrementó drásticamente la afinidad de los polipéptidos de la invención para MAST2-PDZ.

A título de ejemplo, el polipéptido Neurovita 2 (el dominio de unión a MAST2 del cual consiste en SWEVHGGQTRL) muestra una ganancia de 10 veces de la afinidad para el dominio MAST2-PDZ en comparación con Neurovita 1 (0,12  $\mu\text{M}$  frente a 1,26  $\mu\text{M}$ ). La comparación de la secuencia del dominio citoplasmático de Neurovita 2 con la de Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS se describe en la figura 11B.

La expresión del polipéptido Neurovita 2 en las células NS infectadas con un lentivector (en el que se había clonado la secuencia de Neurovita 2) era similar a la obtenida con la infección con vectores lentivíricos que expresaban los polipéptidos Neurovita 1 y Neurovita 1 delta PDZ-BS (figura 11C).

#### B.7. Crecimiento de las neuritas en células NS infectadas con lentivectores expresantes de Neurovita 2

Ensayo de crecimiento de las neuritas en células NS infectadas con lentivectores expresantes de Neurovita 2 que muestra que Neurovita 2, al igual que Neurovita 1, muestra un fenotipo de fuerte crecimiento de las neuritas que está mediado por PDZ-BS ( $p < 0,0001$ ) (figura 12).

B.8. Arborización en células NS transducidas con lentivectores expresantes de Neurovita 2

La arborización en células NS transducidas con lentivectores expresantes de Neurovita 2 demuestra que el crecimiento de las neuritas mediado por Neurovita en células NS se caracteriza por una complejidad más fuerte del árbol de las neuritas que es específico de las neuronas simpáticas completamente funcionales, en comparación con Neurovita 1. De esta manera, Neurovita 2 incrementa la intensidad y complejidad del árbol de neuritas, que es un rasgo de funcionalidad y supervivencia (figura 13).

B.9. Firma molecular de la neuroprotección mediada por Neurovita 2

La expresión de cuatro genes celulares, identificados previamente, se sometió a ensayo en células NT2-N 24 h p.i. La figura 14 mostraba los factores de regulación siguientes: BTK (-1,64), FOS (-1,82), DRD2 (-2,35) y POU4F1 (-1,53).

B.10. Firmas moleculares genéticas de las moléculas Neurovita 1 y Neurovita 2

La Tabla 5 presenta un resumen de los factores de regulación obtenidos con la infección con Neurovita 1 o con Neurovita 2 de las células NT2-N.

Un cuadrado negro indica un gen que está regulado en el ensayo de rascado; un cuadrado blanco indica un gen para el que la regulación se encuentra invertida al silenciar MAST2; un cuadrado sombreado indica un gen regulado en la infección con Neurovita 2 (umbral  $x < -1,5$  o  $x > +1,5$ ).

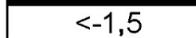
El núcleo de la firma génica de neurosupervivencia es en este caso ROBO1, POU4F1, PTN, PARD6B y PAFAH1B1, que son genes regulados de la misma manera en las infecciones tanto de Neurovita 1 como de Neurovita 2, la regulación de la cual se encuentra invertida al silenciar MAST2. Cabe indicar que ROBO1 también se encuentra regulado negativamente en el ensayo de rascado.

Los otros genes se utilizaron para caracterizar más específicamente Neurovita 1 (es decir, PIK3CG, BMP2, DRD1, PAX5, S100A6, HDAC7, HEY2, INHBA, SHH) o Neurovita 2 (es decir, DRD2, BTK, FOS).

Dichos genes y su función se listan en la Tabla 7, posteriormente.

Genes	Neurovita 1	Neurovita2
<b>PIK3CG</b>	1,79	-1,14
<b>BMP2</b>	1,52	-1,09
<b>DRD1</b>	1,59	-1,19
<b>PAX5</b>	1,97	-1,37
<b>S100A6</b>	3,38	-1,05
<b>DRD2</b>	-1,64	-2,35
<b>HDAC7</b>	-1,6	-1,05
<b>HEY2</b>	-3,49	-1,03
<b>INHBA</b>	-1,92	1,3
<b>PAFAH1B1</b>	-1,57	-1,04
<b>PARD6B</b>	-1,62	-1,34
<b>POU4F1</b>	-1,5	-1,53
<b>PTN</b>	-1,83	-1,29
<b>ROBO1</b>	-1,69	-1,07
<b>SHH</b>	-1,82	-1,10
<b>BTK</b>	-1,02	-1,64
<b>FOS</b>	-1,41	-1,82

Tabla 5

	Genes regulados para la regeneración axonal con Neurovita 1		>1,5
	Genes desregulados al silenciar MAST2		<-1,5
	Genes regulados con Neurovita 2		-1,5<x>1,5

La Tabla 6 es una representación de mapa de colores de la firma molecular genética de Neurovita 1 (a) y de la firma molecular genética de Neurovita 2 (b).

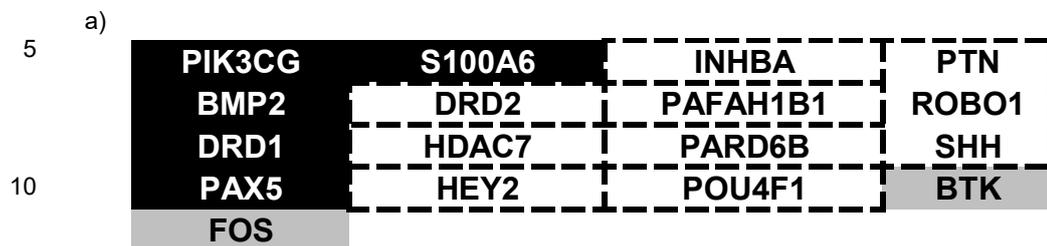


Tabla 6

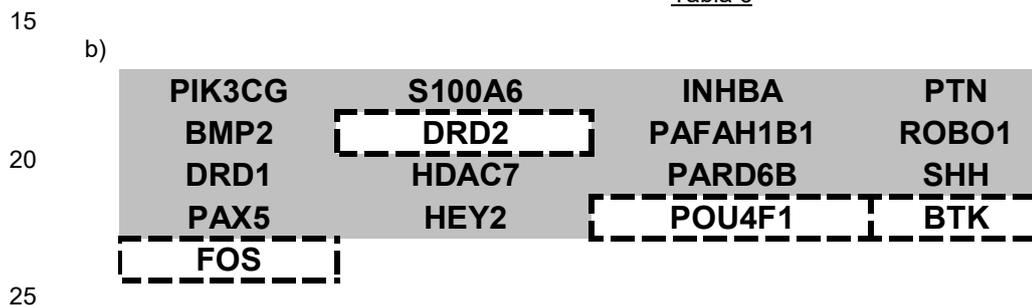


Tabla 7

Genes	Funciones conocidas
Neurovita 1	
PIK3CG	Miembro de la familia de la ruta de señalización PI3/Akt (regulada por PTEN)
PAX5	Regulador de la diferenciación celular
S100A6	Regulador del ciclo y proliferación celulares
PAFAH1B1	Regulador de la motilidad y migración celulares
PARD6B	Regulador del ciclo y proliferación celulares
POU4F1	Factor de transcripción, represión de genes neurogénicos tempranos, control de diferenciación terminal
PTN	Citoquina, regulador del ciclo celular
ROBO1	Regulador de la adhesión celular
INHBA	Regulador negativo del ciclo celular
Neurovita 2	
BTK	Regulador del crecimiento de las neuritas
FOS	Regulador positivo de apoptosis
DRD2	Inhibidor de la ruta de señalización Wnt (Wnt es una ruta mayor de señalización que participa en el crecimiento, supervivencia y ramificación neuronales)
POU4F1	Factor de transcripción, represión de genes neurogénicos tempranos, control de diferenciación terminal

B.11. Transcripción de rRABV y lentivectores en células NT2-N

30 Se infectaron células NT2-N con virus de la rabia recombinantes (rABV CVS HQ o rRABV CVS HΔ4) o los lentivectores indicados anteriormente. El virus rABV CVS HQ expresa una proteína G de longitud completa que termina con un dominio de unión a MAST-2 tal como se define en la SEC ID nº 1; el virus rRABV CVS HΔ4 expresa una proteína G de longitud completa que termina con un dominio de unión a MAST-2 que consiste en la SEC ID nº 1 en la que los residuos Q, T, R y L han sido deletados.

35 Se extrajo el ARN total 24 h p.i. para las infecciones de rRABV durante 48 h para las infecciones con lentivectores. La transcripción específica de los virus recombinantes (rRABV, lentivirus) se sometió a ensayo mediante RT-QPCR. El gráfico mostró que las células NT-2N resultaban infectadas eficientemente con ambos tipos de virus.

40

B.12. Transcripción de un juego representativo de genes de inmunidad en células NT2-NSe sometió a ensayo la transcripción mediante RT-qPCR en los cultivos recolectados anteriormente (figura 15)

- 5 Se sometió a ensayo el factor relativo de inducción de un juego de genes de inmunidad en células NT2-N infectados con la cepa CVS-HQ o con la cepa CVS HΔ4. La comparación entre la figura 16A y la figura 16B muestra que la inducción del complejo de genes de inmunidad y el fenotipo de neurosupervivencia están disociados.

10 Además, el factor relativo de inducción de un juego de genes de inmunidad se sometió a ensayo en células NT2-N con vectores lentivíricos que expresaban Neurovita 1, Neurovita 1 delta PDZ-BS o Neurovita 2. La figura 16B muestra que ninguno de los polipéptidos Neurovita solos son capaces de inducir una respuesta de genes de inmunidad en neuronas post-mitóticas humanas.

BIBLIOGRAFÍA

- 15 - Andrews, PW, 1998, APMIS, 106.158 a 167  
 - Babault N et al. 2011 Structure 19(10):1518-24  
 - Blondel *et al.*, 2005, Poliovirus, pathogenesis of poliomyelitis, and apoptosis, CTMI, 289, 25-56.  
 - Boulaire et al.; Advanced Drug Delivery Reviews 61, 2009, 589–602.  
 20 - Gaitonde et al, Cell Growth and Differentiation, January 2001, Vol. 12, 19–27.  
 - Guillemain, I., The Journal of Comparative Neurology, 2000, 422, 380-395.  
 - Jackson *et al.* 2008, J. Neurovirology, 14(5):368-75.  
 - Lafon M. et al, J Immunol. 2008 Jun 1;180(11):7506-15.  
 - Lafon M. et al, J Mol Neurosci. 2006;29(3):185-94.  
 25 - Lafon, M. Adv Virus Res. 2011;79:33-53. Revisión  
 - Loh SHY et al, Cell Death and Differentiation. 2008, 15, 283-298.  
 - Megret F. et al. Hum Immunol. 2007 Abril; 68(4):294-302. (publ. elect., dic. 28, 2006)  
 - Owens RJ et al Journal of Virology, Jan. 1993, p. 360-365.  
 - Prehaud C. et al, Sci Signal. 2010 Jan 19;3(105):ra5.  
 30 - Prehaud C. et al J. Virol. 2005 Oct;79(20):12893-904.  
 - Prehaud C. et al J Virol. 2003 Oct;77(19):10537-47.  
 - Préhaud *et al.* J Virol. 1988; 62(1):1-7.  
 - Sarmiento *et al.* 2005; Journal of NeuroVirology 11: 571-581.  
 - Schnell MJ et al. 1998, The EMBO Journal Vol.17, nº 5, páginas 1289 a 1296.  
 35 - Schroth-Diez B et al. 2000 Bioscience Reports 20(6): 571-595.  
 - Terrien et al., 2009 Biomol NMR Assign. Jun;3(1):45-8.  
 - Ugolini 2008; Dodet B, Fooks AR, Müller T, Tordo N, and the Scientific & Technical Department of the OIE (eds): Towards the Elimination of Rabies in Eurasia. Dev. Biol. Basel, Karger, vol. 131, páginas 493 a 506.  
 - Ugolini 1995; The Journal of Comparative Neurology 356:457-480.  
 40 - Vitry S. et al. 2009, Mol. Cell Neurosci. 41(1):8-18  
 - Von Reitzentstein, 2001, Eur. J. Biochem. 268:326-333.  
 - Wainwright et al, 2001, PNAS vol.98 no.16. 9396-9400.  
 - Wanisch and Yáñez-Muñoz 2009, *Molecular Therapy* vol.17, nº 8, 1316-1332.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 45 <110> INSTITUT PASTEUR  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE -  
 PARIS 6
- <120> POLIPÉPTIDOS DE AFINIDAD ELEVADA PARA MAST2 Y USOS DE LOS MISMOS
- <130> B09627 - AD/LV/KN
- 50 <140> EP XXXXXX  
 <141> 2011-11-08
- <160> 286
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1  
 55 <211> 13

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Neurovital

5 <400> 1  
 Ser Trp Glu Ser His Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

<210> 2  
 <211> 31  
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio citoplasmático

<400> 2  
 Arg Arg Val Asn Arg Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr  
 1 5 10 15

Gly Arg Glu Val Ser Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser  
 20 25 30

15 <210> 3  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido de señal

<400> 3  
 Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
 1 5 10 15

Cys Phe Gly

25 <210> 4  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio transmembranal

<400> 4  
 Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala Leu Met Leu Ile Ile  
 1 5 10 15

30 Phe Leu Met Thr Cys Cys  
 20

<210> 5  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 651 922 T3

<220>

<223> Variante de dominio citoplasmático

<400> 5

Arg Arg Val Asn Arg Ser Glu Pro Thr Gln Leu Asn Leu Arg Gly Thr  
1 5 10 15

Gly Arg Glu Val Ser Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser  
20 25 30

5

<210> 6

<211> 1798

<212> PRT

<213> Homo sapiens - serina/treonina proteína quinasa asociada a los microtúbulos 2 (MAST2)

<400> 6

Met Lys Arg Ser Arg Cys Arg Asp Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro Asp  
1 5 10 15

Arg Arg Glu Asp Gly Val Gln Arg Ala Ala Glu Leu Ser Gln Ser Leu  
20 25 30

Pro Pro Arg Arg Arg Ala Pro Pro Gly Arg Gln Arg Leu Glu Glu Arg  
35 40 45

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Glu Gly Lys Glu Gln Asp Val Val Thr Gly  
50 55 60

10

Val Ser Pro Leu Leu Phe Arg Lys Leu Ser Asn Pro Asp Ile Phe Ser  
65 70 75 80

ES 2 651 922 T3

Ser Thr Gly Lys Val Lys Leu Gln Arg Gln Leu Ser Gln Asp Asp Cys  
85 90 95

Lys Leu Trp Arg Gly Asn Leu Ala Ser Ser Leu Ser Gly Lys Gln Leu  
100 105 110

Leu Pro Leu Ser Ser Ser Val His Ser Ser Val Gly Gln Val Thr Trp  
115 120 125

Gln Ser Ser Gly Glu Ala Ser Asn Leu Val Arg Met Arg Asn Gln Ser  
130 135 140

Leu Gly Gln Ser Ala Pro Ser Leu Thr Ala Gly Leu Lys Glu Leu Ser  
145 150 155 160

Leu Pro Arg Arg Gly Ser Phe Cys Arg Thr Ser Asn Arg Lys Ser Leu  
165 170 175

Ile Val Thr Ser Ser Thr Ser Pro Thr Leu Pro Arg Pro His Ser Pro  
180 185 190

Leu His Gly His Thr Gly Asn Ser Pro Leu Asp Ser Pro Arg Asn Phe  
195 200 205

Ser Pro Asn Ala Pro Ala His Phe Ser Phe Val Pro Ala Arg Arg Thr  
210 215 220

Asp Gly Arg Arg Trp Ser Leu Ala Ser Leu Pro Ser Ser Gly Tyr Gly  
225 230 235 240

Thr Asn Thr Pro Ser Ser Thr Val Ser Ser Ser Cys Ser Ser Gln Glu  
245 250 255

Lys Leu His Gln Leu Pro Phe Gln Pro Thr Ala Asp Glu Leu His Phe  
260 265 270

Leu Thr Lys His Phe Ser Thr Glu Ser Val Pro Asp Glu Glu Gly Arg  
275 280 285

Gln Ser Pro Ala Met Arg Pro Arg Ser Arg Ser Leu Ser Pro Gly Arg  
290 295 300

Ser Pro Val Ser Phe Asp Ser Glu Ile Ile Met Met Asn His Val Tyr  
305 310 315 320

Lys Glu Arg Phe Pro Lys Ala Thr Ala Gln Met Glu Glu Arg Leu Ala  
325 330 335

ES 2 651 922 T3

Glu Phe Ile Ser Ser Asn Thr Pro Asp Ser Val Leu Pro Leu Ala Asp  
 340 345 350

Gly Ala Leu Ser Phe Ile His His Gln Val Ile Glu Met Ala Arg Asp  
 355 360 365

Cys Leu Asp Lys Ser Arg Ser Gly Leu Ile Thr Ser Gln Tyr Phe Tyr  
 370 375 380

Glu Leu Gln Asp Asn Leu Glu Lys Leu Leu Gln Asp Ala His Glu Arg  
 385 390 395 400

Ser Glu Ser Ser Glu Val Ala Phe Val Met Gln Leu Val Lys Lys Leu  
 405 410 415

Met Ile Ile Ile Ala Arg Pro Ala Arg Leu Leu Glu Cys Leu Glu Phe  
 420 425 430

Asp Pro Glu Glu Phe Tyr His Leu Leu Glu Ala Ala Glu Gly His Ala  
 435 440 445

Lys Glu Gly Gln Gly Ile Lys Cys Asp Ile Pro Arg Tyr Ile Val Ser  
 450 455 460

Gln Leu Gly Leu Thr Arg Asp Pro Leu Glu Glu Met Ala Gln Leu Ser  
 465 470 475 480

Ser Cys Asp Ser Pro Asp Thr Pro Glu Thr Asp Asp Ser Ile Glu Gly  
 485 490 495

His Gly Ala Ser Leu Pro Ser Lys Lys Thr Pro Ser Glu Glu Asp Phe  
 500 505 510

Glu Thr Ile Lys Leu Ile Ser Asn Gly Ala Tyr Gly Ala Val Phe Leu  
 515 520 525

Val Arg His Lys Ser Thr Arg Gln Arg Phe Ala Met Lys Lys Ile Asn  
 530 535 540

Lys Gln Asn Leu Ile Leu Arg Asn Gln Ile Gln Gln Ala Phe Val Glu  
 545 550 555 560

Arg Asp Ile Leu Thr Phe Ala Glu Asn Pro Phe Val Val Ser Met Phe  
 565 570 575

Cys Ser Phe Asp Thr Lys Arg His Leu Cys Met Val Met Glu Tyr Val  
 580 585 590

Glu Gly Gly Asp Cys Ala Thr Leu Leu Lys Asn Ile Gly Ala Leu Pro



ES 2 651 922 T3

Arg Arg Thr Pro Pro Pro Thr Lys Arg Ser Leu Ser Glu Glu Lys Glu  
 865 870 875 880  
 Asp His Ser Asp Gly Leu Ala Gly Leu Lys Gly Arg Asp Arg Ser Trp  
 885 890 895  
 Val Ile Gly Ser Pro Glu Ile Leu Arg Lys Arg Leu Ser Val Ser Glu  
 900 905 910  
 Ser Ser His Thr Glu Ser Asp Ser Ser Pro Pro Met Thr Val Arg Arg  
 915 920 925  
 Arg Cys Ser Gly Leu Leu Asp Ala Pro Arg Phe Pro Glu Gly Pro Glu  
 930 935 940  
 Glu Ala Ser Ser Thr Leu Arg Arg Gln Pro Gln Glu Gly Ile Trp Val  
 945 950 955 960  
 Leu Thr Pro Pro Ser Gly Glu Gly Val Ser Gly Pro Val Thr Glu His  
 965 970 975  
 Ser Gly Glu Gln Arg Pro Lys Leu Asp Glu Glu Ala Val Gly Arg Ser  
 980 985 990  
 Ser Gly Ser Ser Pro Ala Met Glu Thr Arg Gly Arg Gly Thr Ser Gln  
 995 1000 1005  
 Leu Ala Glu Gly Ala Thr Ala Lys Ala Ile Ser Asp Leu Ala Val  
 1010 1015 1020  
 Arg Arg Ala Arg His Arg Leu Leu Ser Gly Asp Ser Thr Glu Lys  
 1025 1030 1035  
 Arg Thr Ala Arg Pro Val Asn Lys Val Ile Lys Ser Ala Ser Ala  
 1040 1045 1050  
 Thr Ala Leu Ser Leu Leu Ile Pro Ser Glu His His Thr Cys Ser  
 1055 1060 1065  
 Pro Leu Ala Ser Pro Met Ser Pro His Ser Gln Ser Ser Asn Pro  
 1070 1075 1080  
 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Pro Ser Arg Asp Phe Leu Pro Ala Leu  
 1085 1090 1095  
 Gly Ser Met Arg Pro Pro Ile Ile Ile His Arg Ala Gly Lys Lys  
 1100 1105 1110

ES 2 651 922 T3

Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Ala Ile Arg Val Tyr Met Gly Asp Ser  
 1115 1120 1125  
 Asp Val Tyr Thr Val His His Met Val Trp His Val Glu Asp Gly  
 1130 1135 1140  
 Gly Pro Ala Ser Glu Ala Gly Leu Arg Gln Gly Asp Leu Ile Thr  
 1145 1150 1155  
 His Val Asn Gly Glu Pro Val His Gly Leu Val His Thr Glu Val  
 1160 1165 1170  
 Val Glu Leu Ile Leu Lys Ser Gly Asn Lys Val Ala Ile Ser Thr  
 1175 1180 1185  
 Thr Pro Leu Glu Asn Thr Ser Ile Lys Val Gly Pro Ala Arg Lys  
 1190 1195 1200  
 Gly Ser Tyr Lys Ala Lys Met Ala Arg Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 1205 1210 1215  
 Gly Lys Asp Gly Gln Glu Ser Arg Lys Arg Ser Ser Leu Phe Arg  
 1220 1225 1230  
 Lys Ile Thr Lys Gln Ala Ser Leu Leu His Thr Ser Arg Ser Leu  
 1235 1240 1245  
 Ser Ser Leu Asn Arg Ser Leu Ser Ser Gly Glu Ser Gly Pro Gly  
 1250 1255 1260  
 Ser Pro Thr His Ser His Ser Leu Ser Pro Arg Ser Pro Thr Gln  
 1265 1270 1275  
 Gly Tyr Arg Val Thr Pro Asp Ala Val His Ser Val Gly Gly Asn  
 1280 1285 1290  
 Ser Ser Gln Ser Ser Ser Pro Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser Pro  
 1295 1300 1305  
 Ala Gly Ser Gly His Thr Arg Pro Ser Ser Leu His Gly Leu Ala  
 1310 1315 1320  
 Pro Lys Leu Gln Arg Gln Tyr Arg Ser Pro Arg Arg Lys Ser Ala  
 1325 1330 1335  
 Gly Ser Ile Pro Leu Ser Pro Leu Ala His Thr Pro Ser Pro Pro  
 1340 1345 1350

ES 2 651 922 T3

Pro Pro Thr Ala Ser Pro Gln Arg Ser Pro Ser Pro Leu Ser Gly  
 1355 1360 1365

His Val Ala Gln Ala Phe Pro Thr Lys Leu His Leu Ser Pro Pro  
 1370 1375 1380

Leu Gly Arg Gln Leu Ser Arg Pro Lys Ser Ala Glu Pro Pro Arg  
 1385 1390 1395

Ser Pro Leu Leu Lys Arg Val Gln Ser Ala Glu Lys Leu Ala Ala  
 1400 1405 1410

Ala Leu Ala Ala Ser Glu Lys Lys Leu Ala Thr Ser Arg Lys His  
 1415 1420 1425

Ser Leu Asp Leu Pro His Ser Glu Leu Lys Lys Glu Leu Pro Pro  
 1430 1435 1440

Arg Glu Val Ser Pro Leu Glu Val Val Gly Ala Arg Ser Val Leu  
 1445 1450 1455

Ser Gly Lys Gly Ala Leu Pro Gly Lys Gly Val Leu Gln Pro Ala  
 1460 1465 1470

Pro Ser Arg Ala Leu Gly Thr Leu Arg Gln Asp Arg Ala Glu Arg  
 1475 1480 1485

Arg Glu Ser Leu Gln Lys Gln Glu Ala Ile Arg Glu Val Asp Ser  
 1490 1495 1500

Ser Glu Asp Asp Thr Glu Glu Gly Pro Glu Asn Ser Gln Gly Ala  
 1505 1510 1515

Gln Glu Leu Ser Leu Ala Pro His Pro Glu Val Ser Gln Ser Val  
 1520 1525 1530

Ala Pro Lys Gly Ala Gly Glu Ser Gly Glu Glu Asp Pro Phe Pro  
 1535 1540 1545

Ser Arg Asp Pro Arg Ser Leu Gly Pro Met Val Pro Ser Leu Leu  
 1550 1555 1560

Thr Gly Ile Thr Leu Gly Pro Pro Arg Met Glu Ser Pro Ser Gly  
 1565 1570 1575

Pro His Arg Arg Leu Gly Ser Pro Gln Ala Ile Glu Glu Ala Ala  
 1580 1585 1590

Ser Ser Ser Ser Ala Gly Pro Asn Leu Gly Gln Ser Gly Ala Thr



ES 2 651 922 T3

Thr Leu Arg Ala Ile Arg Val Tyr Met Gly Asp Ser Asp Val Tyr Thr  
 20 25 30

Val His His Met Val Trp His Val Glu Asp Gly Gly Pro Ala Ser Glu  
 35 40 45

Ala Gly Leu Arg Gln Gly Asp Leu Ile Thr His Val Asn Gly Glu Pro  
 50 55 60

Val His Gly Leu Val His Thr Glu Val Val Glu Leu Ile Leu Lys Ser  
 65 70 75 80

Gly Asn Lys Val Ala Ile Ser Thr Thr Pro Leu Glu Asn  
 85 90

5 <210> 8  
 <211> 264  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Neurovita 1

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(264)

<400> 8  
 atg gtt cct cag gct ctc ctg ttt gta ccc ctt ctg gtt ttt cca ttg 48  
 Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
 1 5 10 15

tgt ttt ggg ggg aag tat gta tta ctg agt gca ggg gcc ctg act gcc 96  
 Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
 20 25 30

ttg atg ttg ata att ttc ctg atg aca tgt tgt aga aga gtc aat cga 144  
 Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
 35 40 45

tca gaa cct acg caa cac aat ctc aga ggg aca ggg agg gag gtg tca 192  
 Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
 50 55 60

gtc act ccc caa agc ggg aag atc ata tct tca tgg gaa tca cac aag 240  
 Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Ser His Lys  
 65 70 75 80

agt ggg ggt cag acc aga ctg tga 264  
 Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
 85

15 <210> 9  
 <211> 87  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Constructo sintético

ES 2 651 922 T3

<400> 9

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Ser His Lys  
65 70 75 80

Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 10

<211> 252

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominio de unión a MAST-2 de Neurovita 1 delta

<220>

10 <221> CDS

<222> (1)..(252)

<400> 10

atg gtt cct cag gct ctc ctg ttt gta ccc ctt ctg gtt ttt cca ttg 48  
Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

tgt ttt ggg ggg aag tat gta tta ctg agt gca ggg gcc ctg act gcc 96  
Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

ttg atg ttg ata att ttc ctg atg aca tgt tgt aga aga gtc aat cga 144  
Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

tca gaa cct acg caa cac aat ctc aga ggg aca ggg agg gag gtg tca 192  
Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

gtc act ccc caa agc ggg aag atc ata tct tca tgg gaa tca cac aag 240  
Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Ser His Lys  
65 70 75 80

agt ggg ggt tga 252  
Ser Gly Gly

<210> 11

15 <211> 83

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

ES 2 651 922 T3

<400> 11

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Ser His Lys  
65 70 75 80

Ser Gly Gly

<210> 12

<211> 524

5 <212> PRT

<213> Virus de la rabia - Proteína G de CVS - NIV

<400> 12

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Lys Phe Pro Ile Tyr Thr Ile Pro Asp Lys Leu Gly Pro  
20 25 30

