

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 633**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/70 (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
C07K 7/00 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04810256 .0**
 96 Fecha de presentación: **03.11.2004**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1692265**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE EVITAR CONDENSACIÓN DE VIRUS: CÉLULAS INHIBIENDO LA FUNCIÓN DE LA REGIÓN DE INICIACIÓN DE CONDENSACIÓN EN LOS VIRUS ARN QUE TIENEN PROTEÍNAS DE ENVOLTURA FUSOGÉNICAS DE MEMBRANA DE CLASE I.**

30 Prioridad:
04.11.2003 US 517181 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
**THE ADMINISTRATORS OF THE TULANE
 EDUCATIONAL FUND
 1430 Tulane Avenue
 New Orleans, LA 70112-2699, US y
 Autoimmune Technologies, LLC**

72 Inventor/es:
**GARRY, Robert, F. y
 WILSON, Russell B.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 633 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

Procedimiento de evitar condensación de virus: células inhibiendo la función de la región de iniciación de condensación en los virus ARN que tienen proteínas de envoltura fusogénicas de membrana de clase I

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Número de Serie 60/169,066 presentada el 4 de noviembre de 2.003.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a péptidos para usar en evitar o inhibir infección vírica por el virus influenza de una célula (evitando por lo tanto la entrada del genoma vírico dentro del citoplasma celular, una etapa requerida para infección vírica). La presente invención proporciona composiciones y usos de las mismas en evitar infección por virus influenza interfiriendo con su región de iniciación de condensación (FIR).

Introducción

15 Todos los virus deben unirse a, e invadir, sus células objetivo para multiplicarse. Para virus animales provistos de envoltura, incluyendo virus ARN que tienen proteínas de membrana de Clase I (virus de Tipo I), el procedimiento implica (a) unión del virión a la célula objetivo, (b) condensación de la membrana del virus con la membrana plasmática o con una membrana celular interna, (c) desestabilización de la envoltura vírica y de la membrana celular en la zona condensada para crear un poro de condensación, (d) transferencia del ARN vírico a través del poro y (e) modificación de la función celular por el ARN vírico.

20 La fusión de la membrana vírica y la envoltura celular, etapas (b) y (c) anteriores, está mediada por la interacción de una glucoproteína transmembrana vírica (proteína de condensación) con proteínas de superficie y membranas de la célula objetivo. Estas interacciones causan cambios conformacionales en la proteína de condensación que dan como resultado la inserción de un péptido vírico dentro de la membrana de la célula objetivo. Esta inserción está seguida por cambios conformacionales adicionales en la proteína de condensación que llevan a proximidad cercana a la envoltura celular y a las membranas celulares y que dan como resultado la condensación de las dos bicapas membranosas.

25 Un virus es incapaz de dispersarse y propagarse dentro de su hospedador si este proceso de condensación está alterado. La alteración intencionada de este procedimiento de condensación se puede lograr dirigiendo péptidos y peptidomiméticos homólogos a secuencias de proteínas de condensación, anticuerpos que reconocen la proteína de condensación y otros factores que actúan contra la proteína de condensación.

Antecedentes de la invención

Similaridades estructurales entre proteínas de condensación de Clase I de virus ARN.

30 La hemaglutinina 2 (HA2) del virus influenza, un ortomixovirus, es la proteína de condensación de virus de ARN de Clase I prototípica y contiene un dominio hidrófobo aminoterminal, referido como el péptido de condensación, que se expone durante la escisión de la proteína precursora de hemaglutinina. Las proteínas de condensación de membrana de virus ARN de diversas familias incluyendo arenavirus, coronavirus, filovirus, ortomixovirus, paramixovirus y retrovirus, comparten varias características estructurales comunes con HA2 y se han referido como proteínas de condensación vírica de Clase I. Se ha observado que la proteína de condensación del VIH-1, la glucoproteína transmembrana y otras proteínas transmembrana retrovíricas como aquellas de los ortomixovirus y paramixovirus, poseen un dominio peptídico de condensación hidrófoba expuesto durante la escisión de un precursor (gp160) (Gallaher, 1987; Gonzalez-Scarano y cols., 1987). En base a estas similitudes y a algoritmos de ordenador que predicen configuraciones de proteínas, se ha sugerido (Gallaher y cols., 1989) que la parte externa (ectodominio, extremo amino) de la proteína transmembrana de VIH-1 y las proteínas transmembrana de otros retrovirus, podrían ajustarse todas al armazón de estructura de HA2 según se determina por cristalografía de rayos X (Wilson, Skehel, y