Trp Ser Pro Ile Asp Ile His His Leu Ser Cys Pro Asn Asn Leu Val  
35 40 45

Val Glu Asp Glu Gly Cys Thr Asn Leu Ser Gly Phe Ser Tyr Met Glu  
50 55 60

Leu Lys Val Gly Tyr Ile Leu Ala Ile Lys Met Asn Gly Phe Thr Cys  
65 70 75 80

Thr Gly Val Val Thr Glu Ala Glu Thr Tyr Thr Asn Phe Val Gly Tyr

# ES 2 651 922 T3

	85	90		95
Val Thr Thr	Thr Phe Lys Arg Lys His Phe Arg Pro Thr Pro Asp Ala 100	105		110
Cys Arg Ala Ala Tyr Asn Trp Lys Met Ala Gly Asp Pro Arg Tyr Glu		120		125
Glu Ser Leu His Asn Pro Tyr Pro Asp Tyr His Trp Leu Arg Thr Val		135		140
Lys Thr Thr Lys Glu Ser Leu Val Ile Ile Ser Pro Ser Val Ala Asp		150		160
Leu Asp Pro Tyr Asp Arg Ser Leu His Ser Arg Val Phe Pro Ser Gly		170		175
Lys Cys Pro Gly Val Ala Val Ser Ser Thr Tyr Cys Ser Thr Asn His		185		190
Asp Tyr Thr Ile Trp Met Pro Glu Asn Pro Arg Leu Gly Met Ser Cys		200		205
Asp Ile Phe Thr Asn Ser Arg Gly Lys Arg Ala Ser Lys Gly Ser Glu		215		220
Thr Cys Gly Phe Val Asp Glu Arg Gly Leu Tyr Lys Ser Leu Lys Gly		230		240
Ala Cys Lys Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp		250		255
Gly Thr Trp Val Ala Met Gln Thr Ser Asn Glu Thr Lys Trp Cys Pro		265		270
Pro Asp Gln Leu Val Asn Leu His Asp Phe Arg Ser Asp Glu Ile Glu		280		285
His Leu Val Val Glu Glu Leu Val Arg Lys Arg Glu Glu Cys Leu Asp		295		300
Ala Leu Glu Ser Ile Met Thr Thr Lys Ser Val Ser Phe Arg Arg Leu		310		320
Ser His Leu Arg Lys Leu Val Pro Gly Phe Gly Lys Ala Tyr Thr Ile		325		335
Phe Asn Lys Thr Leu Met Glu Ala Asp Ala His Tyr Lys Ser Val Arg		340		350

ES 2 651 922 T3

Thr Trp Asn Glu Ile Leu Pro Ser Lys Gly Cys Leu Arg Val Gly Gly  
355 360 365

Arg Cys His Pro His Val Asn Gly Val Phe Phe Asn Gly Ile Ile Leu  
370 375 380

Gly Pro Asp Gly Asn Val Leu Ile Pro Glu Met Gln Ser Ser Leu Leu  
385 390 395 400

Gln Gln His Met Glu Leu Leu Glu Ser Ser Val Ile Pro Leu Val His  
405 410 415

Pro Leu Ala Asp Pro Ser Thr Val Phe Lys Asp Gly Asp Glu Ala Glu  
420 425 430

Asp Phe Val Glu Val His Leu Pro Asp Val His Asn Gln Val Ser Gly  
435 440 445

Val Asp Leu Gly Leu Pro Asn Trp Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala  
450 455 460

Gly Ala Leu Thr Ala Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys  
465 470 475 480

Arg Arg Val Asn Arg Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr  
485 490 495

Gly Arg Glu Val Ser Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser  
500 505 510

Trp Glu Ser His Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
515 520

<210> 13

<211> 524

<212> PRT

5 <213> Virus de la rabia - Proteína G de ERA - NIV

<400> 13

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Lys Phe Pro Ile Tyr Thr Ile Pro Asp Lys Leu Gly Pro  
20 25 30

Trp Ser Pro Ile Asp Ile His His Leu Ser Cys Pro Asn Asn Leu Ile  
35 40 45

ES 2 651 922 T3

Val Glu Asp Glu Gly Cys Thr Asn Leu Ser Gly Phe Ser Tyr Met Glu  
50 55 60

Leu Lys Val Gly Tyr Ile Leu Ala Ile Lys Met Asn Gly Phe Thr Cys  
65 70 75 80

Thr Gly Val Val Thr Glu Ala Glu Thr Tyr Thr Asn Phe Val Gly Tyr  
85 90 95

Val Thr Thr Thr Phe Lys Arg Lys His Phe Arg Pro Thr Pro Asp Ala  
100 105 110

Cys Arg Ala Ala Tyr Asn Trp Lys Met Ala Gly Asp Pro Arg Tyr Glu  
115 120 125

Glu Ser Leu His Asn Pro Tyr Pro Asp Tyr Arg Trp Leu Arg Thr Val  
130 135 140

Lys Thr Thr Lys Glu Ser Leu Val Ile Ile Ser Pro Ser Val Ala Asp  
145 150 155 160

Leu Asp Pro Tyr Asp Arg Ser Leu His Ser Arg Val Phe Pro Ser Gly  
165 170 175

Lys Cys Ser Gly Val Ala Val Ser Ser Thr Tyr Cys Ser Thr Asn His  
180 185 190

Asp Tyr Thr Ile Trp Met Pro Glu Asn Pro Arg Leu Gly Met Ser Cys  
195 200 205

Asp Ile Phe Thr Asn Ser Arg Gly Lys Arg Val Ser Lys Gly Ser Glu  
210 215 220

Thr Cys Gly Phe Val Asp Glu Arg Gly Leu Tyr Lys Ser Leu Lys Gly  
225 230 235 240

Ala Cys Lys Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp  
245 250 255

Gly Thr Trp Val Ala Met Gln Thr Ser Asn Glu Thr Lys Trp Cys Pro  
260 265 270

Pro Asp Gln Leu Val Asn Leu His Asp Phe Arg Ser Asp Glu Ile Glu  
275 280 285

His Leu Val Val Glu Glu Leu Val Arg Lys Arg Glu Glu Cys Leu Asp  
290 295 300

Ala Leu Glu Ser Ile Met Thr Thr Lys Ser Val Ser Phe Arg Arg Leu



ES 2 651 922 T3

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

ES 2 651 922 T3

Asp Gln Leu Val Asn Leu His Asp Phe Arg Ser Asp Glu Ile Glu His  
275 280 285

Leu Val Val Glu Glu Leu Val Lys Lys Arg Glu Glu Cys Leu Asp Ala  
290 295 300

Leu Glu Ser Ile Met Thr Thr Lys Ser Val Ser Phe Arg Arg Leu Ser  
305 310 315 320

His Leu Arg Lys Leu Val Pro Gly Gly Lys Ala Tyr Thr Ile Phe Asn  
325 330 335

Lys Thr Leu Met Glu Ala Asp Ala His Tyr Lys Ser Val Arg Thr Trp  
340 345 350

Asn Glu Ile Ile Pro Ser Lys Gly Cys Leu Lys Val Gly Gly Arg Cys  
355 360 365

His Pro His Val Asn Gly Val Phe Phe Asn Gly Ile Ile Leu Gly Pro  
370 375 380

Asp Gly His Val Leu Ile Pro Glu Met Gln Ser Ser Leu Leu Gln Gln  
385 390 395 400

His Met Glu Leu Leu Lys Ser Ser Val Ile Pro Leu Met His Pro Leu  
405 410 415

Ala Asp Pro Ser Thr Val Phe Lys Glu Gly Asp Glu Ala Glu Asp Phe  
420 425 430

Val Glu Val His Leu Pro Asp Val Tyr Lys Gln Ile Ser Gly Val Asp  
435 440 445

Leu Gly Leu Pro Asn Trp Gly Lys Tyr Val Leu Met Thr Ala Gly Ala  
450 455 460

Met Ile Gly Leu Val Leu Ile Phe Ser Leu Met Thr Trp Cys Arg Arg  
465 470 475 480

Ala Asn Arg Pro Glu Ser Lys Gln Arg Ser Phe Gly Gly Thr Gly Arg  
485 490 495

Asn Val Ser Val Thr Ser Gln Ser Gly Lys Val Ile Pro Ser Trp Glu  
500 505 510

Ser Tyr Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
515 520

<210> 15

<211> 87

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido

ES 2 651 922 T3

<400> 15

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Gly Phe Ser Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Met Thr Ala Gly Ala Met Ile Gly  
20 25 30

Leu Val Leu Ile Phe Ser Leu Met Thr Trp Cys Arg Arg Ala Asn Arg  
35 40 45

Pro Glu Ser Lys Gln Arg Ser Phe Gly Gly Thr Gly Arg Asn Val Ser  
50 55 60

Val Thr Ser Gln Ser Gly Lys Val Ile Pro Ser Trp Glu Ser Tyr Lys  
65 70 75 80

Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 16

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Virus de la rabia - dominio de unión a MAST-2

<400> 16

Ser Trp Glu Ser Tyr Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

<210> 17

10 <211> 74

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Parte de polipéptido

15 <400> 17

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser  
65 70

<210> 18

20 <211> 74

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 651 922 T3

<220>

<223> Parte de polipéptido

<400> 18

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln Leu Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser  
65 70

- 5 <210> 19
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>

- 10 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>

<221> misc\_feature

<222> (3)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

- 15 <400> 19
- Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

- 20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>

<221> misc\_feature

- 25 <222> (4)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 20

Ser Trp Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

- 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (4)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 21  
 Ser Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

<210> 22  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 20 <222> (5)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 22  
 Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

25 <210> 23  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 30 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 23  
 Ser Trp Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 40 1 5 10

<210> 24  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial



<210> 27  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(4)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <400> 27  
**Ser Trp Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

<210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(5)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)

30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 28  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 11  
 <212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(5)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)

45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural



<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (5)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 33  
**Ser Trp Glu Ser Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                    5                    10

10 <210> 34  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 34  
**Ser Trp Glu Glu Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 20 1                    5                    10

<210> 35  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

35 <400> 35  
**Ser Trp Glu Xaa His Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                    5                    10

<210> 36  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 36  
**Ser Trp Glu Xaa Ala Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 10      1                      5                                      10

<210> 37  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25

<400> 37  
**Ser Trp Glu Xaa Tyr Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                                      10

<210> 38  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (4)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 38  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                                      10

<210> 39  
 <211> 11



<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 42  
**Ser Trp Glu Val His Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

<210> 43  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (6)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 43  
**Ser Trp Glu Val Ala Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

20 <210> 44  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 44  
**Ser Trp Glu Val Tyr Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 30 1                      5                      10

<210> 45  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural



<210> 49  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 49  
**Ser Trp Glu Val His Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

<210> 50  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 50  
**Ser Trp Glu Val His Thr Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

25 <210> 51  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 51  
**Ser Trp Glu Val Ala Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

<210> 52  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 52  
**Ser Trp Glu Val Ala Thr Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

<210> 53  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 53  
**Ser Trp Glu Val Tyr Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

20 <210> 54  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

30 <400> 54  
**Ser Trp Glu Val Tyr Thr Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

<210> 55  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 55  
**Ser Trp Glu Val His Xaa Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10



<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 59  
**Ser Trp Glu Val Tyr Xaa Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

<210> 60  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 60  
**Ser Trp Glu Val Tyr Xaa Gln Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

20 <210> 61  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es E o A

30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es S, E o V

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es H, A o Y

40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es G o T

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es G o Q











ES 2 651 922 T3

<400> 81  
**Ser Trp Glu Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                      10

5    <210> 82  
      <211> 11  
      <212> PRT  
      <213> Secuencia artificial

     <220>  
      <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

10   <400> 82  
      **Ser Trp Glu Ser Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
      1                      5                      10

     <210> 83  
      <211> 11  
      <212> PRT  
      <213> Secuencia artificial

15   <220>  
      <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

     <400> 83  
      **Ser Trp Glu Ser His Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
      1                      5                      10

20   <210> 84  
      <211> 11  
      <212> PRT  
      <213> Secuencia artificial

     <220>  
      <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

25   <400> 84  
      **Ser Trp Glu Ser His Lys Gly Gln Thr Arg Leu**  
      1                      5                      10

     <210> 85  
      <211> 11  
      <212> PRT  
 30   <213> Secuencia artificial

     <220>  
      <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

     <400> 85  
      **Ser Trp Glu Ser His Lys Ser Gln Thr Arg Leu**  
      1                      5                      10

35   <210> 86  
      <211> 11  
      <212> PRT  
      <213> Secuencia artificial

     <220>  
 40   <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

5 <400> 86  
**Ser Trp Xaa His Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

<210> 87  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 87  
**Ser Trp Xaa His Lys Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

20 <210> 88  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

30 <400> 88  
**Ser Trp Xaa His Lys Ser Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10

<210> 89  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 40 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 89  
**Ser Trp Xaa Ser Lys Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
 1 5 10





<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<400> 98  
 Ser Trp Glu Ser Lys Ser Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

5 <210> 99  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<400> 99  
 Ser Trp Glu Ser His Ser Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

15 <210> 100  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<400> 100  
 Ser Trp Glu Ser His Lys Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

20 <210> 101  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 11 residuos

<400> 101  
 Ser Trp Glu Ser Lys Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

30 <210> 102  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 102  
 Ser Trp Xaa His Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

40

<210> 103  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

10 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 103  
**Ser Trp Xaa Ser Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 104  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

20 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 104  
**Ser Trp Xaa Ser His Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

25 <210> 105  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 105  
**Ser Trp Xaa Ser His Lys Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 106  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa es cualquier aminoácido, preferentemente E o A

<400> 106

**Ser Trp Xaa Ser His Lys Ser Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

5 <210> 107  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<400> 107

**Ser Trp Glu His Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

15 <210> 108  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<400> 108

20 **Ser Trp Glu Ser Lys Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 109  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<400> 109

**Ser Trp Glu Ser His Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

30 <210> 110  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

35 <400> 110

**Ser Trp Glu Ser His Lys Gly Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

40 <210> 111  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial



<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

5 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (4)..(8)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 115  
Ser Trp Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

<210> 116  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (4)..(8)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 116  
Ser Trp Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

<210> 117  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

30 <221> misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (5)..(8)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

35 <221> misc\_feature  
<222> (5)..(8)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 117  
Ser Trp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

<210> 118  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 118  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 10      1                      5                                      10

<210> 119  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25

<400> 119  
**Ser Trp Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                                      10

<210> 120  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(8)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 120  
**Ser Trp Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                                      10

<210> 121  
 <211> 12

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 121  
**Ser Trp Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

15 <210> 122  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 122  
**Ser Trp Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 30 **1 5 10**

<210> 123  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 123  
**Ser Trp Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 124  
 <211> 12  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 124  
**Ser Trp Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 125  
 20 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 30 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 125  
**Ser Trp Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

35 <210> 126  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 126  
**Ser Trp Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 127  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (3)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 127  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 128  
 <211> 12  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (3)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 128  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 129  
 <211> 12  
 40 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 129  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 10      1                      5                                      10

<210> 130  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(5)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25

<400> 130  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                                      10

<210> 131  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (3)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 131  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa His Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                      5                                      10

<210> 132  
 <211> 12

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 132  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

15 <210> 133  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 133  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

30 <210> 134  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural



<210> 138  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(7)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 138  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 139  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 139  
**Ser Trp Glu Xaa His Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 140  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 140  
**Ser Trp Xaa Val His Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 141  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 141  
**Ser Trp Glu Val His Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 142  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 142  
**Ser Trp Glu Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 143  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 143  
**Ser Trp Xaa Val Ala Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 144  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 144  
**Ser Trp Glu Val Ala Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 145  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 145  
**Ser Trp Glu Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 146  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 146  
**Ser Trp Xaa Val Tyr Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 147  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 147  
**Ser Trp Glu Val Tyr Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 148  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 148  
**Ser Trp Glu Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 149  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 149  
**Ser Trp Xaa Val Lys Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 150  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 150  
**Ser Trp Glu Val Lys Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 151  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 151  
**Ser Trp Glu Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 152  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 152  
**Ser Trp Xaa Val Gln Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 153  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(8)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 153  
**Ser Trp Glu Val Gln Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 154  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(5)

20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 154  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 155  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)

45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 155  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Lys Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 156  
 <211> 12  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 156  
**Ser Trp Glu Val Xaa Lys Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 157  
 20 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 25 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 30 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 157  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 158  
 35 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 158  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Ala Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 10     **1**                     **5**                                     **10**

<210> 159  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25

<400> 159  
**Ser Trp Glu Val Xaa Ala Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                     **5**                                     **10**

<210> 160  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (4)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 160  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
 1                     **5**                                     **10**

<210> 161  
 <211> 12

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 161  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Gln Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 162  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 162  
**Ser Trp Glu Val Xaa Gln Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

35 <210> 163  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 163  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 164  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25 <400> 164  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Ser Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 165  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 165  
**Ser Trp Glu Val Xaa Ser Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 166  
 <211> 12

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

5 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (4)..(5)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (7)..(8)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 166  
Ser Trp Glu Xaa Xaa His Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

15 <210> 167  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

30 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (7)..(8)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 167  
Ser Trp Xaa Val Xaa His Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
1 5 10

35 <210> 168  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 168  
**Ser Trp Glu Val Xaa His Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 169  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (4)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 169  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 170  
 <211> 12  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 170  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Ser Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 171  
 <211> 12

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <400> 171  
 Ser Trp Glu Val Xaa Xaa Ser Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

15 <210> 172  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25 <400> 172  
 Ser Trp Glu Xaa Xaa Xaa His Xaa Gln Thr Arg Leu  
 30 1 5 10

<210> 173  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 173  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa His Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 174  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 174  
**Ser Trp Glu Val Xaa Xaa His Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 175  
 <211> 12  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (4)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 175  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 176  
 <211> 12  
 40 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 176  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

15

<210> 177  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

25

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 177  
**Ser Trp Glu Val Xaa Xaa Gly Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

30

<210> 178  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

40

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 178  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

5 <210> 179  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 179  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

25 <210> 180  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 180  
**Ser Trp Glu Val Xaa Xaa Thr Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

40 <210> 181  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 181  
**Ser Trp Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 182  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(7)  
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 182  
**Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Xaa Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 183  
 <211> 12  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 30 <222> (5)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 183  
**Ser Trp Glu Val Xaa Xaa Xaa Gly Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

35 <210> 184  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural



<210> 188  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15 <400> 188  
 Ser Trp Xaa Val Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

<210> 189  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(7)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 189  
 Ser Trp Glu Val Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

30 <210> 190  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 190  
 Ser Trp Glu Val Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

40 <210> 191  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

- <220>  
<223> dominio de unión a MAST-2 de 12 residuos
- <220>  
<221> misc\_feature  
5 <222> (3)..(3)  
<223> Xaa es E, A, V o S
- <220>  
<221> misc\_feature  
10 <222> (4)..(4)  
<223> Xaa es S, V, H, A o Y
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es H, A, Y, K o Q
- 15 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es K, A, Q, S o H
- 20 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es S, H, G o T
- 25 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa es G, T o Q
- <400> 191  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- 30 <210> 192  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- <220>  
<223> 13 residue Dominio de unión a MAST-2
- 35 <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (3)..(9)  
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- <400> 192  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- 40 <210> 193  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- 45 <220>  
<223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es E o A

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 193

Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 10 1 5 10

<210> 194  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

20

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa se selecciona de entre residuos neutros polares, residuos cargados negativamente o residuos hidrofóbicos

25

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (5)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

30

<400> 194  
 Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

<210> 195  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

40

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es S, V o E

45

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

5 <400> 195  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 196  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> Xaa se selecciona de entre residuos cargados positivamente, residuos no polares de volumen pequeño y residuos aromáticos polares

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(9)  
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 196  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

<210> 197  
 <211> 13  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 35 <222> (3)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 40 <223> Xaa es H, A o Y

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(9)  
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

ES 2 651 922 T3

- <400> 197  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- 5 <210> 198  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos
- 10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- 15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa se selecciona de entre residuos no polares de volumen pequeño, residuos neutros polares y residuos cargados positivamente
- 20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- <400> 198  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- 25 <210> 199  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos
- 30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- 35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es K, A o Q
- 40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- <400> 199  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- 45 <210> 200  
 <211> 13

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa se selecciona de entre residuos neutros polares y residuos cargados positivamente

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 200  
 Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

20 <210> 201  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es S o H

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 201  
 Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

40 <210> 202  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(7)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- 5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa se selecciona de entre residuos no polares de volumen pequeño, preferentemente residuos flexibles y neutros polares
- 10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- <400> 202  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**
- 15 **1 5 10**
- <210> 203  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(7)
- 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es G o T
- 30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- <400> 203  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**
- 35 **1 5 10**
- <210> 204  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 40 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(8)
- 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa se selecciona de entre residuos no polares de volumen pequeño, preferentemente residuos flexibles y neutros polares
- 5
- <400> 204  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- <210> 205  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 10
- <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(8)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
- 15
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa es G o Q
- 20
- <400> 205  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**
- <210> 206  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 25
- <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es E o A
- 30
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es S, V o E
- 35
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es H, A o Y
- 40
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es K, A o Q
- 45

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es S o H

5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es G o T

10

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa es G o Q

<400> 206  
**Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu**  
**1 5 10**

15

<210> 207  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 de 13 residuos

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es E o A

25

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es V o E

30

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es H, A o Y

35

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es K, A o Q

40

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es S o H

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es G o T

45

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa es G o Q

ES 2 651 922 T3

<400> 207  
 Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

<210> 208  
 <211> 13  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 443 Dominio de unión a MAST-2

<400> 208  
 Ser Trp Ala Glu Ala Gln His Thr Gln Gln Thr Arg Leu  
 10 1 5 10

<210> 209  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Dominio de unión a MAST-2 442

<400> 209  
 Ser Trp Glu Val His Ala Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
 1 5 10

20 <210> 210  
 <211> 85  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido Neurovita2 (441)

25 <400> 210  
 Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
 20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
 35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
 50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val His Gly  
 65 70 75 80

Gly Gln Thr Arg Leu  
 85

30 <210> 211  
 <211> 85  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 651 922 T3

<220>

<223> Polipéptido Neurovita3 (454)

<400> 211

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val His Gly  
65 70 75 80

Gln Gln Thr Arg Leu  
85

- 5 <210> 212
- <211> 85
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>

- 10 <223> Polipéptido 461

<400> 212

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val Ala Thr  
65 70 75 80

Gln Gln Thr Arg Leu  
85

- 15 <210> 213
- <211> 85
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>

- 20 <223> Polipéptido 453

ES 2 651 922 T3

<400> 213

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val Tyr Thr  
65 70 75 80

Gly Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 214

<211> 85

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido 455

<400> 214

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

10

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val His Thr  
65 70 75 80

Gly Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 215

<211> 85

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido 439

ES 2 651 922 T3

<400> 215

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val His Thr  
65 70 75 80

Gln Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 216

<211> 85

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido 460

<400> 216

10 Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val Ala Gly  
65 70 75 80

Gly Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 217

<211> 87

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido 443

ES 2 651 922 T3

<400> 217

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Ala Glu Ala Gln  
65 70 75 80

His Thr Gln Gln Thr Arg Leu  
85

<210> 218

<211> 87

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido 442

<400> 218

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu  
1 5 10 15

Cys Phe Gly Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala  
20 25 30

Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys Arg Arg Val Asn Arg  
35 40 45

Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr Gly Arg Glu Val Ser  
50 55 60

Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser Trp Glu Val His Ala  
65 70 75 80

Ser Gly Gly Gln Thr Arg Leu  
85

10

<210> 219

<211> 258

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polinucleótido de Neurovita2 (441)

ES 2 651 922 T3

	<400> 219		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtaccc cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtacacggg	240	
	ggtcagacca gactgtga	258	
	<210> 220		
	<211> 258		
5	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido de Neurovita3 (454)		
	<400> 220		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtaccc cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtacacggg	240	
10	cagcagacca gactgtga	258	
	<210> 221		
	<211> 258		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 212		
	<400> 221		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtaccc cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtagccacg	240	
	cagcagacca gactgtga	258	
	<210> 222		
20	<211> 258		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 213		

ES 2 651 922 T3

	<400> 222		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtaccc cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtatacacg	240	
	gggcagacca gactgtga	258	
	<210> 223		
	<211> 258		
5	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 214		
	<400> 223		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtaccc cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtacacacg	240	
10	gggcagacca gactgtga	258	
	<210> 224		
	<211> 258		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 215		
	<400> 224		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtaccc cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtacacacg	240	
	cagcagacca gactgtga	258	
	<210> 225		
20	<211> 258		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Artificial/ Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 216		

ES 2 651 922 T3

	<400> 225		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtacct cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtagccggg	240	
	gggcagacca gactgtga	258	
	<210> 226		
	<211> 264		
5	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 217		
	<400> 226		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtacct cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatgggc cgaagcccag	240	
10	cacacgcagc agaccagact gtga	264	
	<210> 227		
	<211> 264		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido codificante del polipéptido de SEC ID nº 218		
	<400> 227		
	atggttcctc aggcctcctc gtttgtacct cttctggttt ttccattgtg ttttgggggg	60	
	aagtatgtat tactgagtgc aggggccctg actgccttga tgttgataat tttcctgatg	120	
	acatgttgta gaagagtcaa tcgatcagaa cctacgcaac acaatctcag agggacaggg	180	
	agggaggtgt cagtcactcc ccaaagcggg aagatcatat cttcatggga agtacacgcc	240	
20	tctggggggc agaccagact gtga	264	
	<210> 228		
	<211> 200		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> CAEV FLAP		

ES 2 651 922 T3

	<400> 228		
	gttccagcca caatttgtcg ctgtagaatc agccatagca gcagccctag tcgccataaa	60	
	tataaaaaga aaggggtgggc tggggacaag ccctatggat atttttatat ataataaaga	120	
	acagaaaaga ataaataata aatataataa aaattctcaa aaaattcaat tctgttatta	180	
	cagaataagg aaaagaggac	200	
	<210> 229		
	<211> 200		
5	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> EIAV FLAP		
	<400> 229		
	cttgtaacaa agggagggaa agtatgggag gacagacacc atgggaagta tttatcacta	60	
	atcaagcaca agtaatacat gagaaacttt tactacagca agcacaatcc tccaaaaat	120	
	tttgttttta caaaatccct ggtgaacatg attggaaggg acctactagg gtgctgtgga	180	
10	agggatgatgg tgcagtagta	200	
	<210> 230		
	<211> 200		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> VESNA FLAP		
	<400> 230		
	ggaccctcat tactctaaat ataaaaagaa aggggtgggct agggacaagc cctatggata	60	
	tatttatatt taataaggaa caacaagaa tacagcaaca aagtaaatca aaacaagaaa	120	
	aaattcgatt ttgttattac agaacaagaa aaagagggca tccaggagag tggcaaggac	180	
	caacacaggt actttggggc	200	
20	<210> 231		
	<211> 200		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> SIV AGM FLAP		
25	<400> 231		
	tactgatggc ttgcatactt cacaatttta aaagaaaggg aggaataggg ggacagactt	60	
	cagcagagag actaattaat ataataacaa cacaattaga aatacaacat ttacaacca	120	
	aaattcaaaa aattttaaat tttagagtct actacagaga agggagagac cctgtgtgga	180	
	aaggaccggc acaattaatc	200	
	<210> 232		
	<211> 200		

ES 2 651 922 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> VIH-2 RID FLAP

5 <400> 232  
 tgcattgaatt ttaaagaag ggggggaata ggggatatga ctccatcaga aagattaatc 60  
 aatatgatca ccacagaaca agagatacaa ttcctccaag ccaaaaattc aaaattaaaa 120  
 gattttcggg tetatttcag agaaggcaga gatcagttgt ggaaaggacc tggggaacta 180  
 ctgtggaaag gagaaggagc 200

<210> 233  
<211> 200  
<212> ADN  
10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> VIH-1 LAI FLAP

<400> 233  
 cagtattcat ccacaatddd aaaagaaaag gggggattgg ggggtacagt gcaggggaaa 60  
 gaatagtaga cataatagca acagacatac aaactaaaga attacaaaaa caaattacaa 120  
 aaattcaaaa ttttcggggt tattacaggg acagcagaga tccactttgg aaaggaccag 180  
 caaagctcct ctggaaaggt 200

15 <210> 234  
<211> 119  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
20 <223> VIH-1 FLAP

<400> 234  
 ttttaaaaga aaagggggga ttggggggta cagtgcaggg gaaagaatag tagacataat 60  
 agcaacagac atacaaacta aagaattaca aaaacaaatt acaaaaattc aaaattttc 119

<210> 235  
<211> 13  
25 <212> PRT  
<213> Virus de la rabia - dominio de unión a MAST-2 de la proteína G de una cepa atenuada

<400> 235  
 Ser Trp Glu Ser His Lys Ser Gly Gly Glu Thr Arg Leu  
 1 5 10

<210> 236  
30 <211> 7385  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens - receptor roundabout de guía axonal, homólogo 1 (ROBO1)

ES 2 651 922 T3

<400> 236  
aattgagctg gagaggaggc agcgtgagag cagaaacttc agacgccgct gatccgggag 60  
gagctggggt gagccgcggc ggccgtctct cccacccgca gcagcatcct ctctgccctt 120  
ctctgccacc cgggggagag cggggagctg cctctttaca gcttccacga gccaggggtg 180  
caggcagctg cccccaggaa gtttgggctt ctgcgtagtt taggggtgcc tgcgagcgcc 240  
ccagagggcg aggggccgag ggcgatgtg ggcgccgcgc gggctgggg gcgccagaa 300  
gacgtgcgag tgtccgcggt cctgctgtg tctccagtac cctccgcatc ccccaagtga 360  
tgggaacaag ggcccgccca ggcagccgct gtcgccgcac cgccccctcg ctgctctct 420  
gcgcgcggag tcaccagtc aactccccg caccgccgag ccttctccg gagctgtgc 480  
ttctactttg gctgctatcg ccgccgccgc ggggtggcccg ctgctgactg ggctcgcgg 540  
gagacggaga agcacttttt ggccctccct cagcagctct cacaccccaa ctttgccgcc 600  
gccgccgcgc ctgccctcgc agcggcgctc ggccgcacat tgtggggcg cacgccggga 660  
ggctccgcaa gaccgtggag gcaggaaacg gcactactgc gcttctgcct cggctctttg 720  
ttgttcgctt tggatggttc ttgaaagtgt ctgagcctcc tcggaaatcc tggggccgga 780  
gaagacaaac cttggaattc ttctctgca aaagtctctg agatactgac aagcgtccgg 840  
aaaggtcgac gagtaattgc cctgaaaact cttggtaat tgaccacgt tgcttatatt 900  
aagcctttgt gtgtgggtgtg tggcttcata catttgggga ccctatttc actccctcct 960  
cttgcatga gactgtatac aggatccacc cgaggacaat gattgcggag cccgctcact 1020  
tttacctgtt tggattaata tgtctctgtt caggtcccg tcttcgtcag gaagatttc 1080  
cacctcgcat tgttgaacac ccttcagacc tgattgtctc aaaaggagaa cctgcaactt 1140  
tgaactgcaa agctgaagge cgccccacac ccactattga atggtacaaa gggggagaga 1200  
gagtgagac agacaaagat gaccctcgtc cacaccgaat gttgctgccg agtggatctt 1260  
tattttctt acgtatagta catggacgga aaagtagacc tgatgaagga gtctatgtct 1320  
gtgtagcaag gaattacctt ggagaggctg tgagccacaa tgcacgctg gaagtagcca 1380

ES 2 651 922 T3

tacttcggga tgacttcaga caaaaccctt cggatgtcat ggttgca gtagagcctg 1440  
cagtaatgga atgccaacct ccacgagcc atcctgagcc caccatttca tggagaaag 1500  
atggctctcc actggatgat aaagatgaaa gaataactat acgaggagga aagctcatga 1560  
tcacttacac ccgtaaaagt gacgctggca aatatgtttg tgttggtacc aatatggttg 1620  
gggaacgtga gagtgaagta gccgagctga ctgtcttaga gagaccatca tttgtgaaga 1680  
gaccagtaa cttggcagta actgtggatg acagtgcaga atttaaagt gaggccgag 1740  
gtgaccctgt acctacagta cgatggagga aagatgatgg agagctgccc aaatccagat 1800  
atgaaatccg agatgatcat accttgaaaa ttaggaaggt gacagctggt gacatgggtt 1860  
catacacttg tgttcagaa aatatggtgg gcaaaagtga agcatctgct actctgactg 1920  
ttcaagttgg gtctgaacct ccacattttg ttgtgaaacc ccgtgaccag gttgttgett 1980  
tgggacggac tgtaactttt cagtgtgaag caaccgaaa tcctcaacca gctattttct 2040  
ggagagagaga agggagtcag aatctacttt tctcatatca accaccacag tcatccagcc 2100  
gattttcagt ctcccagact ggcgacctca caattactaa tgtccagcga tctgatgttg 2160  
gttattacat ctgccagact ttaaagtgtg ctggaagcat catcaciaag gcatatttgg 2220  
aagttacaga tgtgattgca gatcggcctc cccagttat tcgacaaggt cctgtgaatc 2280  
agactgtagc cgtggatggc actttcgtcc tcagctgtgt ggccacaggc agtccagtgc 2340  
ccaccattct gtggagaaag gatggagtcc tcgtttcaac ccaagactct cgaatcaaac 2400  
agttggagaa tggagtactg cagatccgat atgctaagct gggtgatact ggtcggta 2460  
cctgcattgc atcaaccccc agtgggaaag caacatggag tgcttacatt gaagttcaag 2520  
aatttggagt tccagttcag cctccaagac ctactgacct aaatttaatc cctagtgcc 2580  
catcaaaacc tgaagtgaca gatgtcagca gaaatacagt cacattatcg tggcaaccaa 2640  
atttgaattc aggagcaact ccaacatctt atattataga agccttcagc catgcatctg 2700  
gtagcagctg gcagaccgta gcagagaatg tgaaaacaga aacatctgcc attaaaggac 2760  
tcaaacctaa tgcaatttac ettttccttg tgagggcagc taatgcatat ggaattagtg 2820  
atccaagcca aatatcagat ccagtgaaaa cacaagatgt cctaccaaca agtcaggggg 2880  
tggaccacaa gcaggtccag agagagctgg gaaatgctgt tctgcacctc cacaaccca 2940  
ccgtcctttc ttctctctcc atcgaagtgc actggacagt agatcaacag tctcagtata 3000  
tacaaggata taaaattctc tatcggccat ctggagccaa ccacggagaa tcagactggt 3060  
tagtttttga agtgaggacg ccagccaaaa acagtgtggt aatccctgat ctcagaaagg 3120  
gagtcaacta tgaaattaag gctcgcctt tttttaatga atttcaagga gcagatagtg 3180  
aatcaagtt tgccaaaacc ctggaagaag caccagtgcc cccaccocaa ggtgtaactg 3240  
tatccaagaa tgatggaaac ggaactgcaa ttctagttag ttggcagcca cctccagaag 3300

ES 2 651 922 T3

aacctcaaaa tggaatggtc caagagtata aggtttggtg tctgggcaat gaaactcgat 3360  
 accacatcaa caaacagtg gatggttcca ccttttccgt ggtcattccc tttcttggtc 3420  
 ctggaatccg atacagtgtg gaagtggcag ccagcactgg ggctgggtct ggggtaaaga 3480  
 gtgagcctca gttcatccag ctggatgcc atggaacccc tgtgtcacct gaggaccaag 3540  
 tcagcctcgc tcagcagatt tcagatgtgg tgaagcagcc ggccttcata gcaggtattg 3600  
 gagcagcctg ttggatcatc ctcatggtct tcagcatctg gctttatcga caccgcaaga 3660  
 agagaaacgg acttactagt acctacgcgg gtatcagaaa agtaacttac cagagaggag 3720  
 gcgaagctgt cagcagtgga gggaggcctg gactttctca catcagtga cctgccgcgc 3780  
 agccatggct gcgagacacg tggcctaata ctggcaacaa ccacaatgac tgctccatca 3840  
 gctgctgcac ggaggcaat gaaacagcg acagcaacct cactacctac agtcgccag 3900  
 ggcagcctac tecttacgcc accactcagc tcatccagtc aaacctcagc aacaacatga 3960  
 acaatggcag cggggactct ggcgagaagc actggaaccc actgggacag cagaacaag 4020  
 aagtggcacc agttcagtac aacatcgtgg agcaaaacaa gctgaacaaa gattatcgag 4080  
 caaatgacac agttcctcca actatcccat acaaccaatc atacgaccag aacacaggag 4140  
 gatcctaaa cagctcagac cggggcagta gtacatctgg gagtccgggg cacaagaaag 4200  
 gggcaagaac acccaagta ccaaacaggg gtggcatgaa ctgggcagac ctgcttcctc 4260  
 ctccccagc acatcctcct ccacacagca atagcgaaga gtacaacatt tctgtagatg 4320  
 aaagctatga ccaagaaatg ccatgtcccg tgccaccagc aaggatgtat ttgcaacaag 4380  
 atgaattaga agaggaggaa gatgaacgag gcccactcc ccctgttcgg ggagcagctt 4440  
 cttctccagc tgccgtgtcc tatagccatc agtccactgc cactctgact cctccccac 4500  
 aggaagaact ccagcccatg ttacaggatt gtccagagga gactggccac atgcagcacc 4560  
 agcccagacg gagacggcag cctgtgagtc ctctccacc accacggccg atctcccctc 4620  
 cacataceta tggctacatt tcaggacccc tggctcaga tatggatacg gatgcgccag 4680  
 aagaggaaga agacgaagcc gacatggagg tagccaagat gcaaaccaga aggcttttgt 4740  
 tacgtgggct tgagcagaca cctgcctcca gtgttgggga cctggagagc tctgtcacgg 4800  
 ggtccatgat caacggctgg ggctcagcct cagaggagga caacatttc agcggacgct 4860  
 ccagtgttag ttcttcggac ggctcctttt tcaactgatgc tgactttgcc caggcagtcg 4920  
 cagcagcggc agagtatgct ggtctgaaag tagcacgacg gcaaatgcag gatgctgctg 4980  
 gccgtcgaca ttttcatgcg tctcagtgcc ctaggcccac aagtcccgtg tctacagaca 5040  
 gcaacatgag tgccgccgta atgcagaaaa ccagaccagc caagaaactg aaacaccagc 5100  
 caggacatct gcgagagaa acctacacag atgatcttcc accacctcct gtgccgccac 5160  
 ctgtataaaa gtcacctact gcccaatcca agacacagct ggaagtacga cctgtagtgg 5220  
 tgccaaaact cccttctatg gatgcaagaa cagacagatc atcagacaga aaaggaagca 5280

ES 2 651 922 T3

gttacaaggg gagagaagtg ttggatggaa gacaggttgt tgacatgcga acaaatccag 5340  
 gtgatcccag agaagcacag gaacagcaaa atgacgggaa aggacgtgga aacaaggcag 5400  
 caaaaacgaga ccttccacca gcaaagactc atctcatcca agaggatatt ctaccttatt 5460  
 gtagacctac ttttccaaca tcaaataatc ccagagatcc cagttcctca agctcaatgt 5520  
 catcaagagg atcaggaagc agacaaagag aacaagcaaa tgtaggtcga agaaatattg 5580  
 cagaaatgca ggtacttggg ggatatgaaa gaggagaaga taataatgaa gaattagagg 5640  
 aaactgaaag ctgaagacaa ccaagaggct tatgagatct aatgtgaaaa tcatcactca 5700  
 agatgcctcc tgtcagatga cacatgacgc cagataaaat gttcagtgca atcagagtgt 5760  
 acaaatgtgc gtttttattc ctcttattgg gatatcattt taaaaacttt attgggtttt 5820  
 tattgttgtt gtttgatccc taacctaca aagagccttc ctattccctt cgetgttggg 5880  
 gcaaaaccatt ataccttact tccagcaagc aaagtgtttt gacttcttgc ttcagtcatc 5940  
 agccagcaag agggaaacaaa actgttcttt tgcattttgc cgetgagata tggcattgca 6000  
 ctgcttatat gccaaagctaa tttatagcaa gatattgatc aaatatagaa agttgatatt 6060  
 caacctcaca agggctctca aagtataatc tttctatagc caactgctaa tgcaaattaa 6120  
 aacatatttc attttaacat gatttcaaaa tcagtttttc atactacctt ttgctggaag 6180  
 aaactaaaaa tatagcaaat gcagaaccac aaacaattcg aatggggtag aaacattgta 6240  
 aatatttact ctttgcaaac cctgggtgga ttttattttg gcttcatttc aatcattgaa 6300  
 gtatattctt attggaatg tacttttggg taagtagggc taagccagtt ggatctctgg 6360  
 ttgtctagtc attgtcataa gtaaacctag taaaccttg ttctattttt caatcatcaa 6420  
 aaagtaatta taaatagcgt ttacaaacaa gtggatgttt ttaatgacca attgagtaag 6480  
 aacatccctg tcttaactgg cctaaatttc ttctggtagt gtcagttcaa ctttcagaag 6540  
 tgccacttaa ggaagtttga tttttgtttt tgtaatgcac tgtttttaat ctctctctct 6600  
 tttttttttt ttttttgggt ttaaaagcac aatcactaaa ctttatttgt aaaccattgt 6660  
 aactattaac cttttttgtc ttattgaaaa aaaaaatgtt gagaagcgtt tttaacctgt 6720  
 ttgttaatg ctctatgttt gtatttggaa tatttgaata atgacagatg gtgaagtaac 6780  
 atgcatactt tattgtgggc catgaaccaa atggttctta cttttcctgg acttaagaa 6840  
 aaaaagagggt ttaagtttgt tgtggccaat gtcgaaacct acaagatttc cttaaaatct 6900  
 ctaatagagg cattaacttgc tttcaattga caaatgatgc cctctgacta gtagatttct 6960  
 atgatccttt ttgtcattt tatgaatata attgatttta taattggtgc tatttgaaga 7020  
 aaaaaatgta catttattca tagatagata agtatcaggt ctgaccccag tggaaaacaa 7080  
 agccaaaacaa aactgaacca caaaaaaaaaa ggctgggtgtt caccaaaacc aaactgttc 7140  
 atttagataa tttgaaaaag tccatagaa aaggcgtgca gtactaaggg aacaatccat 7200  
 gtgattaatg ttttcattat gttcatgtaa gaagccctt atttttagcc ataattttgc 7260  
 atactgaaaa tccaataatc agaaaagtaa ttttgcaca ttatttatta aaaatgttct 7320  
 caaatacata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7380  
 aaaaa 7385

<210> 237  
<211> 3817

ES 2 651 922 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens - homeobox 1 de clase 4 POU (POU4F1)

<400> 237

```

gctgggctag agctgtcggg gaagcgggac cgcgagggcg gcgcgcggcg ctctgcgcgg      60
tcagagggag cgcctggcag cagcaggagc agcagcagca gcccgcgggcg gggccgccc      120
cagccgcccgc gaccgcccgc gctgcagcct ccgaagggag gccgggtgag ccggcgtagc      180
cactttcccg cggactttcg gagtgttgtt ggatatacat gcccaagccgc cacgatgatg      240
tccatgaaca gcaagcagcc tcactttgcc atgcatccca ccctccctga gcacaagtac      300
ccgtcgtctc actccagctc cgaggccatc cggcgggccc gcctgcccac gccgcccgtg      360
cagagcaacc tcttcgccag cctggacgag acgctgctgg cgcggggccga ggcgctggcg      420
gccgtggaca tcgccgtgtc ccagggcaag agccatcctt tcaagccgga cggcacgtac      480
cacacgatga acagcgtgcc gtgcacgtcc acttccacgg tgctctggc gcaccaccac      540
caccaccacc accaccacca ggcgctcgaa cccggcgatc tgctggacca catctcctcg      600
ccgtcgtctc cgctcatggc cggcgcgggc ggcgcggggc cggcggcccg cggcggcggc      660
gccacgacg gcccgggggg cggtgggcgc ccgggcggcg gcggcggccc gggcggcggc      720
cccgggggag gcggcgggtg cggcccgggg ggcgcggggc gcggcccggg cggcgggctc      780
ctgggcggct ccgcgcacc caccgccat atgcacagcc tgggccacct gtcgcacccc      840
gcggcggcgg ccgccatgaa catgccgtcc gggctgccgc accccgggct ggtggcggcg      900
gcggcgcacc acggcgcggc agcggcagcg gcggcggcgg cggccgggca ggtggcagcg      960
gcatcgggcg cggcggccgt ggtgggcgca gcgggcctgg cgtccatctg cgactcggac     1020
acggacccgc gcgagctcga ggcgttcgcg gagcgttca agcagcggcg catcaagctg     1080
ggcgtgacgc aggccgacgt gggctcggcg ctggccaacc tcaagatccc gggcgtgggc     1140
tcactcagcc agagcaccat ctgcaggttc gagtcgctca cgctctcgca caacaacatg     1200
atcgcgtcga agcccatcct gcaggcgtgg ctcgaggagg ccgagggcgc ccagcgcgag     1260
aaaatgaaca agcctgagct cttcaacggc ggcgagaaga agcgaagcg gacttccatc     1320
gccgcgcccg agaagegctc cctcgaggcc tacttcgccc tgcagccccg gccctcgtcc     1380
gagaagatcg ccgccatcgc cgagaaactg gacctcaaaa agaacgtggt gcgggtgtgg     1440
ttttgcaacc agagacagaa gcagaagcgg atgaaattct ctgccactta ctgagggggc     1500

```

5

ES 2 651 922 T3

tgggaggtgt cgggcgggac agaatgggga gctgaggagg catttttggg gggctttcct 1560  
ctgettgcct ccctcggat ttggagtgtc cgttatcctg cctgcatttg gggagtcctt 1620  
tctcgtctctc tttcctccac ccattctctg attttctctg ctttctgtct ccctagcctt 1680  
gaggactggg gtgctgggtg tggggattgg agtatagggt aggggagaag ggggggagca 1740  
ttcgggggag tggggagtgg ggggaaggaa agcggagacc cgagcagggg ttttaaggag 1800  
caggatggtt ctggggtttg ggtgggggga gacgcgggaa gggtaggaaa atggactggt 1860  
tctgaccaga gacacttacc taaatatcct ggggaccaag gaactatgta caaaaacaaa 1920  
cctaccaacc accaaaaact agacaaataa agacaaacta aaacaaaaca gaacaaaagc 1980  
aaaggaaaat gcttttagaaa ttttaactcc ggggagccat aatctgcaac ttcattttcc 2040  
cccatagaag agaaaaaaga gcaccacccat tattaccacc tcccacccc tacacgcacg 2100  
aactgagtgc aaaaacgaaa accaaacgag cgagaagttg aagttctggg tatcaaagct 2160  
agttgttctg tetgctgttt taatttttcc ctctctcacc tccaccccat ccatactctc 2220  
tttatttcct ccgttccaat gagaggccta tggctgtctc ccaatcccgg gaagtgagtg 2280  
ggagcacagc tgaagagaga gggtcagggg gaggctggct gcttgcttag gtggaatcca 2340  
agttttcccg tggccctgcc tatactctgg tggcctggtc ctggtggggg gggggtcttt 2400  
ggagagaagg gcatagtctt tgagctacta aaaagcagaa ttccggagct tcgagatctc 2460  
ttattctagg aaaatgaaac aattttaaca acagttttt ttcctcttat gtcgaagatc 2520  
tagttttaga caatttcaaa ataagctttt cccactcata gaactttaac ttgccctttc 2580  
agttttatct tttttttaga gagaggttta aactactgat ttttctgtt gattcaaata 2640  
gactaatggg gtgaaagtta ttaggagaga tactctctcc tgttttctcc actgaacgag 2700  
actcatcttg ctctcttagg tcccgtttct tccctctctg gaggacatga aattatagaa 2760  
atggtgagaa gttcctgctt tcttttgagg taggacttgg ctgtgagaaa atcacctaaa 2820  
tcccagaaaa gaggaagaca gatttaaagt gccccaccc ccatttgttt caaagaggtc 2880  
tgcatgttg gcgaaaacag aacaactgtg tttcctttta cttgttctta ttattcaaga 2940  
gtcatttatt acaggggata aatggtgggt agcaagaact ttaatttgca ctaccagtct 3000  
cccaaataga aaatcatgta tagtatttca tagtaataat caggtaacctt acaagctgct 3060  
ggtggatttt aaaaaattaa gatagttgaa ggtggttagg taaaatgcct gctttgtgta 3120  
caagatactc tttggatctc tcgtagagat ggtttgttac catcctttaa tcataactaa 3180  
aacattgaaa acagaacaaa tgagaaaaga aaaaaaacct gccgattaac aagactgaaa 3240  
tcatgcatga tctgaaaggt gtggaaaaga acacaattag gtctcactct ggtaggcat 3300  
tatttattta attatggtgt atatcattgt ttgcagggca aacattctat gcatttgaaa 3360  
ctgagcacta aactgggcta gctttctggt agaccgtttt gtggctagtg cgatttcaca 3420  
gtctactgcc tgtttccact gaaaacattt ttgtcatatt cttgtattca aagaaaaagg 3480

ES 2 651 922 T3

aaaaagatt attgtaaata ttttatttaa tgcacacatt cacacagtgg taacagactg 3540  
 ccagtgttca tcctgaaatg tctcacggat tgatctacct gtccatgtat gtctgctgag 3600  
 ctttctcctt ggttatgttt tttctctttt acctttctcc tcccttactt ctatcagaac 3660  
 caattctatg cgccaaaata caacaggggg atgtgtccca gtacacttac aaataaaaca 3720  
 taactgaaag aagagcagtt ttatgatttg ggtgcgtttt tgtgtttata ctgggccagg 3780  
 tcctgtaga acctttcaac aaacaaccaa acaaaaa 3817

<210> 238  
 <211> 1558  
 <212> ADN

5 <213> Homo sapiens - pleiotrofina (PTN)

<400> 238  
 gagtgcaaag cgctctccct ccctcgccca gccttcgtcc tcctggcccg ctctctcat 60  
 ccctcccatt ctccatttcc cttccgttcc ctccctgtca gggcgtaatt gagtcaaagg 120  
 caggatcagg tccccgcct tccagtccaa aaatcccgcc aagagagccc cagagcagag 180  
 gaaaatccaa agtggagaga ggggaagaaa gagaccagtg agtcatccgt ccagaaggcg 240  
 gggagagcag cagcggccca agcaggagct gcagcgagcc gggtagctgg actcagcggg 300  
 agcaacctcg ccccttgcaa caaaggcaga ctgagcgcca gagaggacgt ttccaactca 360  
 aaaatgcagg ctcaacagta ccagcagcag cgtcgaaaat ttgcagctgc cttcttgcca 420  
 ttcattttca tactggcagc tgtggatact gctgaagcag ggaagaaaga gaaaccagaa 480  
 aaaaaagtga agaagtctga ctgtggagaa tggcagtgga gtgtgtgtgt gccaccagt 540  
 ggagactgtg ggtggggcac acgggagggc actcggactg gagctgagtg caagcaaacc 600  
 atgaagacct agagatgtaa gatcccctgc aactggaaga agcaatttgg cgcggagtgc 660  
 aaataccagt tccaggcctg gggagaatgt gacctgaaca cagccctgaa gaccagaact 720  
 ggaagtctga agcagaccct gcacaatgcc gaatgccaga agactgtcac catctccaag 780  
 ccctgtggca aactgaccaa gcccaaacct caagcagaat ctaagaagaa gaaaaaggaa 840  
 ggcaagaaac aggagaagat gctggattaa aagatgtcac ctgtggaaca taaaaaggac 900  
 atcagcaaac aggatcagtt aactattgca tttatatgta ccgtaggctt tgtattcaaa 960  
 aattatctat agctaagtac acaataagca aaaacaaaaa gaaaagaaaa tttttgtagt 1020  
 agcgtttttt aaatgtatac tatagtacca gtaggggctt ataataaagg actgtaatct 1080  
 tatttaggaa gttgacttat agtacatgat aatgataga caattgaggt aagttttttg 1140  
 aaattatgtg acattttaca ttaaattttt tttacatttt ttgggcagca atttaaagt 1200  
 tatgactatg taaactactt ctcttgtagt gtaatttttt tcacctagat tttttccca 1260  
 attgagaaaa atatatacta aacaaaatag caataaaaca taatcactct atttgaagaa 1320  
 aatatcttgt tttctgcaa tagatttttt aaaatgtagt cagcaaaatg ggggtgggga 1380  
 agcagagcat gtccatgctc aatggtgact tttttttttt ttaagaaaaa gcattaagac 1440  
 ataaaattct ttcacttttg cagaagcatt tgttttcttg atgaaattat ttttccatct 1500  
 gaggaaaaaa atactaggaa aataaatcaa ggtgatgctg aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1558

ES 2 651 922 T3

<210> 239  
 <211> 4625  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens - distribución defectuosa par-6 homólogo beta (PARD6B)

5 <400> 239  
 gagggagggg getgcttccc cgctgccc gccaccagtc cgaccctcgg tcccgccgtg 60  
 tgagcagctg gtggagtgga gctcagcgcg gacgccggag ctgcccgcgc cccctctgca 120  
 ggtgcctgtg aggaggcgcc cgggccgcaa ccgctttccg agatccccag tcgcgcactc 180  
 gctccccgcg ctctgaggg gccgcccggc cggaggaggc cgtcgcgggg ctccggcgttc 240  
 agcatgaacc gcagccaccg gcacggggcg ggcagcggct gcctgggcac tatggaggtg 300  
 aagagcaagt ttggagctga atttcgctcg ttttcgctgg aaagatcaaa acctggaaaa 360  
 tttgaggagt tttatggatt actacaacat gttcataaga tccccaatgt tgacgttttg 420  
 gtaggctatg cagacatcca tggagactta ctacctataa ataatgatga taattatcac 480  
 aaagctgttt caacggccaa tccactgctt aggatattta tacaaaagaa ggaagaagca 540  
 gactacagtg ctttgggtac agacacgcta ataaagaaga agaatgtttt aaccaacgta 600  
 ttgctcctg acaaccatag aaaaaagcca catatagtca ttagtatgcc ccaagacttt 660  
 agacctgtgt cttctattat agacgtgat attctcccag aaacgcacgc tagggtagct 720  
 ctttacaat acggcacgga gaaacccta ggattctaca tccgggatgg ctccagtgtc 780  
 agggtaacac cacatggctt agaaaaggtt ccagggatct ttatatccag gcttgtccca 840  
 ggaggtctgg ctcaaagtac aggactatta gctgttaatg atgaagtttt agaagttaat 900  
 ggcatagaag ttccagggaa gagccttgat caagtaacag acatgatgat tgcaaatagc 960  
 cgtaacctca tcataacagt gagaccgca aaccagagga ataatggtgt gaggaacagt 1020  
 cggacttctg gcagttccgg tcagtctact gataacagcc ttcttggcta cccacagcag 1080  
 attgaaccaa gctttgagcc agaggatgaa gacagcgaag aagatgacat tatcattgaa 1140  
 gacaatggag tgccacagca gattccaaaa gctgttccca atactgagag cctggagtca 1200  
 ttaacacaga tagagctaag ctttgagtct ggacagaatg gctttattcc ctctaataa 1260  
 gtgagcttag cagccatagc aagcagctca aacacggaat ttgaaacaca tgctccagat 1320  
 caaaaactct tagaagaaga tggaacaatc ataacattat gaaaccgtgg tttgaatggt 1380  
 ttcagagtga ggatgccatg aggacttcta catttggcta gtttaaaagc atatatacct 1440  
 ctgaccagtg acgtggaata ggcatgagac gagtaacggt gcaagcttac aatattatta 1500  
 aagtagtagt ttgataattg ttaataataa ctttgggtgga tcagaggtga atttaagtcc 1560

ES 2 651 922 T3

aaaacaaagg ggcctttgct gatgaagtta cgtgcttttg ctgttttgto tgtggagaat 1620  
 cagatgtaa agcacattct tggaactatg tgagaagact agatcatttc tgttggaaat 1680  
 ggttgcatat ttaacctgct gtgcagagcc cagttaatll ttcctttaac tglattttta 1740  
 aaattcfaat gtgaagtctg attctctctt gtggtacatt ggggacctca gctcttaaaq 1800  
 gtctcatggt cccaatattt tattttgatt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1860  
 agtgactggg tctcactctg ttgccacac tggaatgcag tggcatgatc acagctctct 1920  
 gcagcctcaa tccctgggc tcaagcagtc ctcccacctc agcctcctga gtagctggga 1980  
 ccataggcac ataccaccac atctgtctac tttttgtatt tttttgtagag acagggtttc 2040  
 gccatgttgc ccaagtgggt cttgaaactcc tgggcttaag cagtctctgcc tgggettccc 2100  
 aaaatgctag gattagagcc accatgcccc gcctattttg atttttgttt ttttatgttc 2160  
 cttcttaata aattgtaaca aatgatgttc tcaagtacat ttccagtttc tttctttttc 2220  
 tttctttttt tttttttttt tttttttgag atggagtctc gctctatcgc ccaggctgga 2280  
 gtgcagtggc gcgatcttgg ctcaactgca gctctacctc ctgggttcac accattctcc 2340  
 tgcctcagcc tcccaagtag ctgggactac aggcgcctgc caccatgcct ggctaatttt 2400  
 tagtagagac ggggtttcgc agtgttagcc aggaaggtct caatctcctg acctctgat 2460  
 ccgccgcct cggcctccca aagtgcctgg attacaggcg tgagccaccg cggccagtgt 2520  
 tgcatttctg gtttctaaga atcaaacac ttggctgttt ttaggagtta cttccatgt 2580  
 tataaagctg aggaagcttt tttttttttt ttttgagaca gagtctctgt caccaggt 2640  
 ggagtgcagt ggtgcaatct cagctcccgg gttcaagcaa ttctctgcc tcagccttct 2700  
 gagtagctaa gattacaggt gtgcgccaac acgtctggct tatttttttg tatttttagt 2760  
 agagatggag tttcaccatg ttggtcaggt gggctcaaa ctctgacct caagtgatec 2820  
 gccatctcc tcccaaagtg ctggattgca ggcattgagc cctagccagg aagctatctt 2880  
 ttcttgagtt atgaaacttt gcaacagtgt ttcaaattgg tgtttgtcct tcctatagct 2940  
 ttcataattt caaattaatt ctgtatggct atataattta tgttttaaaa ggeaattctc 3000  
 ttgacttttg aaatatggaa gtctctcctt taacctattc ttgttcccat tcccagtctc 3060  
 atttgaatc attcctttta ttgttagtgt gtgtattttt gttgggtgtgc ttttaatgca 3120  
 tccaagtatg catcattttg gataaaaaat acatccaaat taagatgttt taacacatag 3180  
 gacaaaactg tgcacttttt atgccaaaaa aaaaaaaat tgggttttcc ttcattggat 3240  
 ttctagaaac actgcctaca ctttatgaaa actacatagt attcacctgt gacaggtaga 3300  
 gtttatacact attaatttta tgaggetatt tattaacttc caatgcatcc acttagaaca 3360  
 agctaagagt aaggctgcta actttaatc cttgcctgat tttattgtac agtgtgcaca 3420  
 agcacaatgg tatgcttgta tatagaaact aaaaatacta tgaagtacat aagttcccta 3480

ES 2 651 922 T3

tggttatgg agagttat	attaattaac	tttatggtag	ggctagtag	aatacctttt	3540		
taacaattgt gtgctatt	aacaatgaag	attcaaatga	ctccgctttg	aaggatgttt	3600		
tctctatatg gtaaaatata	tatgaagaag	tcttgattac	gtgaagatca	cttgactcag	3660		
aatacttcaa tgtat	ttttgt	tcacattacc	actaagcata	ttatcagtaa	actattaact	3720	
gactgcacat tatgtaatac	gttgtacttt	ttgttgaatt	caccgaagt	cttccattta	3780		
tatgctat	ttaatggcat	tccggcttta	acattctgtg	agtcttaca	atttgactct	3840	
tgaatggcaa aataatg	tta	gtatgtagaa	ggttaacttt	catttataat	ataagtggg	3900	
caggggttca acat	tttaag	taaaaatatt	tttacacact	acctctctct	ttttttttt	3960	
aaagttttaa catcaga	act	tttgggggaa	aaactacttc	agggcttgac	ttttgtaca	4020	
aattttaact gtaaaata	ca	gatttatctt	gtacgcattc	atggaaatgg	aatcaaagc	4080	
tgctattgct ttttat	ttta	attatcctgt	taagggtatc	tatcaatgg	at	tttcaagt	4140
agatctctgt ttctta	aaatt	attgggtgaa	taattgatta	ctagatata	tgtaaaacca	4200	
atagatcctg gttata	cagat	aaaatatcag	ctcattggta	ggctgaatca	attatttcaa	4260	
gtgcacctta ttaaca	aaag	tatcagtgga	tccaacataa	aattttatag	tactaaatgt	4320	
caagcctaac tgtga	at	ttt	ctgtatc	ttaagtaaat	ttatgataat	gttctcgagc	4380
tatcaacaaa atata	gtac	ttttgtgagc	tatgaat	ttt	ctaattaaat	tttcatgct	4440
ataacatgat tttt	catga	atgatacttt	gtttataact	atcaa	atgct	agtattttac	4500
tacaatttta ttata	agt	tacattatca	ctaaatgaac	ttcgatttta	aaaatcaaat	4560	
tagctttagt t	gtatattat	tttttacaaa	taaagataga	cttgtataaa	ggctaaaaaa	4620	
aaaa						4625	

<210> 240  
 <211> 5614  
 <212> ADN

5 <213> Homo sapiens - factor activador de plaquetas acetilhidrolasa 1b, subunidad reguladora 1 (PAFAH1B1)

<400> 240			
agggcggtgg ggcagctcct	gtgacagacg gagctggagc	ggcggggcgg cggcgagtc	60
cggcgccgg gagagcgagt	gagcgagcgg aggagcagcg	acacgggagt ctagggagcg	120
agaaggagaa ggaggggagc	gctcggggcgc gagcgagaga	aaccgagcgc gccgagcttg	180
gactcgagcc ccggaacggc	tgaggagccc gcccgctccc	ctcccctccc cctccccggg	240
cccgggccc ggcgcctatc	ctccccctc ctccctccc	tccctcttc ctccctccc	300
tctccctccc cctccccgc	cgggtggatgg gagtgaagga	cggaagaggc cctgcggagg	360
cggcggtgca gcgctccggt	ggaatgaatc ttacttgttg	aatatcttct ggttactagt	420
tggattcatt tgtgaaagaa	tcattttccc ctgtgtggaa	gacacttagt ggcataatta	480
aattataagt ccacggatca	aaaagctttt tgatttccc	aaggaggac ataccactat	540

ES 2 651 922 T3

atcagataag cttgacatta cagccaagat ggtgctgtcc cagagacaac gagatgaact 600  
 aaatcgagct atagcagatt atcttcgttc aaatggctat gaagaggcat attcagtttt 660  
 taaaaaggaa gctgaattag atgtgaatga agaattagat aaaaagtatg ctggtctttt 720  
 ggaaaaaaaa tggacatctg ttattagatt acaaaagaag gttatggaat tagaatcaaa 780  
 gctaaatgaa gcaaaaagaag aatttacgtc aggtggacct cttggtcaga aacgagaccc 840  
 aaaagaatgg attccccgtc cgccagaaaa atatgcattg agtggtcaca ggagtccagt 900  
 cactcgagtc attttccatc ctgtgttcag tgttatggtc tctgcttcag aggatgctac 960  
 aattaagggtg tgggattatg agactggaga ttttgaacga actcttaaag gacatacaga 1020  
 ctctgtacag gacatttcat tcgaccacag cggcaagctt ctggcttcct gttctgcaga 1080  
 tatgaccatt aaactatggg attttcaggg ctttgaatgc atcagaacca tgcacggcca 1140  
 tgaccacaat gtttcttcag tagccatcat gcccaatgga gatcatatag tgtctgcctc 1200  
 aagggataaa actataaaaa tgtgggaagt gcaaaactggc tactgtgtga agacattcac 1260  
 aggacacaga gaatgggtac gtatggtacg gccaaatcaa gatggcactc tgatagccag 1320  
 ctgttccaat gaccagactg tgcgtgtatg ggtcgtagca acaaaggaat gcaaggctga 1380  
 gctccgagag catgagcatg tggtagaatg catttctctg gctccagaaa gctcatattc 1440  
 ctccatctct gaagcaacag gatctgagac taaaaaaagt ggtaaacctg ggccattctt 1500  
 gctgtctgga tccagagaca agactattaa gatgtgggat gtcagtactg gcatgtgcct 1560  
 tatgaccctc gtgggtcatg ataactgggt acgtggagtt ctgttccatt ctggggggaa 1620  
 gtttattttg agttgtgctg atgacaagac cctacgcgta tgggattaca agaacaagcg 1680  
 atgcatgaag accctcaatg cgcgatgaaca ctttgttacc tccttggatt tccacaagac 1740  
 ggcaccctat gtcgtcactg gcagcgtaga tcaaacagta aaagtgtggg agtgccgttg 1800  
 attgtgtctc ettcgcccc tectccctct tttcctctgg atgcactctg atgataccat 1860  
 ggttacccca ttgagctctg tttaaataaa tattgtcctt tcatgtaaat tattctggat 1920  
 gttagattgag cttattaaat gttacacaca aagtattcat gcattggtgaa tccaaattgt 1980  
 atactgtaa tttacatacg ttgtctagaa gtaccatagg gtttaaaaac ctgggctggc 2040  
 attggtcaca ccaggcctaa gaaggcagaa gttgaatcaa ttgaactagg gcaactaaact 2100  
 gaatagttga cagtgtcatt ttatgttggg ttattaatc ctgtttttct ttctgctatc 2160  
 tgttgggtgcc tgacttgatg gcctcatttg gggaaaagtg gtggttatta gggctttttc 2220  
 tgaaatgtgt atctatgtaa catcacttaa gtgtgcttaa taaatcttct gtaaggattt 2280  
 tagatgataa ggctacaatt cagaatcttc tgaaccatct atgtaatgaa tggggattat 2340  
 acattggaat ttttgtcatg acacatttgc caaatcagta ggatatattt gttttggcag 2400  
 cctatcacgc agaggctagt ggtatattta tgtaagaaaa tgactgtaaa tctcaagaaa 2460

ES 2 651 922 T3

aatetcagca gctaatagca actcatttat ttcattttgg tottaatgct ttgtaaacag 2520  
gtcaaaaaat actgtcatac tetaagcttc tattttccac actggacata cttctagttg 2580  
tattctccat actattagac tgtgtagtga tgtgacttcc aagtagaatt taatctcccc 2640  
attgagtgtg tcatggtaca aatcactatt cgtttttggg gttttttagg gatgtgcaat 2700  
gtgcattaca taatgacaga aatactgaga aggttctgtg tgcccatttg aaaggagtgg 2760  
gaggaataca gcagtttgtt tttcaacatg aatctgatat tgatttaaac tgtgtttcac 2820  
ttacaagttt taaaaaatg acagggttta atggagcgtg cataaaaatg tactgttttc 2880  
accttttgtt tatatgtaaa tgtttgtaag tatatgggcc tatctgtaag tggataagtc 2940  
tgtatgtgtg tatcatacac atcaacctcc atgtcccttag tccctgggtt ttgaaaaagt 3000  
gctaaaacgg acaagtagaa taaatgttgc tgtggaatgc catgcttttag aacaaaccct 3060  
ttttgatctt aatgcttctg aaaactaggt ctgactctgg ggattttttt ccagccgaag 3120  
gaaaaactcact tccgttatgt ccccctctaa ttttagccgt cgacatttta cacaaaccgg 3180  
atatgttgta tattttgacc caaagttaca ggtaggttta agagaatttt tagccatgac 3240  
ttttggagca ctattccatt gtcagttatt aataaagaat tccattgctt agctaaccaa 3300  
caggtttttt ttgtttccaa gagagttatt tgaaaagtta acagaacaat gagataacag 3360  
tgacagttta acaaagataa aattctgaac tgcgttttat tcatttgtgt actatgtgat 3420  
tttttaaatg tccccttag tatttaatgg aaaattgggt cctgcaaaag acaaagggtg 3480  
agagtttagc tccgttagat acacacagag actaggccgt atattaacta gaagcagctt 3540  
tatgtctagc ttgtgtcttt ttgtttgttt gcttgtttgt ttttagattc ctgagagatg 3600  
tctctggaag ggaagttttt gagaactaat ggctattttt gaggacaaaa attacatctt 3660  
aagctaattc cttaaataca tacagtaggt gaattttcag gacaatattg cctcacaacc 3720  
ctgcttacat tgaaaagtct ttttccctta gctcttctga ctggattttt ctacaaaaac 3780  
tatggaaaat atctttgttc ttgtttgctg ctattttctg tccatatttg agaaatataa 3840  
atacatagaa atggtgcatc ttaacatttg tttgtacatg tataaatgtc ttgtatttta 3900  
attcattttt agcatgaatt gttaagggt aagccacaac atctagaaat cactcataga 3960  
tattgaacaa taaaggagaa tggtagcgtg gcaggaggaa gcaagcgtgt cttcccctgc 4020  
agcacacagc gacttgctgt gacaaaggag gaggaacga ttactctgta aacaaagtta 4080  
tccttacttg ggagattgcc acagcctgct gctgagttga gttaccagac atcctccatg 4140  
tgagaagcag cgaacattga atctcaggga tggcccacaa ctgggtccac atgtaatgag 4200  
ccctgtttta taacgaaggg gtgggggaga gcagtcctgc tacaacctgg aatcagattt 4260  
gcaaaaattc ctgcactgct gtctgacact gtcctgttga tgccccttct gactgtgttc 4320  
tctgttttct ctgtctgctg tctaacctg tgccttgcct gggataagga caatgatgag 4380  
gttactgggt tggattgtaa gtagaggact tttattaatt ggttagagg ttcactgctg 4440

ES 2 651 922 T3

ctttgtcaact ttctcaatca aattggccac ttaagaaata aagagctggt agaattgcat 4500  
 cctcagatga ttattgactg tgtgtgtgtg tgaaaaacaga cattccagtg ccacccaaat 4560  
 atatatctgt aacgtgccca agaaatccta gctgcgctct tgagagtgca tgccatggag 4620  
 actggtttag acaccgctg gagcctagtt gcctgttgc acggcatctt gcactttagg 4680  
 agactaagac cgtcctggtt cgtctgtgtg tgggtgtgacc aatggtgtgc ccagagcact 4740  
 actctcaaaa tcaactagtgt tagcaagtcg tcccgggctg gggagcgttc gccgtagtct 4800  
 ttggaagctt tggctttaga tttaccaagc cccgcctccc cgctgccagt gccctgctct 4860  
 cccgttcgcc tctttctggt tctgtgtgaa ctttccgggt aatatcactc gttaaataag 4920  
 ttttctttaa acttaattaa agaaaaacta tttaaaggta aaggatattt tgttgacatc 4980  
 ggtggctcga tcactcctaa gcaactgaag ttaaaattgt tgaaggaaaa ggcacttaaa 5040  
 ttggttactt tcatgtccag ctgtatataa gtccagtgtg ttcactctaga tgacgcaaag 5100  
 aatctcctgg tagagaagcg acatgtaaaa aactggtgga aaaagggtttt ggattttttt 5160  
 tccagtgggg tgggggggag gcaagctgga tttacaggtc acggctggac tgaatgggcc 5220  
 tttttatctt cccactgtat catggaagta gctgcttgct tgtactgtcc atccttcagg 5280  
 catccctaaa gctcactctg aagatgttag agacaaacac aaactcttcg agttaaagtt 5340  
 gatcctgaca ctgacatgaa ggcaagcctt gatttcgtat gaacgttgct gaagtggtaa 5400  
 ttgaggaaaa cagttcccca gattgttaag agttcactga agatattgac acaattttaa 5460  
 aaaatcagta aaggaatgta tataatattg ctctcgtggt ttacagtaag atttgttgct 5520  
 ctcagactgt gtaaaacaaa atttattcat gttttctgca tattaaaaaa tcttattgta 5580  
 ccaactggta aactatataa tgccataaaa acta 5614

<210> 241

<211> 5379

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens - fosfoinositida-3-quinasa, catalítica, polipéptido gamma (PIK3CG)

<400> 241

gcacttcctt ctccgctaga ttatctgaaa ctggtgtcgg ttcttgagat gatactacca 60  
 ccgaatgtct gtgtttcatt gtctagtcca acctgtattg tggatateta caacgttccg 120  
 gcaatagttt tgcaggtgca tcacatthtt gtttttgtht tgggaggaaa agggagggca 180  
 cggcagccag gcttcatatt cctacaagtg catgcttcaa gattactgta cttacagtgt 240  
 ttccaacatc ttctcataaa aggggaaagc ttcatagcct caaccatgaa ggaaaccagt 300  
 cgcatagggc atggagctgg agaactataa acagcccgtg gtgctgagag aggacaactg 360  
 ccgaaggcgc cggaggatga agccgcgcag tgctcgggcc agcctgtcct ccatggagct 420  
 catccccatc gagttcgtgc tgcccaccag ccagcgcaaa tgcaagagcc ccgaaacggc 480

ES 2 651 922 T3

gctgctgcac gtggccggcc acggcaacgt ggagcagatg aaggcccagg tgtggctgcg 540  
agcgcctggag accagcgtgg cggcggactt ctaccaccgg ctgggaccgc atcaacttct 600  
cctgctctat cagaagaagg ggcagtggta cgagatctac gacaagtacc aggtggtgca 660  
gactctggac tgcctgcgct actggaaggc cacgcaccgg agcccggggc agatccacct 720  
ggtgcagcgg caccgccct ccgaggagtc ccaagccttc cagcggcagc tcacggcgct 780  
gattggctat gacgtcactg acgtcagcaa cgtgcacgac gatgagctgg agttcacgcg 840  
ccgtggcttg gtgaccccg ccatggcgga ggtggccagc cgcgaeccca agctctacgc 900  
catgcaccgg tgggtgacgt ccaagcccct cccggagtac ctgtggaaga agattgcaa 960  
caactgcac ttcacgtca ttcaccgag caccaccagc cagaccatta aggtctcacc 1020  
cgacgacacc cccggcgcca tctgcagag cttcttcacc aagatggcca agaagaaatc 1080  
tctgatggat attcccga aa gccaagcga acaggat ttt gtgctgcgcg tctgtggccg 1140  
ggatgagtac ctggtggcg aaacgcccat caaaaacttc cagtgggtga ggcactgcct 1200  
caagaacgga gaagagattc acgtggtact ggacacgct ccagaccgg ccctagacga 1260  
ggtgaggaag gaagagtggc cgtggtgga tgactgcacg ggagtaccg gctaccatga 1320  
gcagcttacc atccacggca aggaccacga gagtgtgttc accgtgtccc tgtgggactg 1380  
cgaccgcaag ttcagggtca agatcagagg cattgatatc cccgtcctgc ctcggaacac 1440  
cgacctcaca gttttttag aggcaaacat ccagcatggg caacaagtcc tttgccaaag 1500  
gagaaccagc cccaaacct tcacagagga ggtgctgtgg aatgtgtggc ttgagttcag 1560  
tatcaaaatc aaagacttgc ccaaggggc tctactgaac ctccagatct actgcggtaa 1620  
agctccagca ctgtccagca aggcctctgc agagtcccc agttctgagt ccaagggcaa 1680  
agttcagctt ctctattatg tgaacctgct gctgatagac caccgtttcc tcctgcgccc 1740  
tggaagaatc gtctccaca tgtggcagat atctgggaag ggagaagacc aaggaagctt 1800  
caatgctgac aaactcacgt ctgcaactaa cccagacaag gagaactcaa tgtccatctc 1860  
cattcttctg gacaattact gccaccgat agccctgct aagcatcagc ccaccctga 1920  
cccgaaggg gaccgggttc gagcagaaat gcccaaccag ctctcgaagc aattggaggc 1980  
gatcatagcc actgatccac ttaacctct cacagcagag gacaaagaat tgctctggca 2040  
ttttagatac gaaagcctta agcaccctaa agcatatcct aagctattta gttcagtgaa 2100  
atggggacag caagaaattg tggccaaaac ataccaattg ttggccagaa ggaagtctg 2160  
ggatcaaagt gctttggatg ttgggttaac aatgcagctc ctggactgca acttctcaga 2220  
tgaaaatgta agagccattg cagttcagaa actggagagc ttggaggagc atgatgttct 2280  
gcattacctt ctacaattgg tccaggctgt gaaattgaa ccataccatg atagcgcct 2340  
tgccagattt ctgctgaagc gtggtttaag aaacaaaaga attggtcact tttgttttg 2400  
gttcttgaga agtgagatag cccagtcag acactatcag cagaggttcg ctgtgattct 2460

ES 2 651 922 T3

ggaagcctat ctgaggggct gtggcacagc catgctgcac gactttacco aacaagtcca 2520  
 agtaatcgag atgttacaaa aagtcaccct tgatattaaa tcgctctctg ctgaaaagta 2580  
 tgacgtcagt tcccaagtta tttcacaaact taacacaaaag ctgaaaacc tgcagaattc 2640  
 tcaactcccc gaaagcttta gagttccata tgatcctgga ctgaaagcag gagcgctggc 2700  
 aattgaaaaa tgtaaaagta tggcctccaa gaaaaaacca ctatggcttg agtttaaag 2760  
 tgccgatcct acagccctat caaatgaaac aattggaatt atctttaaac atggtgatga 2820  
 tctgcgccaa gacatgctta ttttacagat tctacgaatc atggagtcta tttgggagac 2880  
 tgaatctttg gatctatgcc tcttgccata tggttgcatt tcaactggtg acaaaatagg 2940  
 aatgatcgag attgtgaaag acgccacgac aattgccaaa attcagcaaa gcacagtggg 3000  
 caacacggga gcatttaaag atgaagtctt gaatcactgg ctcaaagaaa aatcccctac 3060  
 tgaagaaaag tttcaggcag cagtggagag atttgtttat tctgtgcag gctactgtgt 3120  
 ggcaaccttt gttcttggaa taggcgacag acacaatgac aatattatga tcaccgagac 3180  
 aggaaaccta tttcatattg acttcgggca cattcttggg aattacaaa gtttctggg 3240  
 cattaataaa gagagagtgc catttgtgct aaccctgac ttctctttg tgatgggaac 3300  
 ttctggaaag aagacaagcc cacacttcca gaaattcag gacatctgtg ttaaggctta 3360  
 tctagccctt cgtcatcaca caaacctact gatcatcctg ttctccatga tgctgatgac 3420  
 aggaatgccc cagttaacaa gcaaagaaga cattgaatat atccgggatg ccctcacagt 3480  
 ggggaaaaat gaggaggatg ctaaaaagta ttttcttgat cagatcgaag tttgcagaga 3540  
 caaaggatg actgtgcagt ttaattgggt tctacatctt gttcttggca tcaacaagg 3600  
 agagaaacat tcagcctaat actttaggct agaatcaaaa acaagttagt gttctatggt 3660  
 ttaaattagc atagcaatca tgaacttg atttcaaatg caatagacat tgtgaaagct 3720  
 ggcatttcag aagtatagct cttttcctac ctgaaactct ccctggagaa aagatgttgg 3780  
 cattgctgat tgtttgggta agcaatgtcc agtgctagga ttatttgag gtttggtttt 3840  
 ttctcatttg tctgtggcat tggagaatat tctcggttta aacagactaa tgacttcctt 3900  
 attgtccctg atattttgac tatcttacta ttgagtgtt ctggaaatc tttggaataa 3960  
 ttgatgacat ctattttcat ctgggtttag tetcaatttt ggttatcttt gtgttcctca 4020  
 agctctttaa agaaaaagat gtaatcggtg taacctttgt ctcttcctt aaatgatgct 4080  
 tccaaacatc tccttagtgt ctgcaggtgt tagtgggtg ctaaaagcaa ggaaagcgag 4140  
 ttagtctttt cagtgtcttt tgcaattcaa ttcttttgtc atgtataact gagacacaca 4200  
 aacacagcag gagaaatcta aaccgttgtg cettgacctt cctctgctgg tcttgttcca 4260  
 gggttatgaa tatgaaaaaa tagagatgag actttttgtg tcaactctgt ccacaagagt 4320  
 gagttatcta gtatgattag tatagctttc tccagcatgg cagcaggaag taactacagg 4380

ES 2 651 922 T3

gcctctttta tgctgacat ttcttccctt ccttttccc tgctccctt tttcatcaat 4440  
 tgcaatgctc ccacaactct ttacagactt gtgaaatctt caagaacacc ttactctat 4500  
 aactcaaaaa ttagttgaaa aataattact tctcaaggat tattagaatc ttaggtactt 4560  
 atttgtaaag atgttttagtg actttttttt caagtatctt attaaaggag gcattctaga 4620  
 aaatatgaat tagtttccaa atgccttaat tttaaacttt ggctgaaca gttttttctt 4680  
 tttcttaatg gaagaagata tttaatatct taaaaatatt ccaagttagg aagaacacta 4740  
 cttgccttat ccatttccca tttaaaggac ttttaaactt tgacacatcc ttcagatttc 4800  
 ctgaaaataa ttgaaatctt ttactttaaa aatattttca tctctgaaat atctcgttat 4860  
 ttattggagg tattgtttaa ccttagagag accattaaat tatttataaa atattttgta 4920  
 attacctgta gctaatacat tacatagaaa aaaactatgt taacagtgtc tctgtttaag 4980  
 tataatcaga tataaatata tacttaattt ttttaattttt aaaatagata cctgtttgac 5040  
 tttgaggtag tccagacctt ttcttttttt tttttttttt aatgtgtgca aaagcccaaa 5100  
 ggctcctaag cctggctgca aagaagaatc aacagggaca ctttttaaaa aactcttat 5160  
 cagcctgggc aacacagtga gactccatct cttaaaaaaa aaattagctg ggtatagtgg 5220  
 tatgtgcctg tagtcccagg tactcaggag gctgaggcag gaggattgcc tgagcccagg 5280  
 aggtggaac tgcaagagat catgatcatg tcttacact ccagcctgga taacagagcg 5340  
 agaccctgtc tcaaaaaaat aaaataaaaa ataaaaaca 5379

<210> 242

<211> 3150

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens - proteína morfogenética ósea 2 (BMP2)

<400> 242

ccacaaaagg cacttggccc cagggctagg agagcgaggg gagagcacag ccaccgcct 60  
 cggcgccccg ggactcggct cgactcgccg gagaatgccc ccgaggacga cggggcgcca 120  
 gagcccggtt gctttcaact ggcgagcgcg aatgggggtg cactggagta aggcagagtg 180  
 atgcgggggg gcaactcgcc tggcaccgag atcgccgccc tgcccttccc tggaccggc 240  
 gtcgcccagg atggctgccc cgagccatgg gccgcggcgg agctagcgcg gagcgcccga 300  
 ccctcgacc cagagtcccg gagccggccc cgcgcggggc cacgcgtccc tcgggcgctg 360  
 gttcetaagg aggacgacag caccagctt cctttctcc ctcccttcc ctgccccga 420  
 ctctcccc tgctcgtgtt tgttgtgtgt cagcaettgg ctggggactt cttgaacttg 480  
 cagggagaat aacttgcgca cccactttg cgcgggtgcc tttgccccag cggagcctgc 540  
 ttcgccatct ccgagcccca ccgccctcc actcctggc cttgcccag actgagacgc 600  
 tgttcccagc gtgaaaagag agactgcccg gccggcacc gggagaagga ggaggcaaag 660  
 aaaaggaacg gacattcggc ccttgcgcca ggtcctttga ccagagtttt tccatgtgga 720

ES 2 651 922 T3

cgetotttca atggacgtgt cccgcgctgc ttcttagacg gactgeggte tectaaaggt 780  
 cgaccatggt ggccgggacc cgctgtcttc tagcgttgct gttccccag gtctctctgg 840  
 gcggcgcggc tggcctcgtt ccggagctgg gccgcaggaa gttecgggcg gcgtcgtcgg 900  
 gccgcccctc atcccagccc tctgacgagg tcttgagoga gttcgagttg cggtcgtca 960  
 gcatgttcgg cctgaaacag agaccacccc ccagcagga cgccgtggg cccccctaca 1020  
 tgctagacct gtatcgagg cactcaggtc agccgggctc acccgccca gaccaccgt 1080  
 tggagagggc agccagccga gccaaactg tgcgcagctt ccaccatgaa gaatctttgg 1140  
 aagaactacc agaaacgagt gggaaaacaa cccggagatt cttctttaat ttaagttcta 1200  
 tccccacgga ggagtttacc acctcagcag agcttcaggt tttccgagaa cagatgcaag 1260  
 atgctttagg aaacaatagc agtttccatc accgaattaa tatttatgaa atcataaaac 1320  
 ctgcaacagc caactcgaaa ttccccgtga ccagactttt ggacaccagg ttggtgaatc 1380  
 agaatgcaag cagggtgggaa agttttgatg tcacccccgc tgtgatgagg tggactgcac 1440  
 agggacacgc caaccatgga ttcgtggtgg aagtggccca cttggaggag aaacaagggtg 1500  
 tctccaagag acatgttagg ataagcaggt ctttgacca agatgaacac agctggtcac 1560  
 agataaggcc attgctagta acttttgccc atgatggaaa agggcatcct ctccacaaaa 1620  
 gagaaaaacg tcaagccaaa cacaaacagc ggaaacgct taagtccagc tgtaagagac 1680  
 accctttgta cgtggacttc agtgacgtgg ggtggaatga ctggattgtg gctccccgg 1740  
 ggtatcacgc cttttactgc cacggagaat gcccttttcc tctggtgat catctgaact 1800  
 ccactaatca tgccattggt cagacgttgg tcaactctgt taactctaag attcctaagg 1860  
 catgctgtgt cccgacagaa ctcagtgcta tctcgatgct gtaccttgac gagaatgaaa 1920  
 aggttgattt aaagaactat caggacatgg ttgtggaggg ttgtgggtgt cgctagtaca 1980  
 gcaaaattaa atacataaat atatatatat atatatatt tagaaaaag aaaaaacaa 2040  
 acaaaacaaa aaacccacc ccagttgaca ctttaatat tccaatgaa gactttattt 2100  
 atggaatgga atggaaaaa aaacagctat tttgaaaata tatttatatc tacgaaaaga 2160  
 agttgggaaa acaaatattt taatcagaga attattcctt aaagatttaa aatgtattta 2220  
 gttgtacatt ttatatgggt tcaaccccag cacatgaagt ataatggtca gatttatttt 2280  
 gtatttattt actattataa ccacttttta ggaaaaaat agctaatttg tatttatatg 2340  
 taatcaaaag aagtatcggg ttgtacata attttccaaa aattgtagtt gtttcagtt 2400  
 gtgtgtattt aagatgaaaa gtctacatgg aaggttactc tggcaaagtg cttagcacgt 2460  
 ttgctttttt gcagtgttac tgttgagttc acaagttcaa gtccagaaaa aaaaagtgga 2520  
 taatccactc tgctgacttt caagattatt atattattca attctcagga atgttgacaga 2580  
 gtgattgtcc aatccatgag aatttacatc cttattaggt ggaatatttg gataagaacc 2640  
 agacattgct gatctattat agaaactctc ctctgcccc ttaatttaca gaaagaataa 2700

ES 2 651 922 T3

agcaggatcc atagaataa ttaggaaaac gatgaacctg caggaaagtg aatgatggtt 2760  
 tgttgttctt ctttcctaaa ttagtgatcc cttcaaaggg gctgatctgg ccaaagtatt 2820  
 caataaacg taagatttct tcattattga tattgtggtc atatatattt aaaattgata 2880  
 tctcgtggcc ctcacaaagg gttggaaatt tatttgtggtt ttacctttac ctcacatctgag 2940  
 agctctttat tctccaaaga acccagtttt ctaacttttt gcccaacacg cagcaaaatt 3000  
 atgcacatcg tgtttctgc ccaccctctg ttctctgacc tatcagcttg cttttctttc 3060  
 caaggttgtg tgtttgaaca catttctcca aatgttaaac ctatttcaga taataaatat 3120  
 caaatctctg gcatttcatt ctataaagtc 3150

<210> 243

<211> 3373

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens - receptor de dopamina d1 (drd1)

<400> 243

ggctcgtctg ctcgcattgc cacaggctcc tgagaggctg cgggcagtgc ctgcggggag 60  
 gcgcggggcc ctgctctgta gggctgaagg ccgcccaggg ttcgccaagg ctctgggctc 120  
 tcgaaaggaa gccaaaaaa gaagctgccc aggtgaccag tcctgggagt gctctctccc 180  
 aaggaagctc cgagcgccca ggagccctta gccggggctc agtgccttt gaacaatctc 240  
 cagctcttca aggaagtggg ctgccgccgc ctctcttggg acctggcctg ggatcctttc 300  
 cccaaacgca ccccggcgat ttttgcgcac cgggagccga acccctgctg cgcgcagctg 360  
 gctgggctca ggcgcgcttc ctcaacgttt cggagccgct gccccagcg aagtccacat 420  
 tccaagctcc aggggctttg agagagacga cccaaggca aggcgtttg agagctgctg 480  
 aggagccagg ggcttgagg agcgagaaga catgtatatt cagctgagtc tcagaagggg 540  
 agaatctcct gtcaccacca gaaaagcaac agccccgaaa tgtgattgca actgactagc 600  
 agagcagagg cccaggagtc actggattga tgatttagaa tatgctaaaa agccagtgct 660  
 ttatttgggg aattcagggg ctttctggtg cccaagacag tgacctgcag caagggagtc 720  
 agaagacaga ttagaaaatc aagagtgacc atccacggga ttgacttga ttgccactca 780  
 agcggtcctc tcatggaatg ttggtgaggc cctctgccag ggaagcaatc tggctgtgca 840  
 aagtgtgcc tggtagggag gactcctgga aatctgactg acccctattc cctgcttggg 900  
 aacttgaggg gtgtcagagc ccctgatgtg ctttctctta ggaagatgag gactctgaac 960  
 acctctgcca tggacgggac tgggctggtg gtggagaggg acttctctgt tcgtatcctc 1020  
 actgcctgtt tcctgtcgtt gtcacatctg tccacgctcc tggggaacac gctggtctgt 1080  
 gctgccgtta tcaggttccg acacctgcgg tccaaggatga ccaacttctt tgtcatctcc 1140  
 ttggctgtgt cagatctctt ggtggccgctc ctggctatgc cctggaaggc agtggctgag 1200  
 attgctggct tctggccctt tgggtccttc tgtaacatct gggtagcctt tgacatcatg 1260

ES 2 651 922 T3

tgcctcactg catccatcct caacctctgt gtgatcagcg tggacaggta ttgggctatc 1320  
 tccagccctt tccggtatga gagaaagatg acccccaagg cagccttcat cctgatcagt 1380  
 gtggcatgga ccttgtctgt actcatctcc ttcattcccag tgcagctcag ctggcacaag 1440  
 gcaaaaacca caagcccctc tgatggaaat gccacttccc tggctgagac catagacaac 1500  
 tgtgactcca gcctcagcag gacatatgcc atctcatcct ctgtaataag cttttacatc 1560  
 cctgtggcca tcatgattgt cacctacacc aggatctaca ggattgetca gaaacaaata 1620  
 cggcgcattg cggccttggg aggggcagca gtccacgcca agaattgcca gaccaccaca 1680  
 ggtaatggaa agcctgtcga atgttctcaa ccggaaagt cttttaagat gtccttcaaa 1740  
 agagaaacta aagtctgaa gactctgtcg gtgatcatgg gtgtgtttgt gtgctgttgg 1800  
 ctacctttct tcatctttaa ctgcattttg cccttctgtg ggtctgggga gacgcagccc 1860  
 ttctgcattg attccaacac ctttgacgtg tttgtgtggt ttgggtgggc taattcatcc 1920  
 ttgaacccca tcatattatgc ctttaagtct gatcttcgga aggcattttc aaccctctta 1980  
 ggatgctaca gactttgccc tgcgacgaat aatgccatag agacggtgag tatcaataac 2040  
 aatggggccg cgatgttttc cagccatcat gagccacgag gctccatctc caaggagtgc 2100  
 aatctggttt acctgatccc acatgctgtg ggctcctctg aggacctgaa aaaggaggag 2160  
 gcagctggca tcgccagacc cttggagaag ctgtcccag ccctatcagt catattggac 2220  
 tatgacactg acgtctctct ggagaagatc caaccatca cacaaaacgg tcagcaccca 2280  
 acctgaactc gcagatgaat cctgccacac atgctcatcc caaaagctag aggagattgc 2340  
 tctggggcct gctattaaga aactaaggta cgggtgagact ctgaggtgtc aggagagccc 2400  
 tctgctgctt tccaacacac aattaactcc gtttccaaat acattccagt gtatcttctg 2460  
 tgttgttcat agtcaatcaa acagggacac tacaacatg gggagccata agggacatgt 2520  
 ctttggcttc agaattgttt ttagaaatct attcttatct taggatttac caaatagggc 2580  
 aaagaatcaa cagtgaacag cttcacttaa aatcaaatct ttctgggaag aaaatgagat 2640  
 ggggtgagtt tgctgtatac aaacaggtgc taacactggt cccagcaaag ttttcagatt 2700  
 gtaaaggtag gtgcatgcct tcataaatta tttctaaaac attaatgag gcttacagta 2760  
 ggagtgagaa atttttttcc agaattgaga gatgtttgt tgatattggt tctatttatt 2820  
 tattgtatat atggatattt ttaatttatg atataataaa tatatattta tcatatttaa 2880  
 taggataaat taatgagttt tatccaagac cttacaacca catttctggc catttaacta 2940  
 gcactttata agccaatgaa gcaaacacac agactctgtg agattctaaa tgttcatgtg 3000  
 taacttctag aaacacagca gaaactgata gataagggaa taaagttgaa atgattcctt 3060  
 aaaattcatg gacacagata aatgcaaggt gagaattgac aaatgctata aatgctttct 3120  
 tttctgaaa agattttgaa aaatttaaaa aagtatagct actactgtgt tcaaaacggt 3180  
 ttaaatgaca aatgactttc ccaggggaat ttgcagttct gtaaataatct taaataaaag 3240  
 ccaacttaag aagagcccag cattaatctt acgatcttag gtggtaatga aaagtatatg 3300  
 ctgcttttga tttatgtaaa ataattggcc ctctccatct tttctcattt catgtgtcag 3360  
 gtagtttttc tga 3373

ES 2 651 922 T3

<210> 244  
 <211> 3650  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens - paired box 5 (PAX5)

5 <400> 244  
 agcactgctg ctctcccggc ttcccgetct actccggccg ggccgggtcc gccacgtctg 60  
 gcgcgctgag caggcccggc cgcgccagcgc ctaccctttc ctcgctccgg gccggcagtg 120  
 tggggcggcg cgtcgggggc gcggcgtgtc tggggacatc ttgtgatgtt ggcgagaaca 180  
 ggacatgatc tcacatggcg agaagctctt tagttcctta atcatttcac ggtgccttcg 240  
 gacgcttttt ttccacctaa aacgtttagt ttcagctcag tgatcagcta cccagctcg 300  
 gcgggggagc ggaaggcttg aattattccg acctgtgagc ggcccctggc accaaaaaaaa 360  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaaaaaa aggcacaaaa aagtggaaac ttttccctgt 420  
 ccattccatc aagtcctgaa aaatcaaaat ggatttagag aaaaattatc cgactcctcg 480  
 gaccagcagg acaggacatg gaggagtgaa tcagcttggg ggggtttttg tgaatggacg 540  
 gccactcccg gatgtagtcc gccagaggat agtggaaactt gctcatcaag gtgtcaggcc 600  
 ctgcgacatc tccaggcagc ttccgggtcag ccatggttgt gtcagcaaaa ttcttggcag 660  
 gtattatgag acaggaagca tcaagcctgg ggtaattgga ggatccaaac caaaggtcgc 720  
 cacacccaaa gtggtggaaa aaatcgtgta atataaacgc caaaatccca ccatgtttgc 780  
 ctgggagatc agggaccggc tgctggcaga ggggtgtgtg gacaatgaca ccgtgcctag 840  
 cgtcagttcc atcaacagga tcatccggac aaaagtacag cagccaccca accaaccagt 900  
 cccagcttcc agtcacagca tagtgtccac tggctccgtg acgcaggtgt cctcgtgag 960  
 cacggattcg gccggctcgt cgtactccat cagcggcatc ctgggcatca cgtccccag 1020  
 cgccgacacc aacaagcgca agagagacga aggtattcag gagtctccgg tgccgaacgg 1080  
 ccaactcgctt ccgggcagag acttcctccg gaagcagatg cgggggagact tgttcacaca 1140  
 gcagcagctg gaggtgctgg accgcgtggt tgagaggcag cactactcag acatcttcac 1200  
 caccacagag cccatcaagc ccgagcagac cacagagtat tcagccatgg cctcgtggc 1260  
 tgggtgggctg gacgacatga aggccaatct ggccagcccc acccctgctg acatcgggag 1320  
 cagtgtgcca ggcccgcagt cctaccccat tgtgacaggc cgtgacttgg cgagcacgac 1380  
 cctccccggg taccctccac acgtcccccc cgctggacag ggcagctact cagcaccgac 1440  
 gctgacaggg atggtgcctg ggagtgagtt ttccgggagt ccctacagcc accctcagta 1500

ES 2 651 922 T3

ttctctgtac aacgactcct ggagggtccc caaccggggg ctgcttggtt cccctacta 1560  
 ttatagegct gcgcgccgag gagccgcccc acctgcagcc gccactgcct atgaccgtca 1620  
 ctgacccttg gagccaggcg ggcaccaaac actgatggca cctattgagg gtgacagcca 1680  
 cccagccctc ctgaagatag ccagagagcc catgagaccg tccccagca tccccactt 1740  
 gcctgaagct cccctcttc tctcttcctc cagggactct ggggcccttt ggtggggccg 1800  
 ttggacttct ggatgcttgt ctatttctaa aagccaatct atgagcttct cccgatggcc 1860  
 actgggtctc tgcaaaccaa tagactgtcc tgcaaataac cgcagcccca gccagcctg 1920  
 cctgtcctcc agctgtctga ctatccatcc atcataacca cccagcctg ggaaggagag 1980  
 cttgcttttg ttgcttcagc agcacccatg taaatacctt cttgcttttc tgtgggcctg 2040  
 aaggctcgac tgagaagact gctccacca tgatgcatct cgcactcttg gtgcatcacc 2100  
 ggacatctta gacctatggc agagcatcct ctctgcctg ggtgaccctg gcaggtgccc 2160  
 tcagagctgt cctcaagatg gaggatgctg cccttgggcc ccagcctcct gctcaccct 2220  
 ccttctttag tatctttacg aggagtctca ctgggctggt tgtgctgcag gctccccctg 2280  
 agggccctct ccaagaggag cacactttgg ggagatgtcc tggtttctg cctccatttc 2340  
 tctgggaccg atgcagtatc agcagctctt ttccagatca aagaactcaa agaaaactgt 2400  
 ctgggagatt cctcagctac ttttccgaag cagaatgtca tccgaggtat tgattacatt 2460  
 gtggactttg aatgtgaggg ctggatggga cgcaggagat catctgatcc cagccaagga 2520  
 ggggcctgag gctctcccta ctcccctcag ccctggaacg gtgttttctg aggcctgccc 2580  
 aggttcaggt cacttcggac acctgccatg gacacttcac ccaccctcca ggaccccagc 2640  
 aagtggattc tgggcaagcc tgttccggtg atgtagacaa taattaacac agaggacttt 2700  
 cccccacacc cagatcacia acagcctaca gccagaactt ctgagcatcc tctcggggca 2760  
 gacctcccc gtctctgtgg agcttagcag gcagctgggc atggaggtgc tgggctggg 2820  
 gcagatgcct aatttcgac aatgcatgcc cacctgttga tctaaggggc cgcgatggtc 2880  
 agggccacgg ccaagggcca cgggaacttg gagagggagc ttggagaact cactgtgggc 2940  
 tagggtggtc agaggaagcc agcagggaag atctggggga cagaggaagg cctcctgagg 3000  
 gaggggcagg agagcagtga ggagctgctg tgtgacctgg gagtgatttt gacatggggg 3060  
 tgccaaggtc catcatctct ttacctgggg ccttaattcc ttgcatagtc tctcttctca 3120  
 agtcagaaca gccaggtaga gccttctcc aaacctgggc tgaatgacag tgatgagagg 3180  
 gggcttggcc ttcttaggtg acaatgtccc ccatatctgt atgtcaccag gatggcagag 3240  
 agccagggca gagagagact ggacttggga tcagcagccc aggcaggtct tgtcctggtc 3300  
 ctggccacat gtctttgctg tgggacctca gacaaaacc tgcacctctt tgagccttgg 3360  
 ctgccttggg gcagcagggt catctgtagg gccaccccac agctctttcc ttcccctcct 3420  
 ctctccaggg agccggggct gtgagaggat catctggggc aggcctcca cttccaagca 3480  
 agcagatggg ggtgggcacc tgaggcccaa taatatttgg accaagtggg aaacaagaac 3540  
 actcggaggg gcgggaatca gaagagcctg gaaaaagacc tagcccaact tcccttggg 3600  
 gaaactgagg cccagcttgg ggaaggccag gaccatgcag ggagaaaaag 3650

<210> 245

<211> 683

5

ES 2 651 922 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens - proteína S100 de unión al calcio A6 (S100A6)

<400> 245

```

ctgctcagat gaggggagac tcgtcaccag gcgtgcagtg ggcaactgctg ggctccccca      60
tcccgtccta acccgggaaca gccccgggca ggagggcgtg aaagtcgagg gggtaaacccg      120
cgaatgtgcg ttgtgtaagc cacgggcgag ggtggggcgc gggcgggact tgggcgggcg      180
gggtgggctt ggccgagctg gcctccgggg caccgaccgc tataaggcca gtcggactgc      240
gacacagccc atccccctga ccgctcgcgt cgcatttggc cgctcccta ccgctccaag      300
cccagccctc agccatggca tgccccctgg atcaggccat tggectcctc gtggccatct      360
tccacaagta ctccggcagc gagggtgaca agcacaccct gagcaagaag gagctgaagg      420
agctgatcca gaaggagctc accattggct cgaagctgca ggatgctgaa attgcaaggc      480
tgatggaaga cttggaccgg aacaaggacc aggaggtgaa cttccaggag tatgtcacct      540
tcctgggggc cttggctttg atctacaatg aagccctcaa gggtgaaaa taaatagggg      600
agatggagac accctctggg ggtcctctct gagtcaaatc cagtgggagg taattgtaca      660
ataaatTTTT tttggtcaaa ttt                                     683
    
```

5 <210> 246

<211> 2713

<212> ADN

<213> Homo sapiens - receptor de dopamina D2 (DRD2)

<400> 246

```

actgctcccc gcggggcaga gccggccgag ctgctgcccc ccggggctct gaacggcgcg      60
gcggggccgg gagccagga cgggccgagg agagtggcgg ccccgacgg ctgccggagg      120
ggcggcccgcg cgtggatgcg gcgggagctg gaagcctcaa gcagccggcg ccgtctctgc      180
ccccgggggc cctatggctt gaagagcctg gccaccagc ggctccaccg ccctgatgga      240
tccactgaat ctgtcctggt atgatgatga tctggagagg cagaactgga gccggccctt      300
caacgggtca gacgggaagg cggacagacc cactacaac tactatgcca cactgctcac      360
cctgctcacc gctgtcatcg tcttcggcaa cgtgctggcg tgcattggctg tgtcccgcga      420
gaaggcgcctg cagaccacca ccaactacct gatgctcagc ctgcagtggt cggacctcct      480
cgtcgcacaa ctggctcatg cctgggttgt ctacctggag gtggtaggtg agtggaaatt      540
cagcaggatt cactgtgaca tcttcgtcac tctggacgct atgatgtgca cggcgagcat      600
    
```

10

ES 2 651 922 T3

```

cctgaacttg tgtgccatca gcatcgacag gtacacagct gtggccatgc ccatgctgta      660
caatacgcgc tacagctcca agcgccgggt caccgtcatg atctccatcg tctgggtcct      720
gtccttcacc atctcctgcc cactcctctt cggactcaat aacgcagacc agaacgagtg      780
catcattgcc aacccggcct tcgtggtcta ctctccatc gtctccttct acgtgccctt      840
cattgtcacc ctgctggtct acatcaagat ctacattgtc ctccgcagac gccgcaagcg      900
agtcaacacc aaacgcagca gccgagcttt cagggcccac ctgagggttc cactaaaggg      960
caactgtact caccocgagg acatgaaact ctgcaccggt atcatgaagt ctaatgggag     1020
tttcccagtg aacagggcga gagtggagge tgcccggcga gcccaggagc tggagatgga     1080
gatgctctcc agcaccagcc caccocgagag gaccocggtac agcccccattc caccocagcca     1140
ccaccagctg actctccccg acccgtccca ccatggtctc cacagcactc ccgacagccc     1200
cgccaaacca gagaagaatg ggcattgcaa agaccacccc aagattgcca agatctttga     1260
gatccagacc atgcccaatg gcaaaaccog gacctcctc aagaccatga gccgtaggaa     1320
gctctcccag cagaaggaga agaaagccac tcagatgctc gccattgttc tcggcgtggt     1380
catcatctgc tggctgccct tcttcatcac acacatcctg aacatacact gtgactgcaa     1440
catcccgcct gtccgtgaca gcgccttcac gtggctgggc tatgtcaaca gcgccgtgaa     1500
ccccatcctc tacaccacct tcaacattga gttccgcaag gccttcctga agatcctcca     1560
ctgctgactc tgctgcctgc ccgcacagca gcctgcttcc cactcctctg cccaggccgg     1620
ccagcctcac ccttgccaac cgtgagcagg aaggcctggg tggatcggcc tcctcttcac     1680
cccggcaggc cctgcagtgt tcgcttggtc ccatgctcct cactgcccgc acaccctcac     1740
tctgccaggg cagtgcctag gagctgggca tggtaaccagc cctggggctg ggccccccag     1800
ctcaggggca gctcatagag tccccctcc cactcctcag cccctatcc ttggcaccia     1860
agatgcagcc gccttccttg accttcctct ggggctctag ggttgcctga gcctgagtca     1920
gggcccagag gctgagtttt ctctttgtgg ggcttgccgt ggagcaggcg gtggggagag     1980
atggacagtt cacaccctgc aaggcccaca ggaggcaagc aagctctctt gccgaggagc     2040
caggcaactt cagtctcggg agaccatgt aaataccaga ctgcaggttg gaccccagag     2100
attcccaagc caaaaacctt agctcctcc cgcaccocga tgtggaecte tactttccag     2160
gctagtccgg acccacctca ccccgttaca gctcccacag tggtttcac atgctctgag     2220
aagaggagcc ctcatcttga agggcccagg agggctctatg gggagaggaa ctccctggcc     2280
tagcccaccc tgctgccttc tgacggccct gcaatgtatc ccttctcaca gcacatgctg     2340
gccagcctgg gccctggcag ggaggtcagg ccctggaact ctatctgggc ctgggctagg     2400
ggacatcaga ggttctttga gggactgcct ctgccacact ctgacgcaaa accactttcc     2460
ttttctatc ctcttgccct ttctctctc ctgtttccct tcccttcac tgctctgcc     2520
ttagaggagc ccacggctaa gaggctgctg aaaaccatct ggcctggcct ggcctgccc     2580

tgaggaagga ggggaagctg cagcttggga gagcccctgg gcctagact ctgtaacatc     2640
actatccatg caccaaacta ataaaacttt gacgagtcac cttocaggac ccctgggtaa     2700
aaaaaaaaaa aaa                                                         2713

```

5 <210> 247  
 <211> 4190  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens - histona desacetilasa 7 (HDAC7)

ES 2 651 922 T3

<400> 247  
agataaaagca tttccttcca ttgtcatcct acccggccgg ccgggctgcc agggccctcc 60  
ccctccccgc cccctccctt cctctcgcgg tctcacagtc gctctgcagc ctccggcgac 120  
tgggggggatg tgaggccggc gccccagccc cccgccccgc catgagcccc ccgctctgag 180  
ggccccggcc cctggatgca cagccccggc gctgatggga cccaggtgag cccgggtgcc 240  
cactactgca gccccactgg cgcaggctgc cccaggccct gtgcagacac accaggccct 300  
cagccgcagc ccatggacct gcgggtgggc cagcggcccc cagtggagcc cccaccagag 360  
cccacattgc tggccctgca gcgtccccag cgctgcacc accacctctt cctagcaggc 420  
ctgcagcagc agcgctcggg ggagcccatg aggtctctca tggacacgcc gatgccccgag 480  
ttgcagggtg gaccccagga acaagagctg cggcagcttc tccacaagga caagagcaag 540  
cgaagtgctg tagccagcag cgtgggtaag cagaagctag cggagggtgat tctgaaaaaa 600  
cagcaggcgg cctagaaaag aacagtccat cccaacagcc ccggcattcc ctacagaacc 660  
ctggagcccc tggagacgga aggagccacc cgctccatgc tcagcagctt tttgcctcct 720  
gttcccagcc tgcccagtga cccccagag cacttccctc tgcgcaagac agtctctgag 780  
cccaacctga agctgcgcta taagcccaag aagtccctgg agcggaggaa gaatccactg 840  
ctccgaaagg agagtgcgcc ccccagcctc cggcggcggc ccgcagagac cctcggagac 900  
tcctcccaa gtagtagcag cacgcccgca tcagggtgca gctcccccaa tgacagcgag 960  
cacggcccca atcccatcct gggctcggag gctgacagtg accgcaggac ccatccgact 1020  
ctgggccctc gggggccaat cctggggagc ccccacactc ccctcttctt gcccctggc 1080  
ttggagcccg aggtcggggg caccttgccc tctcgcctgc agcccattct cctcctggac 1140  
ccctcagget ctcatgcccc gctgctgact gtgcccgggc ttgggccctt gcccttccac 1200  
tttggcccagt ccttaatgac caccgagcgg ctctctgggt caggcctcca ctggcactg 1260  
agccggactc gctcagagcc cctgcccccc agtgccaccg ctccccacc gccgggcccc 1320  
atgcagcccc gcctggagca gctcaaaact cacgtccagg tgatcaagag gtcagccaag 1380  
ccgagtgaga agccccggct gcggcagata ccctcggctg aagacctgga gacagatggc 1440  
gggggaccgg gccaggtggt ggacgatggc ctggagcaca gggagctggg ccatgggcag 1500  
cctgaggcca gaggccccgc tcctctccag cagcaccctc aggtgttget ctgggaacag 1560

ES 2 651 922 T3

cagcgactgg ctgggagggt cccccggggc agcaccgggg acaactgtgt gettctcttg 1620  
gcccagggtg ggcaccgggc tctgtcccgg gtcagttctt ccccagccgc acctgcctca 1680  
ctgtcagccc cagagcctgc cagccaggcc cgagtcctct ccagctcaga gacccttgcc 1740  
aggaccctgc ccttcaccac agggctgata tatgaactcg tcatgctgaa gcaccagtgc 1800  
tcctgcgggtg acaacagcag gcaccgggag cagccgggcc gcatecagag catctggtcc 1860  
cggtctcagg agcggggggt cccggagccag tgtgagtgtc tccgaggccg gaaggcctcc 1920  
ctggaagagc tgcagtcggg ccaactctgag cggcacgtgc tcctctacgg caccaaccgg 1980  
ctcagccgcc tcaaaactgga caacgggaag ctggcagggc tcctggcaca gcggatgttt 2040  
gtgatgctgc cctgtgggtg ggttggggtg gacactgaca ccactctgaa tgagcttcat 2100  
tcctccaatg cagcccgtcg ggccgctggc agtgtcactg acctcgctt caaagtggct 2160  
tctcgtgagc taaagaatgg tttcgtgtg gtgcggcccc caggacacca tgcagatcat 2220  
tcaacagcca tgggcttctg cttcttcaac tcagtggcca tcgcttcccg gcagctgcaa 2280  
cagcagagca aggccagcaa gatcctcatt gtagactggg acgtgcacca tggcaacggc 2340  
accagcaaa cttctacca agaccccagt gtgctetaca tctccctgca tcgcatgac 2400  
gacggcaact tcttcccggg gagtggggct gtggatgagg taggggctgg cagcgggtgag 2460  
ggcttcaatg tcaatgtggc ctgggctgga ggtctggacc ccccatggg gatcctgag 2520  
tacctggctg ctttcaggat agtcgtgatg cccatcgccc gagagtctc tccagaceta 2580  
gtcctgggtg ctgctggatt tgatgctgct gagggtcacc cggccccact ggggtggctac 2640  
catgtttctg ccaaatgttt tggatacatg acgcagcaac tgatgaacct ggcaggaggc 2700  
gcagtggtgc tggccttggg ggggtggccat gacctcacag ccactctgta cgcctctgag 2760  
gcctgtgtgg ctgctcttct gggtaacagg gtggatcccc tttcagaaga aggctggaaa 2820  
cagaaacca acctcaatgc catccgctct ctggaggccg tgatccgggt gcacagtaaa 2880  
tactggggct gcatgcagcg cctggcctcc tgtccagact cctgggtgcc tagagtcca 2940  
ggggtgaca aagaagaagt ggaggcagtg accgcactgg cgtccctctc tgtgggcatc 3000  
ctggtgaa ataggccctc ggagcagctg gtggaggagg aagaacctat gaatctctaa 3060  
ggctctggaa ccactctgcc gccaccatg ccttgggac ctggttctct tctaaccct 3120  
ggcaatagcc cccattctcg ggtctttaga gatcctgtgg gcaagtagtt ggaaccagag 3180  
aacagcctgc ctgctttgac agttatccca gggagcgtga gaaaatccct ggtctagaa 3240  
tgggaactgg agaggaccct gagaggagac gggctgggcg gcgaccccca cagggtctc 3300  
gagaacagat tctcccctcc agtatgggac ctggctgtgg cccccctcc tcaggactgc 3360  
acagaggagg actggtccg gctccgtcgg gctcaccctt aaccactatt cctggctctg 3420  
caaacccag actttgcaca cagcctcagg ctccacacag aaatgtgaac ttggcctcag 3480

ES 2 651 922 T3

acaggetggc ccttcctagg ctctaggggc taggggggag tggggagcca agaggtccca 3540  
tattcctgag tgcaagggta gtccctctca cctgcttccct cagacgactc tggaagcttc 3600  
cctctaccac tgggcactga gacgaagctc cctgacagcc gagactggca gccctccatc 3660  
tggtcctgtac cctcgccaga gggcccccta catcaacctc ctggcgatgc cctggtggag 3720  
cagatgggtg ctctgggagt cctgtgcttc ctgatccaat ggtgccaaac ccttcatctc 3780  
cccaagaagc gcagcatacc cctgggaccc ctcgccact gccactcgg ggagccttct 3840  
ctgtttctgg ggctccccc accatagctc tgattccac cccacatagg agtagcctga 3900  
ctgaggggga aggggtggga gagaagatac agacatggag gaggggaggc tgctctggca 3960  
aagtcttcaa ggcttttggg ggtccaggcc tggggtcaag aaggaaaatg tgtgtgagca 4020  
tgtgtgtgag tgaggcgtgt gtgtgagcgt gtgtgtgagt gaggcgtgtg tgtgtgtctt 4080  
tcctaggacc caccataccc tgtgtatgta tgcatgtttt tgtaaaaagg aagaaaatgg 4140  
aaaaaaaaatct gaacaataaa tgttttattt gctttaaaaa aaaaaaaaaa 4190

<210> 248

<211> 2672

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens - hairy/intensificador de split relacionado con el motivo 2 de YRPW (HEY2)

<400> 248

gcgtggccgg cgccggctct tggggccgag cagagttgcg gcgtgggaaa gagccgctag 60  
gagcagaccg cgccggccgc ggagccgcgc ctgcccaggc ccggggaggg aggaggcggg 120  
cgtcaggggtg ctgcgccccg ctcgccgtcc gagcttccgg ccgggctgtg ccccgcgcgg 180  
tcttcgccgg gatgaagcgc ccctgcgagg agacgacctc cgagagcgac atggacgaga 240  
ccatcgacgt ggggagcgag aacaattact cggggcaaag tactagctct gtgattagat 300  
tgaattctcc aacaacaaca tctcagatta tggcaagaaa gaaaaggaga gggattatag 360  
agaaaaggcg tcgggatcgg ataaataaca gtttatctga gttgagaaga cttgtgccaa 420  
ctgcttttga aaaacaagga tctgcaaagt tagaaaaagc tgaatatattg caaatgacag 480  
tggatcattt gaagatgctt caggcaacag ggggtaaagg ctactttgac gcacacgctc 540  
ttgccatgga cttcatgagc ataggattcc gagagtgcct aacagaagt tgcgcgtacc 600  
tgagctccgt ggaaggcctg gactcctcgg atccgctgcg ggtgcggctt gtgtctcatc 660  
tcagcacttg cgccaccag cgggaggcgg cggccatgac atcctccatg gccaccacc 720  
atcatccgct ccaccgcat cactgggccc ccgcttcca ccacctgcc gcagccctgc 780  
tccagcccaa cggcctccat gcctcagagt caacccttg tcgctctcc acaacttcag 840  
aagtgcctcc tgcccacggc tctgctctcc tcacggccac gtttgcccat gcggattcag 900  
ccctccgaat gccatccag ggcagcgtcg cccctcggc gccacctctc tccacctctc 960  
tcttgcctct ctctgcacc gtccacgccg cagccgcagc agccaccgcg gctgcacaca 1020

ES 2 651 922 T3

gcttccctct gtccttcgcg ggggcattcc ccatgcttcc cccaaacgca gcagcagcag 1080  
 tggcccgggc cacagccatc agcccgcctt tgtcagtatc agccacgtcc agtcctcagc 1140  
 agaccagcag tggaaacaac aataaacctt accgaccctg ggggacagaa gttggagctt 1200  
 tttaaatfff tcttgaactt cttgcaatag taactgaatg tcctccattt cagagtcagc 1260  
 ttaaacctc tgcaccctga aggtagccat acagatgccg acagatccac aaaggaacaa 1320  
 taaagctatt tgagacacaa acctcacgag tggaaatgtg gtattctctt tttttctct 1380  
 cccttttttg tttggttcaa ggcagctcgg taactgacat cagcaacttt tgaaaacttc 1440  
 acacttgta ccatttagaa gtttctgga aaatatatgg accgtacat ccagcagtcg 1500  
 atcagtatgt ctgaattggg gaagtaaaat gccctgactg aattctcttg agactagatg 1560  
 ggacatacat atatagagag agagtgagag agtcgtggtt cgtaagtgcc tgagcttagg 1620  
 aagtttctt ctggatatat aacattgcac aaggaagac gagtgtggag gataggttaa 1680  
 gaaaggaaag ggacagaagt cttgcaatag gctgcagaca ttttaatacc atgccagaga 1740  
 agagtattct gctgaaacca acaggtttta ctggtcaaaa tgactgctga aaataatfff 1800  
 caagttgaaa gatctagttt tatcttagtt tgccttcttt gtacagacat gccaagaggt 1860  
 gacatttagc agtgcattgg tataagcaat tatttcacat gttctcagat taacaagcat 1920  
 ttctgctctg cctgcaggcc cccaggcact ttttttttg gatggctcaa aatatggtgc 1980  
 tgctttatat aaaccttaca tttatatagt gcacctatga gcagttgcct accatgtgtc 2040  
 caccagaggc tatttaattc atgccaaact gaaaactctc cagttttagt gagtttggtt 2100  
 taatttattc agtttcatta ggactatfff tatatatffa tcctcttcat tttctcctaa 2160  
 tgatgcaaca tctattcttg tcaccctttg ggagaagtta catttctgga ggtgatgaag 2220  
 caaggagggg gcactaggaa gagaaaagct acaatfffra aagctctttg tcaagttagt 2280  
 gattgcattt gatcccaaaa caagatgaat gtatgcaatg ggatgtacat aagttatfff 2340  
 tgcccatgcc taaactagtg ctatgtaatg gggttgtggt tttgtttttt tcgatttcgt 2400  
 ttaatgacaa aataatctct taatatgctg aaatcaagca cgtgagagtt tttgtttaa 2460  
 agataagaga cacagcatgt attatgcact tcatttctct actgtgtgga gaaagcaata 2520  
 aacattatga gaatgttaaa cgttatgcaa aattatactt ttaaatatff gttttgaaat 2580  
 tactgtacct agtctttttt gcattacttt gtaacctttt tetatgcaag agtctttaca 2640  
 taccactaat taaatgaagt cctttttgac ta 2672

<210> 249  
 <211> 2175  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens - inhibina, beta A (INHBA)

5

<400> 249  
 agtacagtat aaaacttcac agtgccaata ccatgaagag gagctcagac agctcttacc 60

ES 2 651 922 T3

acatgataca agagccggct ggtggaagag tggggaccag aaagagaatt tgetgaagag 120  
 gagaaggaaa aaaaaaacac caaaaaaaaa aataaaaaaa tccacacaca caaaaaaacc 180  
 tgcgcgtgag gggggaggaa aagcagggcc ttttaaaaag gcaatcacia caacttttgc 240  
 tgccaggatg cccttgcttt ggctgagagg atttctgttg gcaagttgct ggattatagt 300  
 gaggagttec cccaccccag gatccgaggg gcacagcgcg gccccgact gtcctgctg 360  
 tgcgctggcc gcctcccaa aggatgtacc caactctcag ccagagatgg tggaggccgt 420  
 caagaagcac attttaaaca tgctgcactt gaagaagaga cccgatgtca cccagccggt 480  
 acccaaggcg gcgcttctga acgcgatcag aaagcttcat gtgggcaaag tcggggagaa 540  
 cgggtatgtg gagatagagg atgacattgg aaggagggca gaaatgaatg aacttatgga 600  
 gcagacctcg gagatcatca cgtttgccga gtcaggaaca gccaggaaga cgctgcactt 660  
 cgagatttcc aaggaaggca gtgacctgtc agtggaggag cgtgcagaag tctggctctt 720  
 cctaaaagtc cccaaggcca acaggaccag gaccaaagtc accatccgcc tcttcagca 780  
 gcagaagcac ccgcagggca gcttgacac aggggaagag gccgaggaag tgggcttaaa 840  
 gggggagagg agtgaactgt tgctctctga aaaagtagta gacgctcggg agagcacctg 900  
 gcatgtcttc cctgtctcca gcagcatcca gcggttgctg gaccagggca agagctccct 960  
 ggacgttcgg attgcctgtg agcagtgccg ggagagtggc gccagcttgg ttctectggg 1020  
 caagaagaag aagaaagaag agggagggga agggaaaaag aaggggcgag gtgaagggtg 1080  
 ggcaggagca gatgaggaaa aggagcagtc gcacagacct ttcctcatgc tgcaggcccg 1140  
 gcagtctgaa gaccaccctc atcgccggcg tcggcggggc ttggagtgtg atggcaaggt 1200  
 caacatctgc tgtaagaaac agttctttgt cagtttcaag gacatcggtt ggaatgactg 1260  
 gatcattgct ccctctggct atcatgcca ctactgcgag ggtgagtgcc cgagccatat 1320  
 agcaggcacg tccgggtcct cactgtcctt ccaactcaaca gtcatacaacc actaccgcat 1380  
 gcggggccat agcccccttg ccaacctcaa atcgtgctgt gtgccacca agctgagacc 1440  
 catgtccatg ttgtactatg atgatggtca aaacatcatc aaaaaggaca ttcagaacat 1500  
 gatcgtggag gagtgtgggt gctcatagag ttgccagcc cagggggaaa gggagcaaga 1560  
 gttgtccaga gaagacagtg gcaaaatgaa gaaattttta aggtttctga gttaaccaga 1620  
 aaaaatagaaa ttaaaaaaaa acaaaaaaaaa aaaaacaaaa aaaacaaaag taaattaa 1680  
 acaaaacctg atgaaacaga tgaaggaaga tgtggaaaa atccttagcc agggctcaga 1740  
 gatgaagcag tgaaagagac aggaattggg agggaaaagg agaatggtgt accctttatt 1800  
 tcttctgaaa tcacactgat gacatcagtt gtttaaacgg ggtattgtcc tttccccct 1860  
 tgaggttccc ttgtgagcct tgaatcaacc aatctagtct gcagtagtgt ggactagaac 1920  
 aacceaaata gcactagaa agccatgagt ttgaaagggc ccatcacagg cactttccta 1980  
 cccaattacc caggtcataa ggtatgtctg tgtgacactt atctctgtgt atatcagcat 2040  
 acacacacac acacacacac acacacacac acacaggcat tccacacat tacatatata 2100  
 cacatactgg taaaagaaca atcgtgtgca ggtggtcaca cttccttttt ctgtaccact 2160  
 tttgcaacaa aacaa 2175

ES 2 651 922 T3

<210> 250  
 <211> 1576  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens - sonic hedgehog (SHH)

5 <400> 250  
 gcgaggcagc cagcagggga gagagcgagc gggcgagccg gagcgaggaa gggaaagcgc 60  
 aagagagagc gcacacgcac acacccgccg cgcgcactcg cgcacggacc cgcacgggga 120  
 cagctcggaa gtcacatcagtt ccatgggcga gatgctgctg ctggcgagat gtctgctgct 180  
 agtcctcgtc tcctcgctgc tggatgctc gggactggcg tgcggaccgg gcagggggtt 240  
 cgggaagagg aggcacccca aaaagctgac cccttagcc tacaagcagt ttatcccca 300  
 tgtggccgag aagaccctag gcgccagcgg aaggatgaa ggaagatct ccagaaactc 360  
 cgagcgattt aaggaactca ccccaatta caacccgcac atcatattta aggatgaaga 420  
 aaacaccgga gcggacaggc tgatgactca gaggtgtaag gacaagttga acgctttggc 480  
 catctcgggtg atgaaccagt ggcagagagt gaaactgcgg gtgaccgagg gctgggacga 540  
 agatggccac cactcagagg agtctctgca ctacgagggc cgcgcagtgg acatcaccac 600  
 gtctgaccgc gaccgcagca agtacggcat gctggcccgc ctggcgggtg aggccggctt 660  
 cgactgggtg tactacgagt ccaaggcaca tatccactgc tcggtgaaag cagagaactc 720  
 ggtggcggcc aaatcgggag gctgcttccc gggctcggcc acggtgcacc tggagcaggg 780  
 cggcaccaag ctggtgaagg acctgagccc cggggaccgc gtgctggcgg cggacgacca 840  
 gggccggctg ctctacagcg acttcctcac ttctctggac cgcgacgacg gcgccaaгаа 900  
 ggtcttctac gtgatcgaga cgcgggagcc gcgcgagcgc ctgctgctca ccgccgcgca 960  
 cctgctcttt gtggcgccgc acaacgactc ggcacccggg gagcccgagg cgtcctcggg 1020  
 ctcggggccg ccttcggggg gcgcactggg gcctcgggcg ctgttcgcca gccgcgtgcg 1080  
 cccgggccag cgcgtgtacg tgggtggccga gcgtgacggg gaccgccggc tcctgcccgc 1140  
 cgctgtgcac agcgtgacct taagcgagga ggccgcgggc gcctacgcgc cgctcacggc 1200  
 ccagggcacc attctcatca accgggtgct ggcctcgtgc tacgcgggtca tcgaggagca 1260  
 cagctgggcg caccgggctc tcgcgccctt ccgcctggcg cacgcgctcc tggtgcaact 1320  
 ggcgcccgcg cgcacggacc gcggcgggga cagcggcggc ggggaccgcg gggcgggcgg 1380  
 cggcagagta gccctaaccg ctccaggtgc tgccgacgct ccgggtgctg gggccaccgc 1440  
 gggcatecac tggtaactgc agctgcteta ccaaataggc acctggctcc tggacagcga 1500  
 ggcctgcac ccgctgggca tggcgggtcaa gtccagctga agccgggggg ccgggggag 1560  
 ggcgcgggag ggggcg 1576

10 <210> 251  
 <211> 2611  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens - tirosina quinasa de la agammaglobulinemia de Bruton (BTK)

ES 2 651 922 T3

<400> 251  
aactgagtgg ctgtgaaagg gtggggtttg ctcagactgt ccttcctctc tggactgtaa 60  
gaatatgtct ccagggccag tgtctgctgc gatcgagtcc caccttccaa gtctctggcat 120  
ctcaatgcat ctggaagct acctgcatta agtcaggact gagcacacag gtgaactcca 180  
gaaagaagaa gctatggccg cagtgattct ggagagcatc tttctgaagc gatcccaaca 240  
gaaaaagaaa acatcacctc taaacttcaa gaagcgctg tttctcttga ccgtgcacaa 300  
actctctac tatgagtatg actttgaacg tgggagaaga ggcagtaaga agggttcaat 360  
agatgttgag aagatcactt gtgttgaaac agtggttcct gaaaaaatc ctctccaga 420  
aagacagatt ccgagaagag gtgaagagtc cagtgaaatg gagcaaattt caatcattga 480  
aaggttccct tatcccttcc aggttgata tgatgaaggg cctctctacg tcttctccc 540  
aactgaagaa ctaaggaagc ggtggattca ccagctcaa aacgtaatcc ggtacaacag 600  
tgatctgggt cagaaatc acccttgctt ctggatogat gggcagtatc tctgctgctc 660  
tcagacagcc aaaaatgcta tgggctgcca aatthtggag aacaggaatg gaagcttaa 720  
acctgggagt tctcacccga agacaaaaa gcctcttccc ccaacgcctg aggaggacca 780  
gatcttgaaa aagccactac cgctgagcc agcagcagca ccagtctcca caagtgagct 840  
gaaaaaggtt gtggcccttt atgattacat gccaatgaat gcaaatgatc tacagctggg 900  
gaagggtgat gaatatthta tcttgaggga aagcaactta ccatggtgga gagcacgaga 960  
taaaaatggg caggaaggct acattcctag taactatgtc actgaagcag aagactccat 1020  
agaaatgtat gagtgggtatt ccaaacacat gactcggagt caggctgagc aactgctaaa 1080  
gcaagagggg aaagaaggag gtttcattgt cagagactcc agcaaagctg gcaaataac 1140  
agtgtctgtg tttgctaaat ccacagggga ccctcaaggg gtgatacgtc attatgttgt 1200  
gtgtccaca cctcagagcc agtattacct ggctgagaag caccttttca gcaccatccc 1260  
tgagctcatt aactaccatc agcacaactc tgcaggactc atatccaggc tcaaatacc 1320  
agtgtctcaa caaaacaaga atgcacctc cactgcaggc ctgggatacag gatcatggga 1380  
aattgatcca aaggacctga ccttcttgaa ggagctgggg actggacaat ttgggtagt 1440  
gaagtatggg aatggagag gccagtacga cgtggccatc aagatgatca aagaaggctc 1500  
catgtctgaa gatgaattca ttgaagaagc caaagtcatg atgaatcttt cccatgagaa 1560  
gctgggtgag ttgtatggcg tctgcaccaa gcagcgcccc atcttcatca tcaactgagta 1620

ES 2 651 922 T3

catggccaat ggctgacct tgaactacct gagggagatg cgccaccgct tccagactca 1680  
gcagetgcta gagatgtgca aggatgtctg tgaagccatg gaatacctgg agtcaaagca 1740  
gttccttcac cgagacctgg cagctcgaaa ctgtttggta aacgatcaag gagttgttaa 1800  
agtatctgat ttcggcctgt ccaggatgt cctggatgat gaatacacia gctcagtagg 1860  
ctccaaattt ccagtccggt ggtccccacc ggaagtccctg atgtatagca agttcagcag 1920  
caaactctgac atttgggctt ttggggtttt gatgtgggaa atttactccc tggggaagat 1980  
gccatatgag agatttacta acagtgagac tgctgaacac attgcccaag gcctacgtct 2040  
ctacaggcct catctggctt cagagaaggt atataccatc atgtacagtt gctggcatga 2100  
gaaagcagat gagcgtccca ctttcaaaaat tcttctgagc aatattctag atgtcatgga 2160  
tgaagaatcc tgagctcgcc aataagcttc ttggttctac ttctcttctc cacaagcccc 2220  
aatttcactt tctcagagga aatcccaagc ttaggagccc tggagccttt gtgctcccac 2280  
tcaatacaaa aaggcccctc tctacatctg ggaatgcacc tcttctttga ttccctggga 2340  
tagtggtctc tgagcaaagg ccaagaaatt attgtgcctg aaatttcccg agagaattaa 2400  
gacagactga atttgcgatg aaaatatttt ttaggaggga ggatgtaaat agccgcacia 2460  
aggggtccaa cagctctttg agtaggcatt tggtagagct tgggggtgtg tgtgtggggg 2520  
tggaccgaat ttggcaagaa tgaatgggtg tcataaagat gggaggggag ggtgttttga 2580  
taaaataaaa ttactagaaa gcttgaaagt c 2611

<210> 252

<211> 2158

<212> ADN

<213> Homo sapiens - homólogo del oncogén vírico del osteosarcoma murino FBJ (FOS)

5

<400> 252

attcataaaa cgcttggtat aaaagcagtg gctgcggcgc ctcgactcc aaccgcatct 60  
gcagcgagca tctgagaagc caagactgag ccggcggccg cggcgcagcg aacgagcagt 120  
gaccgtgctc ctaccagct ctgctccaca gcgcccacct gtctccgcc ctcggcccct 180  
cgcccggctt tgccaaaccg ccacgatgat gttctcgggc ttcaacgcag actacgaggc 240  
gtcatcctcc cgctgcagca gcgcgtcccc ggccggggat agcctctctt actaccctc 300  
acccgcagac tccttctcca gcatgggctc gcctgtcaac gcgcaggact tctgcacgga 360  
cctggccgctc tccagtgcc aattcattcc cacggtcact gccatctcga ccagtccgga 420  
cctgcagtgg ctggtgcagc ccgccctcgt ctctccgtg gccccatcgc agaccagagc 480  
ccctcaccct ttccggagtcc ccgcccctc cgctggggct tactccaggg ctggcgttgt 540  
gaagaccatg acaggaggcc gagcgcagag cattggcagg aggggcaagg tggaacagtt 600  
atctccagaa gaagaagaga aaaggagaat ccgaagggaa aggaataaga tggctgcagc 660  
caaatgccgc aaccggagga gggagctgac tgatacactc caagcggaga cagaccaact 720

ES 2 651 922 T3

agaagatgag aagtctgctt tgcagaccga gattgccaac ctgctgaagg agaaggaaaa 780  
 actagagttc atcctggcag ctcaccgacc tgectgcaag atccctgatg acctgggctt 840  
 cccagaagag atgtctgtgg ctcccttga tctgactggg ggctgccag aggttgccac 900  
 cccggagtct gaggaggcct tcaccctgcc tctcctcaat gaccctgagc ccaagccctc 960  
 agtggaaacct gtcaagagca tcagcagcat ggagctgaag accgagccct ttgatgactt 1020  
 cctgttccca gcatcatcca ggcccagtgg ctctgagaca gcccgctccg tgccagacat 1080  
 ggacctatct gggtccttct atgcagcaga ctgggagcct ctgcacagtg gctccctggg 1140  
 gatggggccc atggccacag agctggagcc cctgtgcaact ccggtgggtca cctgtaectc 1200  
 cagctgcaact gcttacacgt ctcccttctg ctccacctac cccgaggctg actccttccc 1260  
 cagctgtgca gctgccacc gcaagggcag cagcagcaat gaggccttct ctgactcgct 1320  
 cagctcacc acgctgctgg ccctgtgagg gggcagggaa ggggaggcag cccgcaccca 1380  
 caagtgccac tgcccagact ggtgcattac agagaggaga aacacatctt ccctagaggg 1440  
 ttctgtaga cctagggagg accttatctg tgcgtgaaac acaccaggct gtgggcctca 1500  
 aggacttgaa agcatccatg tgtggaactca agtccttacc tcttccggag atgtagcaaa 1560  
 acgcatggag tgtgtattgt tccagtgac acttcagaga gctggtagtt agtagcatgt 1620  
 tgagccaggc ctgggtctgt gtctcttttc tctttctcct tagtcttctc atagcattaa 1680  
 ctaatctatt gggttcatta ttggaattaa cctgggtgctg gatattttca aattgtatct 1740  
 agtgcagctg attttaacaa taactactgt gttcctggca atagtgtgtt ctgattagaa 1800  
 atgaccaata ttatactaag aaaagatacg actttatttt ctggtagata gaaataaata 1860  
 gctatatcca tgtactgtag tttttcttca acatcaatgt tcattgtaat gttactgatc 1920  
 atgcattggt gaggtggctc gaatgttctg acattaacag ttttccatga aaacgtttta 1980  
 ttgtgttttt aatttattta ttaagatgga ttctcagata tttatatattt tattttattt 2040  
 ttttctacct tgaggctctt tgacatgtgg aaagtgaatt tgaatgaaaa atttaagcat 2100  
 tgtttgctta ttgttccaag acattgtcaa taaaagcatt taagttgaat gcgaccaa 2158

<210> 253  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Cebador directo de ROBO1

<400> 253  
 ggtgggtg tgcttca 18

10

<210> 254  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Cebador inverso de ROBO1

<400> 254  
 gtatacagtc tcatgcc 17

<210> 255  
 <211> 17  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador directo POU4F1

<400> 255  
 10 ccctccctga gcacaag 17

<210> 256  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Cebador inverso POU4F1

<400> 256  
 gtgggcaggc aggccc 16

20 <210> 257  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador directo PTN

25 <400> 257  
 ggcaagaaac aggagaaga 19

<210> 258  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador inverso PTN

<400> 258  
 gtttgctgat gtcctt 17

35 <210> 259  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Cebador directo PARD6B

<400> 259  
 catatagtca ttagtatg 18

<210> 260  
 <211> 17

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador inverso PARD6B  
  
 5 <400> 260  
 ctgggagaat atccacg 17  
  
 <210> 261  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador directo PAFAH1B1  
  
 <400> 261  
 cggcaagctt ctggcttc 18  
  
 15 <210> 262  
 <211> 15  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Cebador inverso PAFAH1B1  
  
 <400> 262  
 gcattcaaag ccctg 15  
  
 <210> 263  
 <211> 20  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador directo PIK3CG  
  
 <400> 263  
 30 cgagatctac gacaagtacc 20  
  
 <210> 264  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 35 <220>  
 <223> Cebador inverso PIK3CG  
  
 <400> 264  
 ccggtgcgtg gcctccagt 20  
  
 <210> 265  
 40 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador directo BMP2

<400> 265  
 ccacatgaa gaatcttg 19

<210> 266  
 <211> 19  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador inverso BMP2

<400> 266  
 10 attaaagaag aatctccgg 19

<210> 267  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Cebador directo DRD1

<400> 267  
 gtgtcagagc cctgatgtg 20

20 <210> 268  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador inverso DRD1

25 <400> 268  
 gtcccgtcca tggcagag 18

<210> 269  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador directo PAX5

<400> 269  
 cgtcagttcc atcaacagg 19

35 <210> 270  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 40 <223> Cebador inverso PAX5

<400> 270  
 ggaagctggg actggtg 18

ES 2 651 922 T3

<210> 271  
<211> 17  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Cebador directo S100A6

<400> 271  
caccgaccgc tataagg 17

10 <210> 272  
<211> 19  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cebador inverso S100A6

15 <400> 272  
gccaaatgcg acgcgagcg 19

<210> 273  
<211> 19  
<212> ADN  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cebador directo DRD2

<400> 273  
cattgtcacc ctgctggc 19

25 <210> 274  
<211> 17  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
30 <223> Cebador inverso DRD2

<400> 274  
ggtgttgact cgcttgc 17

<210> 275  
<211> 18  
<212> ADN  
35 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cebador directo HDHC7

<400> 275  
40 gtagtagcag cagcccg 18

<210> 276  
<211> 16  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador inverso HDAC7  
  
 <400> 276  
 aggatgggat tggggc 16  
  
 5 <210> 277  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 10 <223> Cebador directo HEY2  
  
 <400> 277  
 gcagccctgc tccagccca 19  
  
 <210> 278  
 <211> 17  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador inverso HEY2  
  
 <400> 278  
 20 ctgaagtgt ggagagg 17  
  
 <210> 279  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 25 <220>  
 <223> Cebador directo INHBA  
  
 <400> 279  
 gggggagagg agtgaactg 19  
  
 <210> 280  
 30 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador inverso INHBA  
  
 35 <400> 280  
 gaagacatgc caggtgc 17  
  
 <210> 281  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador directo SHH  
  
 <400> 281  
 gctggcccgc ctggcgtgg 20

ES 2 651 922 T3

<210> 282  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Cebador inverso SHH

<400> 282  
gcagtggata tgtgcctgg 20

10 <210> 283  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cebador directo BTK

15 <400> 283  
gaatattta tcttgagga 20

<210> 284  
<211> 19  
<212> ADN  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cebador inverso BTK

<400> 284  
agcctcctg cccatttt 19

25 <210> 285  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
30 <223> Cebador directo FOS

<400> 285  
gaggaggcct tcaccctgcc 20

<210> 286  
<211> 20  
<212> ADN  
35 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cebador inverso FOS

<400> 286  
40 tgctctgac aggtccact 20

## REIVINDICACIONES

1. Polipéptido de como máximo 350 aminoácidos, que comprende, de extremo N-terminal a extremo C-terminal, (1) opcionalmente, un péptido de señal, (2) un dominio para el anclaje de dicho polipéptido a la membrana del retículo y/o a la membrana del Golgi (es decir, el dominio de anclaje) y (3) un dominio expuesto citoplasmáticamente (es decir, el dominio citoplasmático) en el que el polipéptido se ancla en la membrana, en el que dicho dominio citoplasmático termina con un dominio de unión a MAST-2, en el que el tamaño de dicho dominio de unión a MAST-2 es de entre 11 y 13 residuos aminoácidos, los primeros dos residuos de dicho dominio de unión a MAST-2 son S y W, y los últimos cuatro residuos de dicho dominio de unión a MAST-2 son Q, T, R y L, seleccionando dicho dominio de unión a MAST-2 de entre el grupo que consiste en:
- (A) una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, que consiste en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL, en el que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es cualquier residuo aminoácido (SEC ID n° 19), en el que X<sub>1</sub> es cualquier aminoácido, preferentemente E o A (SEC ID n° 20 y n° 21), más preferentemente E y/o X<sub>2</sub> es S, E o V, más preferentemente V (SEC ID n° 22 a n° 24),
- (B) una secuencia, el tamaño de la cual es de 11 residuos, seleccionada de entre el grupo que consiste en: SWX<sub>1</sub>KSGGQTRL (SEC ID n° 76), SWX<sub>1</sub>SSGGQTRL (SEC ID n° 77), SWX<sub>1</sub>SHGGQTRL (SEC ID n° 78), SWX<sub>1</sub>SHKGQTRL (SEC ID n° 79), SWX<sub>1</sub>SHKSQTRL (SEC ID n° 80), SWX<sub>1</sub>HSGGQTRL (SEC ID n° 86), SWX<sub>1</sub>HKGGQTRL (SEC ID n° 87), SWX<sub>1</sub>HKSGQTRL (SEC ID n° 88), SWX<sub>1</sub>SKGGQTRL (SEC ID n° 89), SWX<sub>1</sub>SKSGQTRL (SEC ID n° 90), SWX<sub>1</sub>SHSGQTRL (SEC ID n° 91), SWX<sub>1</sub>SHKGQTRL (SEC ID n° 92) y SWX<sub>1</sub>SKGGQTRL (SEC ID n° 93), en la que X<sub>1</sub> es cualquier aminoácido, preferentemente E o A, más preferentemente E (SEC ID n° 81 a n° 85 y n° 94 a n° 101),
- (C) una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, consistente en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>QTRL, en el que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> es cualquier residuo aminoácido (SEC ID n° 112), en el que X<sub>1</sub> es preferentemente E o A, más preferentemente E y/o X<sub>2</sub> es S, E o V, más preferentemente V, y
- (D) una secuencia, el tamaño de la cual es de 12 residuos, seleccionada de entre el grupo que consiste en: SWX<sub>1</sub>HKSGGQTRL (SEC ID n° 102), SWX<sub>1</sub>SKSGGQTRL (SEC ID n° 103), SWX<sub>1</sub>SHSGGQTRL (SEC ID n° 104), SWX<sub>1</sub>SHKGGQTRL (SEC ID n° 105) y SWX<sub>1</sub>SHKSGQTRL (SEC ID n° 106), en el que X<sub>1</sub> es cualquier aminoácido, preferentemente E o A, más preferentemente E (SEC ID n° 107 a n° 111),
- (E) una secuencia, el tamaño de la cual es de 13 residuos, consistente en SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, en la que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub>, es cualquier residuo aminoácido (SEC ID n° 192), en el que dicha secuencia no consiste en SWESHKSGGQTRL (SEC ID n° 1), en la que dicho polipéptido presenta una afinidad de unión para el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana que es superior a la afinidad de unión de la proteína G del virus de la rabia que comprende la secuencia SWESHKSGGQTRL para el dominio PDZ de la proteína MAST2.
2. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho dominio de unión a MAST-2 que consiste en la secuencia de 11 residuos SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QTRL, en la que X<sub>1</sub> es E o A y/o X<sub>2</sub> es S, E o V y/o X<sub>3</sub> es H, A o Y y/o X<sub>4</sub> es G o T y/o X<sub>5</sub> es G o Q, y preferentemente presenta la secuencia S-W-E/A-S/E/V-H/A/Y-G/T-G/Q-Q-T-R-L tal como se define en la SEC ID n° 61.
3. Polipéptido según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho dominio de unión a MAST-2 consiste en la secuencia de 11 residuos S-W-E-V-H/A/Y-G/T-G/Q-Q-T-R-L tal como se define en la SEC ID n° 63 y preferentemente se selecciona de entre el grupo que consiste en SWEVHGGQTRL (SEC ID n° 64), SWEVHGQTRL (SEC ID n° 65), SWEVHTGQTRL (SEC ID n° 66), SWEVHTQQTRL (SEC ID n° 67), SWEVAGGQTRL (SEC ID n° 68), SWEVAGQQTRL (SEC ID NO:69), SWEVATGQTRL (SEC ID n° 70), SWEVATQQTRL (SEC ID n° 71) SWEVYGGQTRL (SEC ID n° 72), SWEVYGGQTRL (SEC ID n° 73), SWEVYTGQTRL (SEC ID n° 74) o SWEVYTQQTRL (SEC ID n° 75).
4. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho dominio de unión a MAST-2 consiste en la secuencia de 12 residuos SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>QTRL, en la que X<sub>1</sub> es E, A, V o S, X<sub>2</sub> es S, V, H, A o Y, X<sub>3</sub> es H, A, Y, K o Q, X<sub>4</sub> es K, A, Q, S o H, X<sub>5</sub> es S, H, G o T y X<sub>6</sub> es G, T o Q, tal como se define en la SEC ID n° 191.
5. Polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicho dominio de unión a MAST-2 consiste en la secuencia de 13 residuos SWX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QTRL, en la que X<sub>1</sub> es E o A y/o X<sub>2</sub> es S, V o E y/o X<sub>3</sub> es H, A o Y y/o X<sub>4</sub> es K, A o Q y/o X<sub>5</sub> es S o H y/o X<sub>6</sub> es G o T y/o X<sub>7</sub> es G o Q, preferentemente presenta la secuencia S-W-E/A-S/V/E-H/A/Y-K/A/Q-S/H-G/T-G/Q-QTRL tal como se define en la SEC ID n° 206 y más preferentemente consiste en SWAEAQHTQQTRL (SEC ID n° 208) o SWEVHASGGQTRL (SEC ID n° 209)
6. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la secuencia del dominio citoplasmático antes del dominio de unión a MAST-2 es:
- un polipéptido que contiene 20 a 40 residuos aminoácidos, preferentemente que contiene 31 residuos, o
  - un fragmento del dominio citoplasmático de la proteína G de virus de la rabia que consiste en la secuencia tal como se define en la SEC ID n° 2 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 80% respecto a la SEC ID n° 2, tal como RRVNRSEPTQLNLRGTGREVSVTPQSGKIES (SEC ID n° 5).

7. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el dominio de anclaje es:
- 5           - un péptido, el tamaño del cual es de 18 a 26 residuos, que ancla el polipéptido a la membrana del retículo endoplasmático y/o a la membrana del aparato de Golgi en las células, preferentemente un dominio transmembranal, o
- 10          - el dominio transmembranal de la proteína G de virus de la rabia que consiste en la secuencia tal como se define en la SEC ID nº 4 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 81% respecto a dicha SEC ID nº 4 que conserva la capacidad de anclar el polipéptido a la membrana del retículo endoplasmático y/o a la membrana del aparato de Golgi en las células.
8. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende un péptido de señal que es:
- 15           - un péptido, el tamaño del cual es de entre 3 y 60 residuos, que dirige el polipéptido al retículo endoplasmático y opcionalmente por la ruta secretoria, o
- 20           - un péptido de señal de la proteína G del virus de la rabia que consiste en la secuencia tal como se define en la SEC ID nº 3 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 68% respecto a dicha SEC ID nº 3 que conserva la capacidad de dirigir el polipéptido al retículo endoplasmático y opcionalmente por la ruta secretoria.
9. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende, entre el péptido de señal y el dominio de anclaje, un conector que consiste en 1 a 4 residuos aminoácidos, preferentemente 1 a 4 residuos aminoácidos del extremo C-terminal del ectodominio de la proteína G del virus de la rabia, preferentemente los dos últimos residuos C-terminales del ectodominio de la proteína G del virus de la rabia.
- 25           10. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende o que consiste en, de extremo N-terminal a extremo C-terminal:
- 30           (1) un péptido de señal tal como se define en la SEC ID nº 3 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 68% respecto a dicha SEC ID nº 3 que conserva la capacidad de dirigir el polipéptido al retículo endoplasmático y opcionalmente por la ruta secretoria,
- 35           (2) opcionalmente, los últimos dos residuos C-terminales del ectodominio de la proteína G de virus de la rabia,
- 40           (3) un dominio de anclaje tal como se define en la SEC ID nº 4 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 81% respecto a dicha SEC ID nº 4, que conserva la capacidad de anclar el polipéptido a la membrana del retículo endoplasmático y/o a la membrana del aparato de Golgi en las células, y
- 45           (4) un dominio citoplasmático que comprende o que consiste en (a) un péptido tal como se define en la SEC ID nº 2 o una variante que presenta una identidad de por lo menos 80% respecto a la SEC ID nº 2 y (b) un dominio de unión a MAST-2 tal como se define en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 209, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en la SEC ID nº 19 a SEC ID nº 101, SEC ID nº 102 a SEC ID nº 191 y SEC ID nº 192 a SEC ID nº 209, más preferentemente tal como se define en las SEC ID nº 64 a nº 68, nº 71, nº 74 y nº 208 a nº 209.
- 50           11. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el que la constante de disociación ( $K_D$ ) del complejo formado entre dicho polipéptido y el dominio PDZ de la proteína MAST2 humana es inferior a 0,5  $\mu$ M, preferentemente inferior a 0,2  $\mu$ M, más preferentemente inferior a 0,1  $\mu$ M, medido mediante calorimetría de titulación exotérmica (CTI).
- 55           12. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la secuencia del cual se selecciona de entre el grupo que consiste en SEC ID nº 210 a SEC ID nº 218.
- 60           13. Polinucleótido codificante del polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, la secuencia del cual presenta como máximo 1.050 nucleótidos.
- 65           14. Polinucleótido según la reivindicación 13, seleccionado de entre el grupo que consiste en SEC ID nº 219 a SEC ID nº 227.
15. Vector que comprende un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14.
16. Vector según la reivindicación 15, que es un vector de expresión en el que dicho polinucleótido se encuentra bajo el control de uno o más elementos reguladores de la transcripción, tal como un promotor, por ejemplo el promotor del CMV.
17. Vector derivado de lentivirus de expresión, en particular un plásmido, que comprende el polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, elementos reguladores de la expresión de dicho polinucleótido, una región de inicio central de acción en ces (cPPT) y una región de terminación de acción en ces (CTS), ambas de origen lentivírico, y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, la expresión y el empaquetamiento.

- 5 18. Partícula pseudotipada de vector lentivírico que comprende proteínas estructurales GAG y un núcleo vírico constituido de: (a) proteínas POL y (b) un genoma del vector lentivírico que comprende el polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, elementos reguladores de la expresión de dicho polinucleótido, una región de inicio central de acción en ces (cPPT) y una región de terminación de acción en ces (CTS), ambas de origen lentivírico, y señales reguladoras de origen retrovírico para la transcripción inversa, la expresión y el empaquetamiento, en el que dicha partícula se pseudotipa con la proteína G de un virus VSV o la proteína G del virus de la rabia.
- 10 19. Partícula lentivírica según la reivindicación 18, en la que la proteína integrasa de la proteína POL es defectuosa.
- 15 20. Célula o cultivo celular transfectado con un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 o transducida con una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19.
- 20 21. Composición que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19 o una célula según la reivindicación 20, y opcionalmente un vehículo, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 22. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o un cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización a modo de medicamento.
- 30 23. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o un cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento y/o la paliación y/o la prevención de un neoplasma del sistema nervioso, en particular un tumor de cáncer.
- 35 24. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o un cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento y/o la paliación y/o la prevención de infecciones microbianas de las neuronas, en particular infecciones microbianas que inducen apoptosis de las neuronas.
- 40 25. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o un cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización en la protección de las neuronas frente a agentes neurotóxicos y el estrés oxidativo.
- 45 26. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento y/o la paliación y/o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición neurodegenerativa, en particular la encefalopatía no vírica, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, ELA, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple (EM) o una enfermedad genética rara.
- 50 27. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o un cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento y/o la paliación y/o la prevención de una lesión física o isquémica del sistema nervioso, o de una enfermedad, trastorno o condición que implica dicha lesión, en particular una convulsión, ictus, traumatismo o epilepsia.
- 55 28. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un polinucleótido según la reivindicación 13 o 14, un vector según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, una partícula lentivírica según la reivindicación 18 o 19, una célula o un cultivo celular según la reivindicación 20 o una composición según la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento y/o la paliación y/o la prevención de una leucemia.
- 60

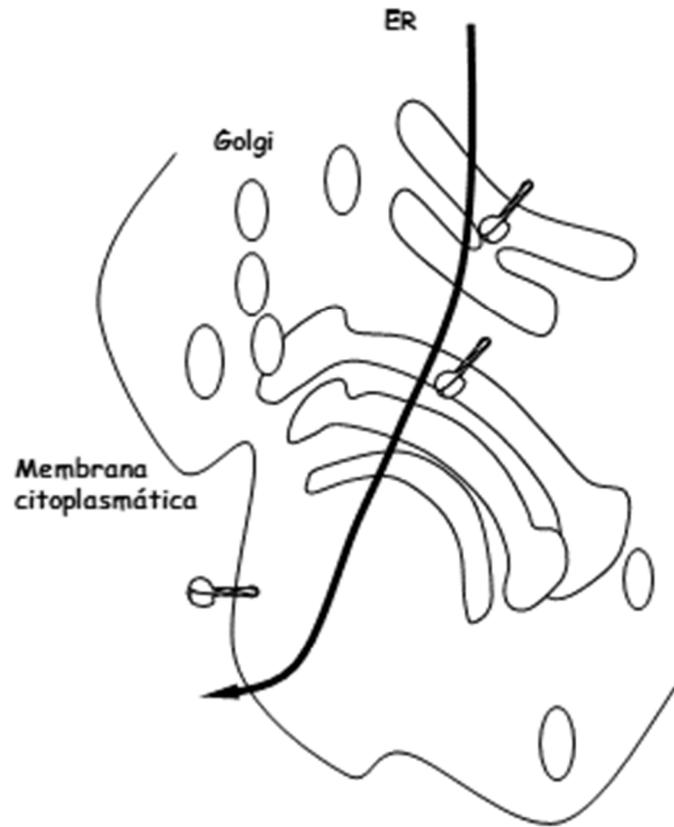


FIG. 1

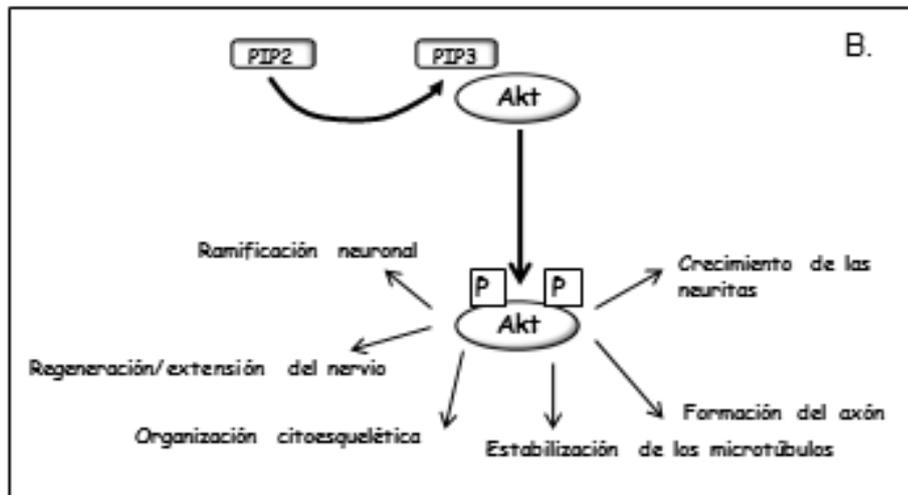
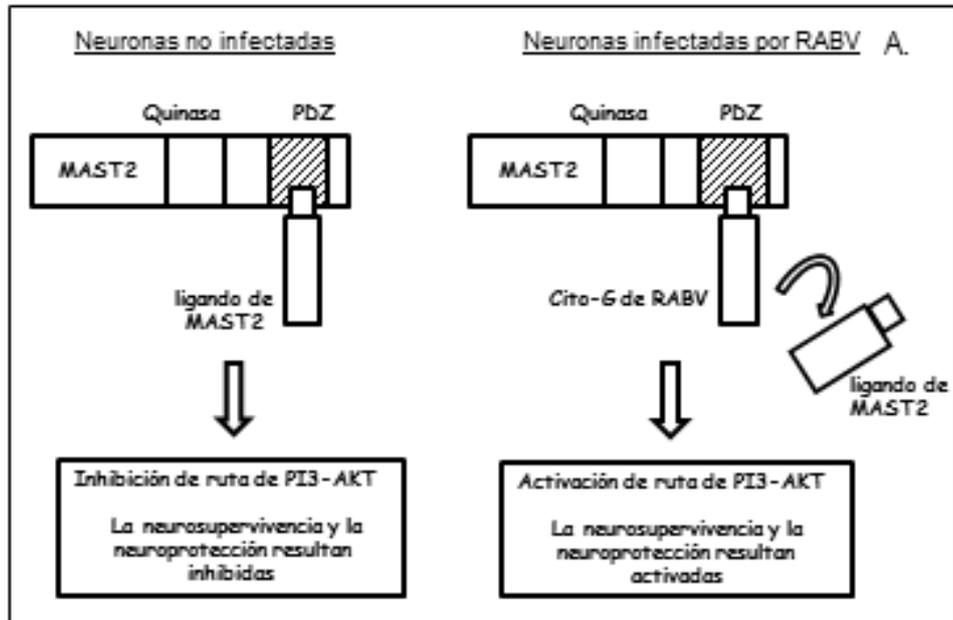


FIG. 2

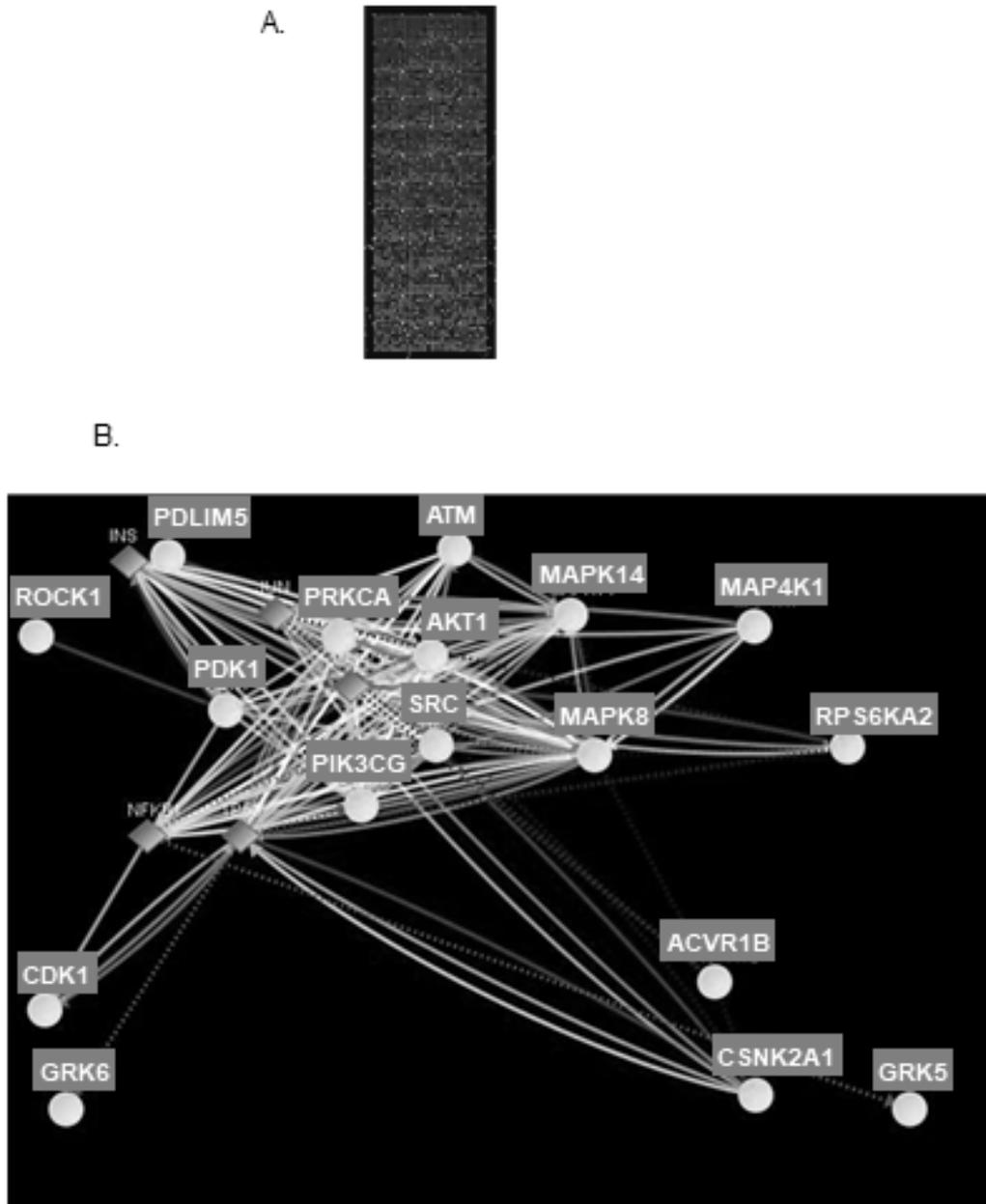


FIG. 3

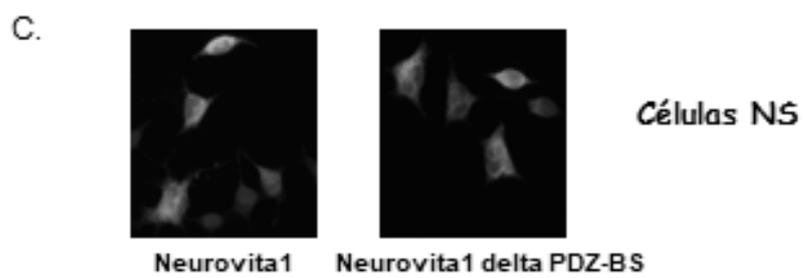
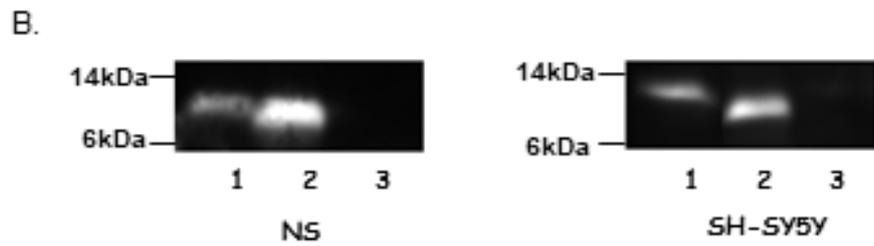
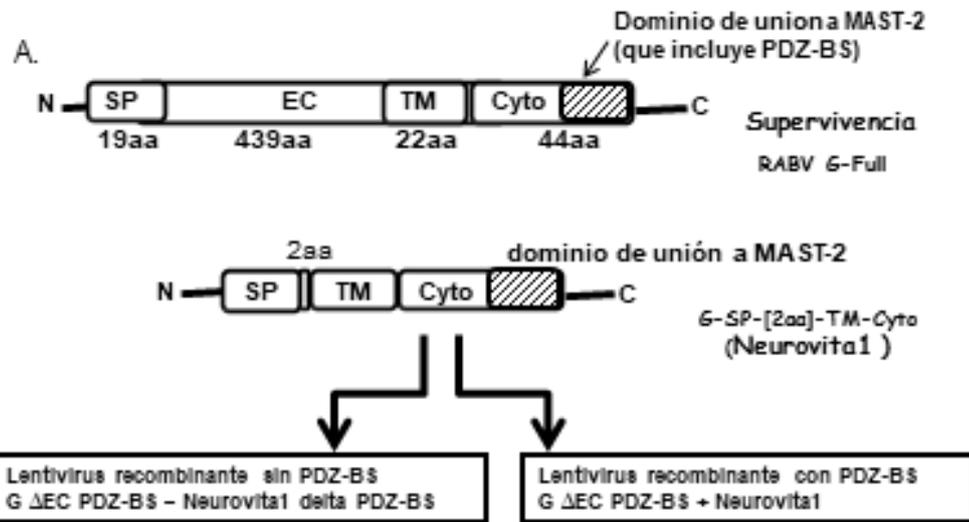


FIG. 4

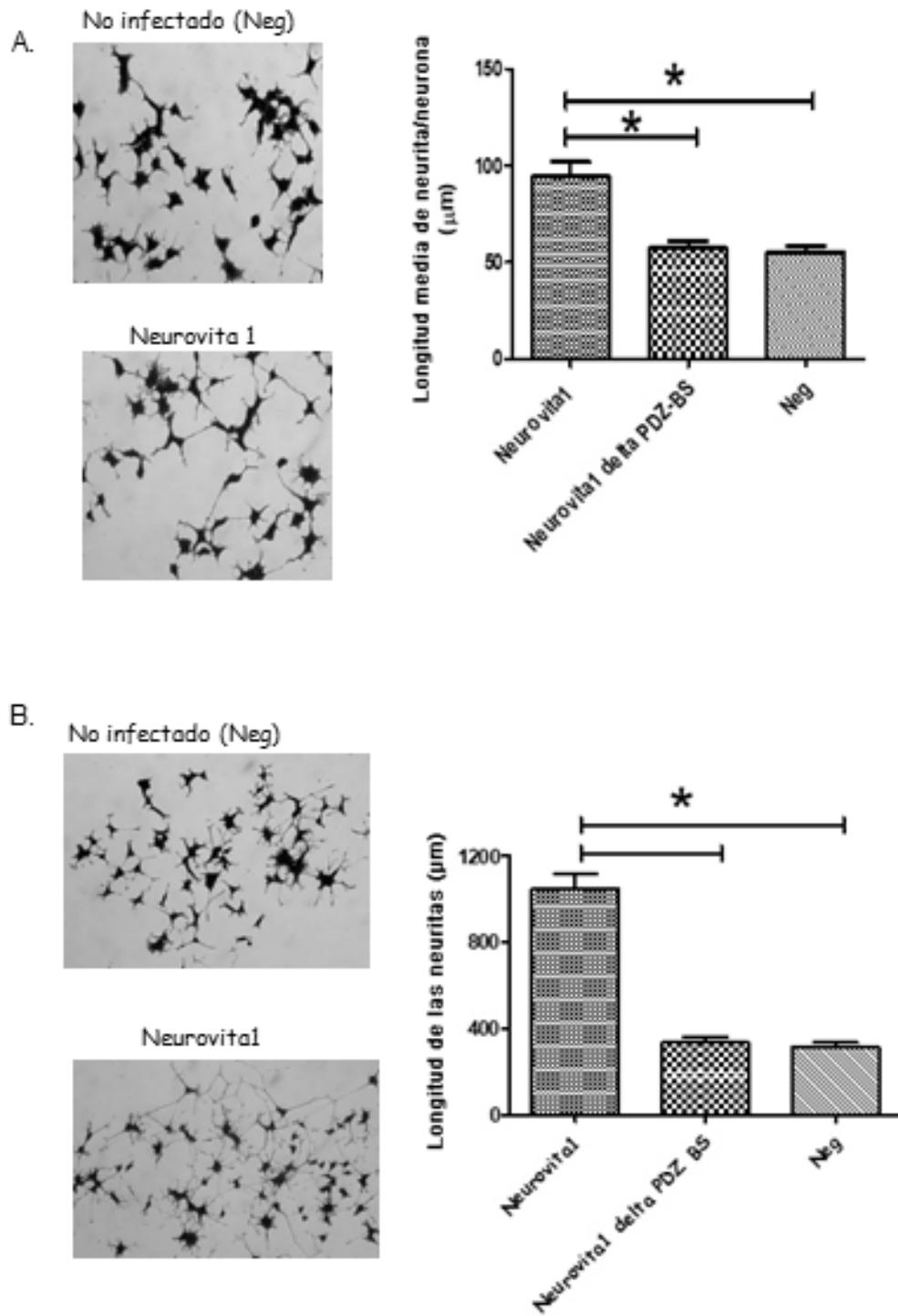


FIG. 5

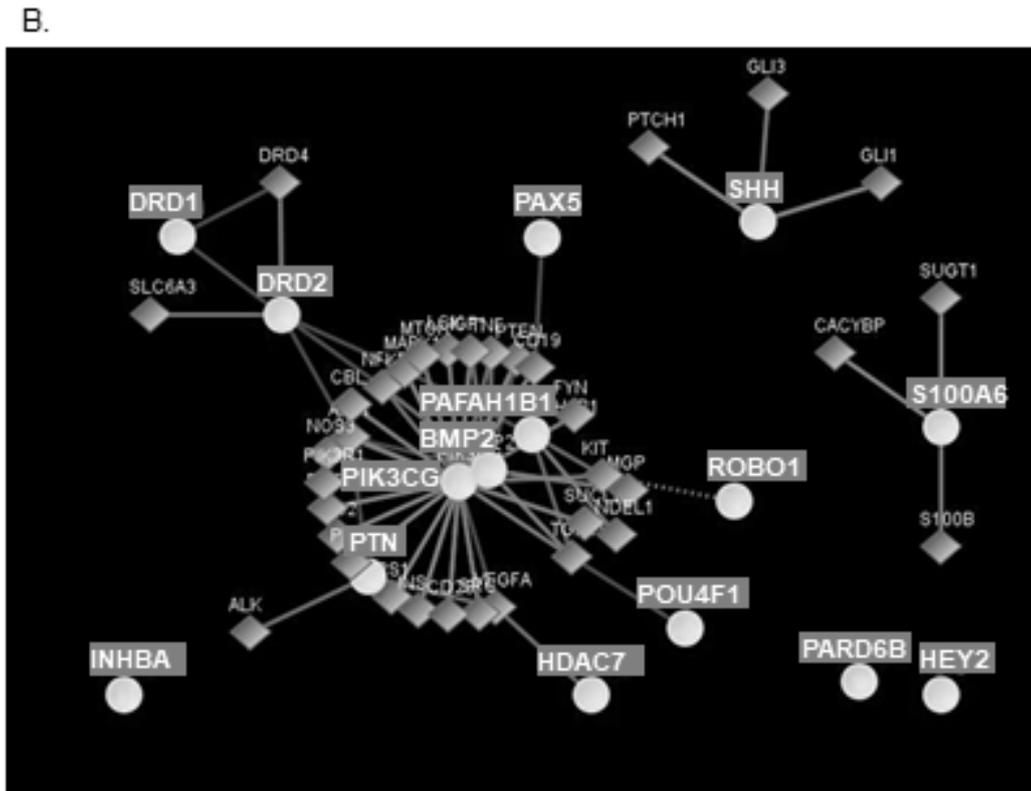
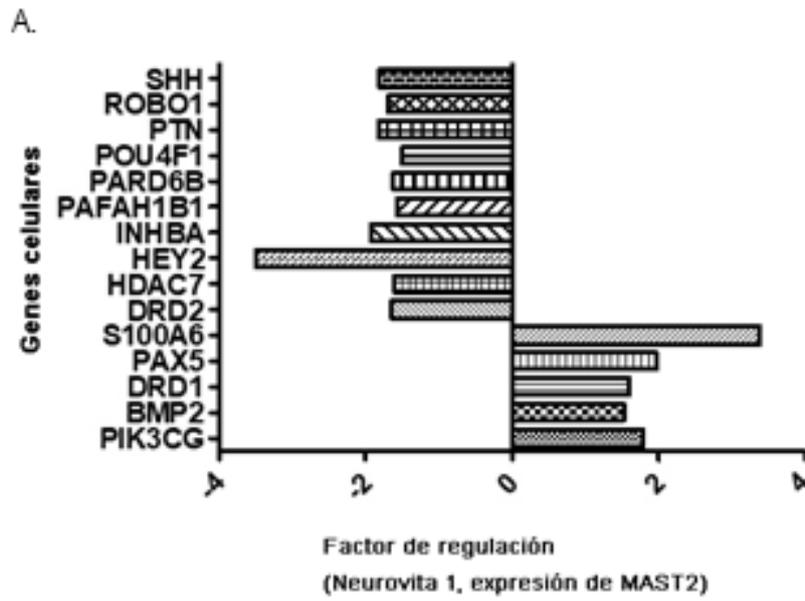


FIG. 6

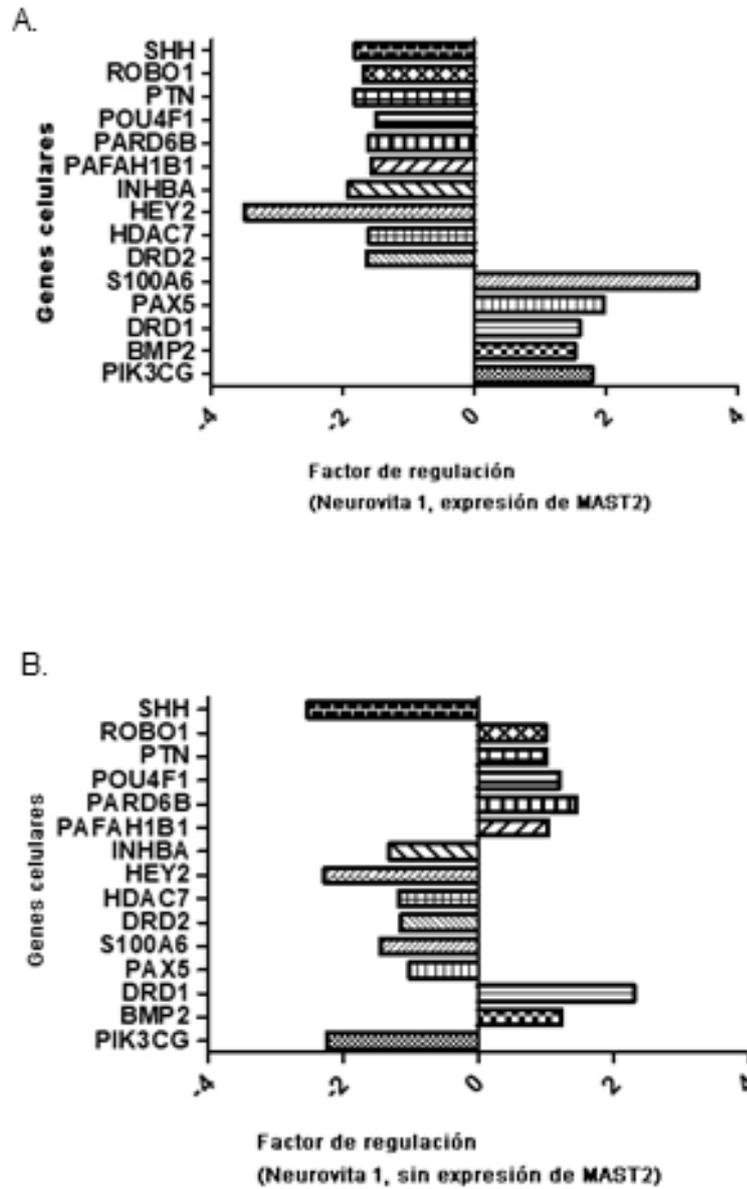


FIG. 7

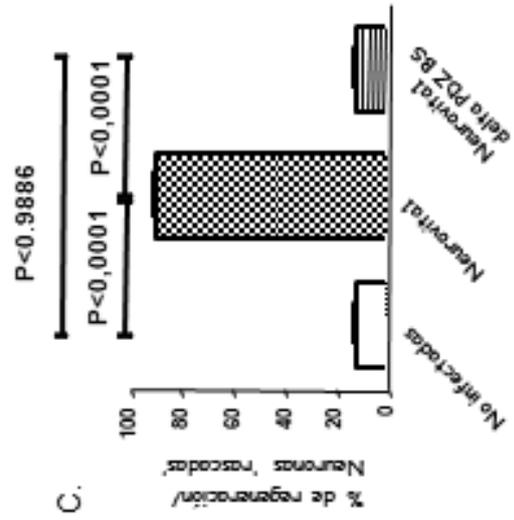
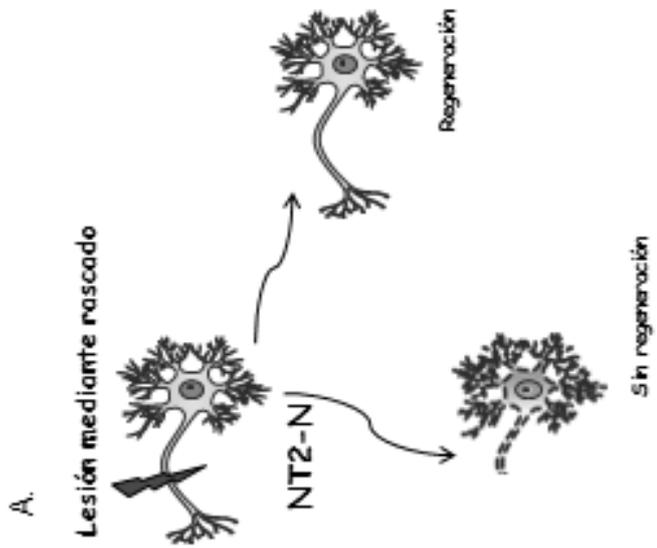
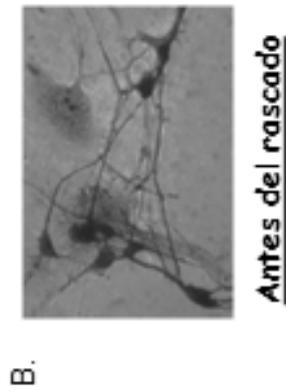
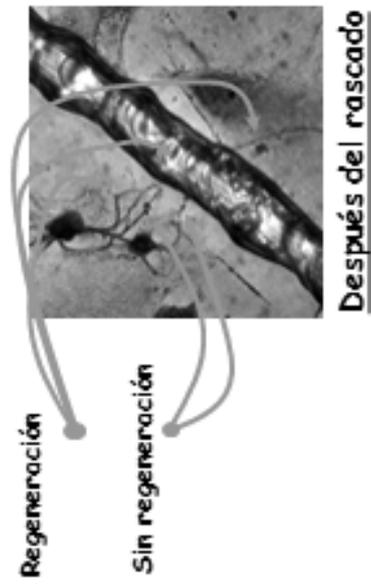


FIG. 8

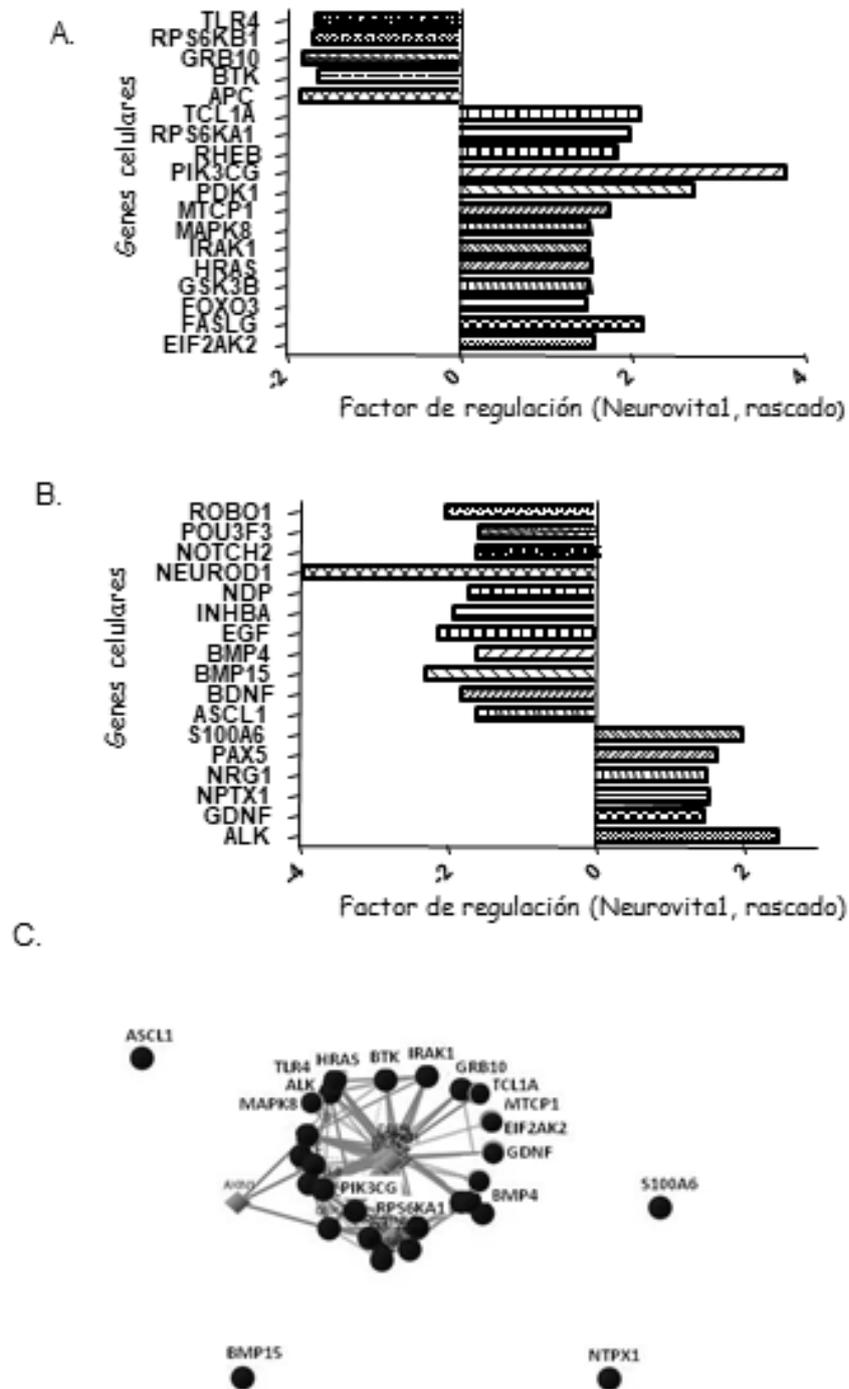


FIG. 9

A.

Secuencia de Neurovita1:  $\text{NH}_3^+\text{SWESHKSGGQTRLCOOH}$   
III II I

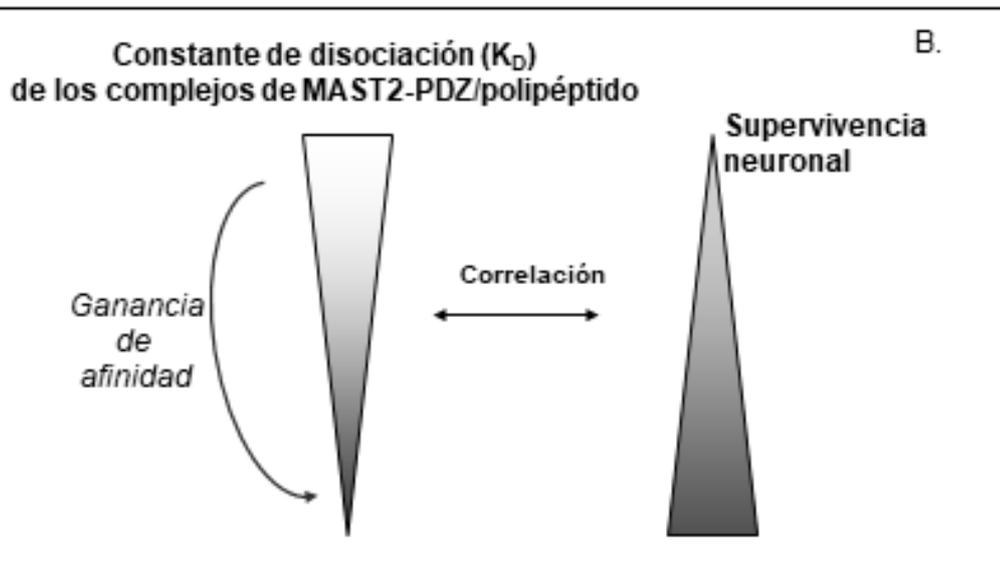
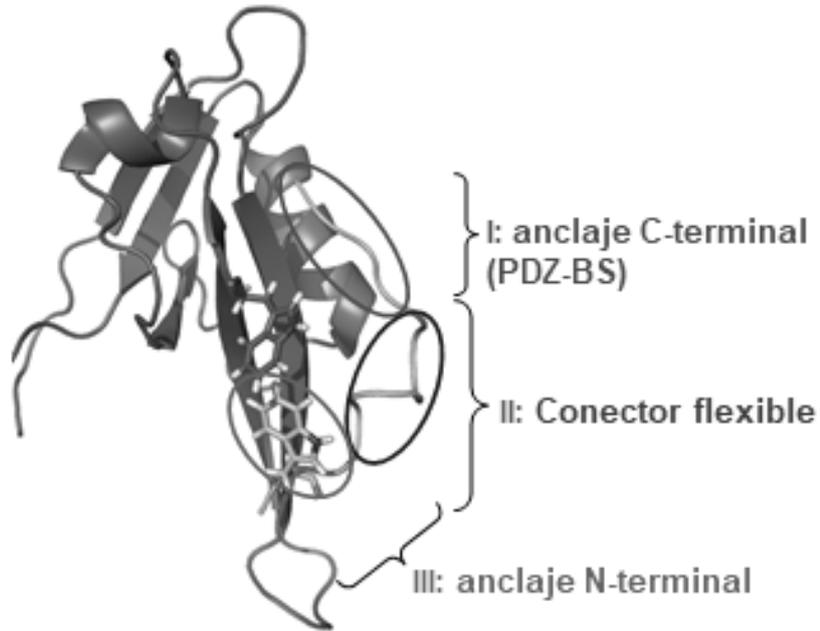


FIG. 10

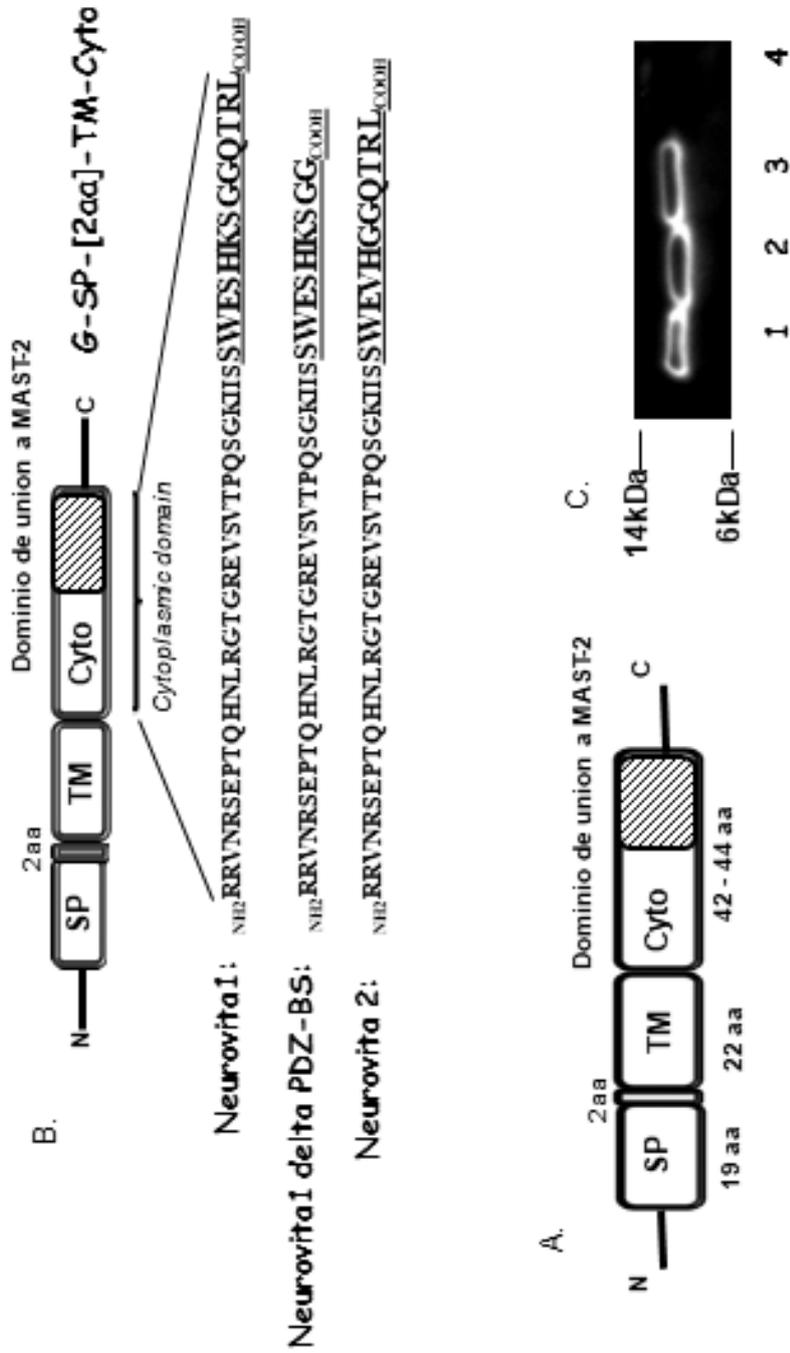


FIG. 11

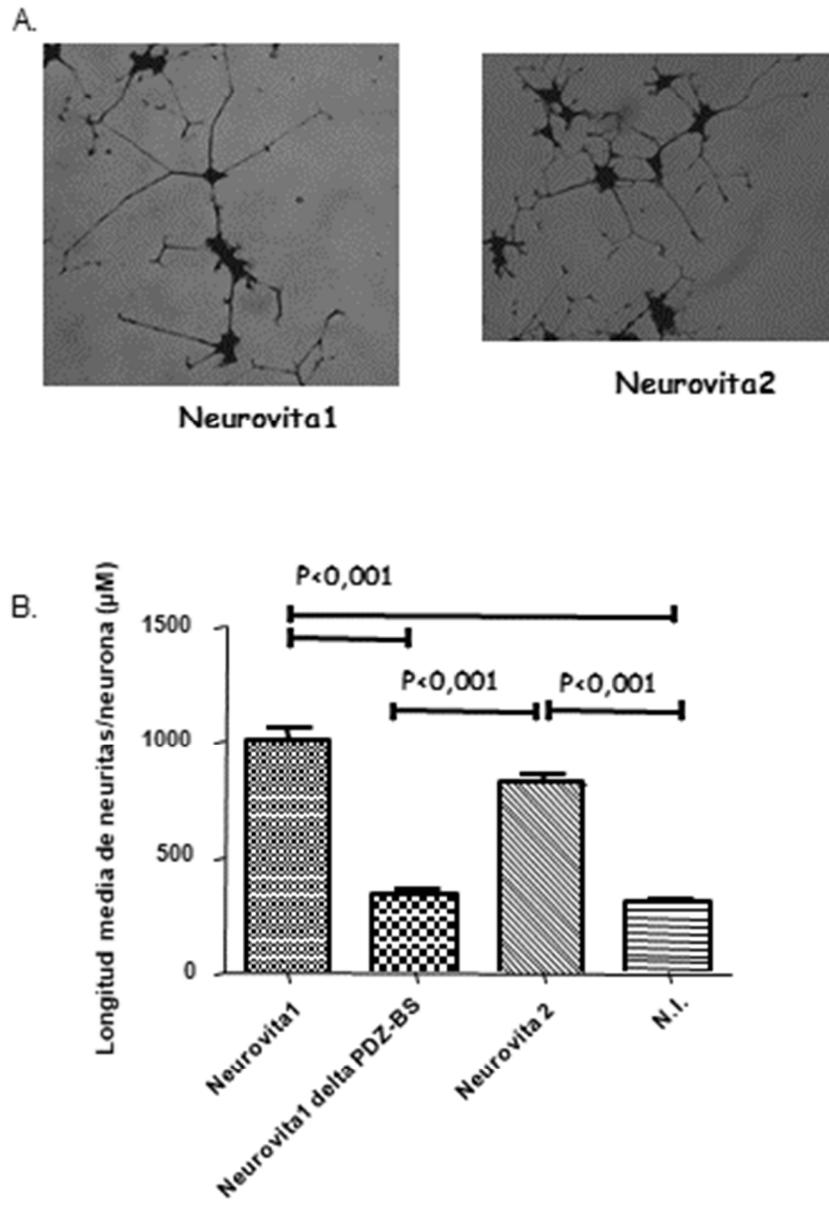


FIG. 12

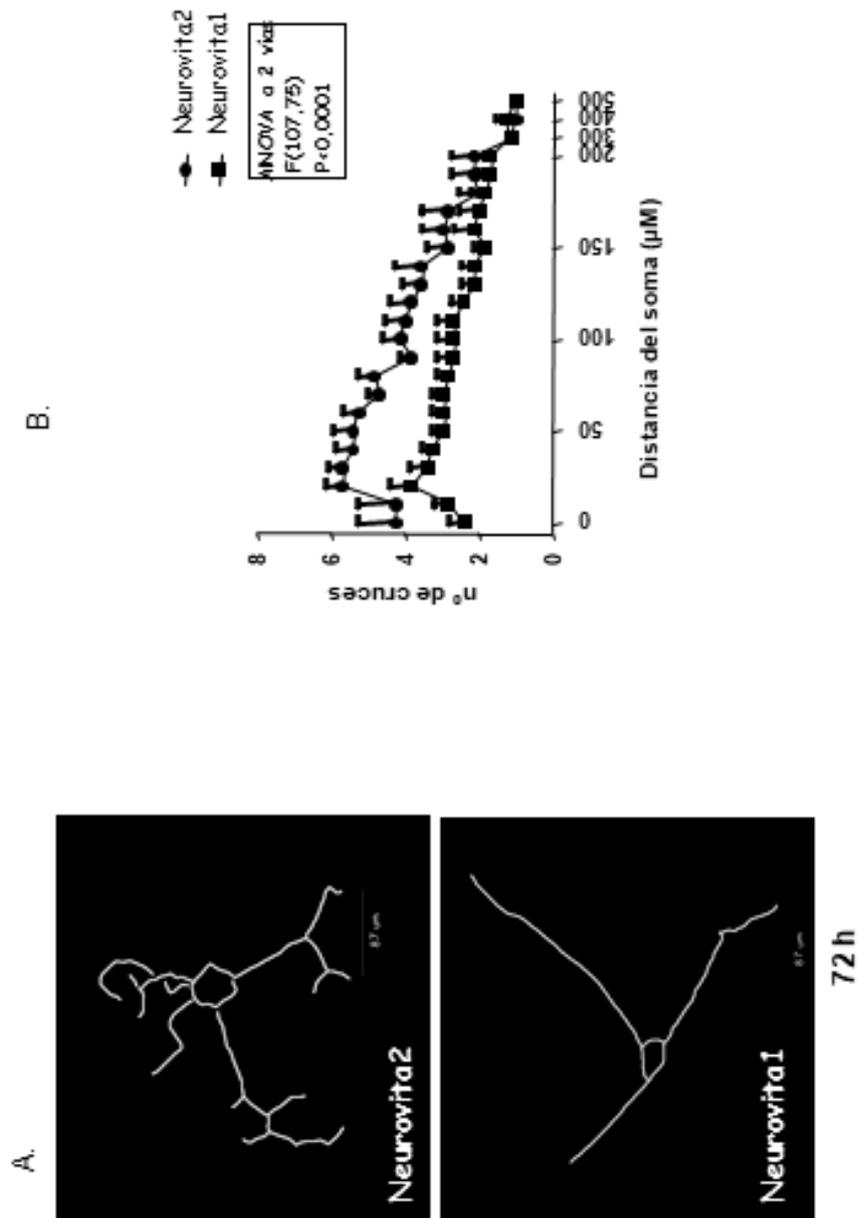


FIG. 13



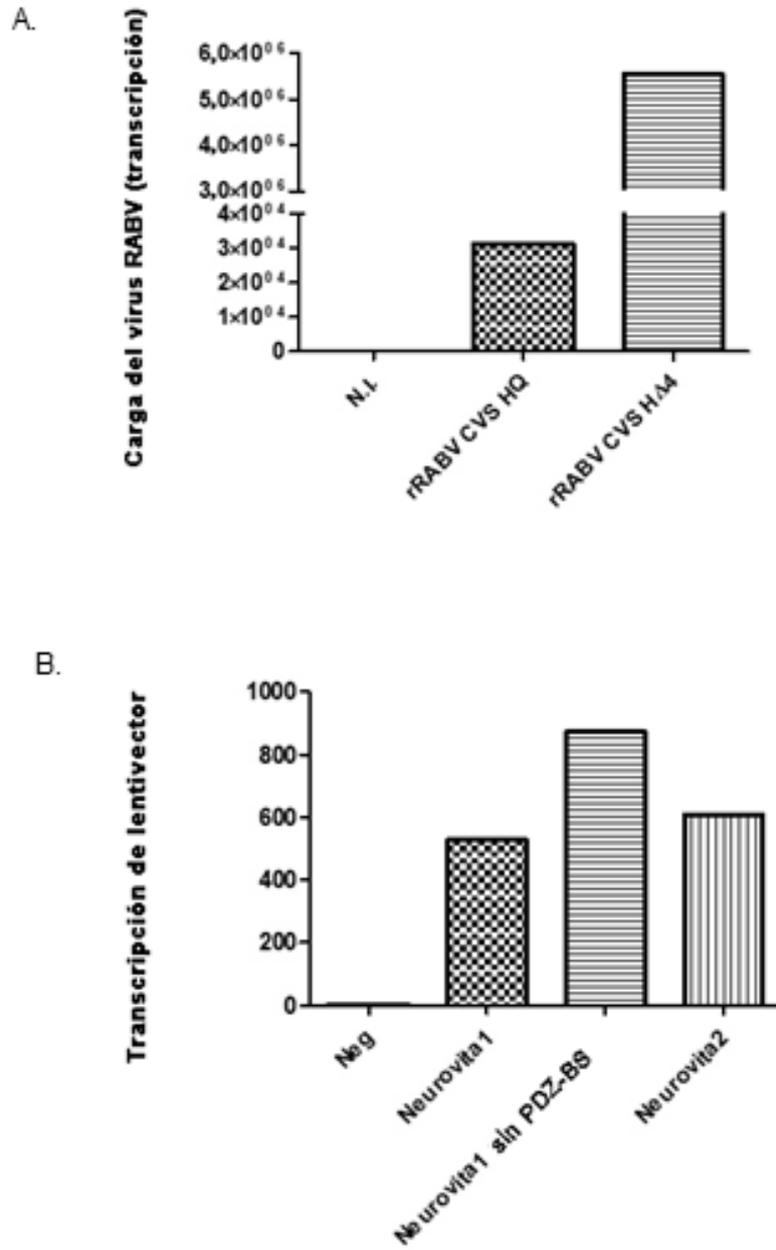
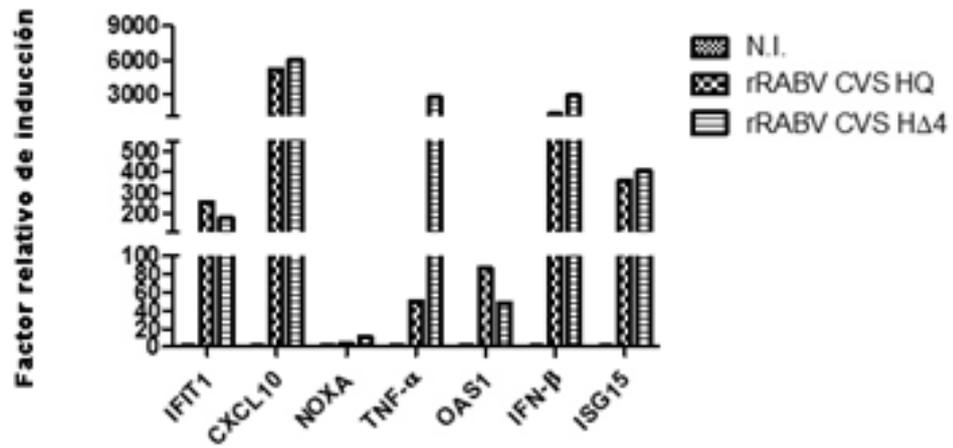


FIG. 15

A.



B.

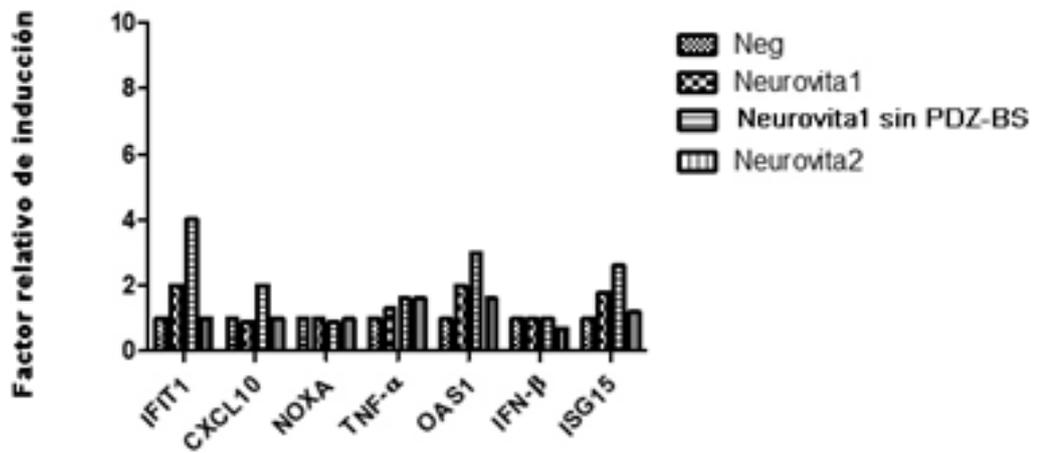


FIG. 16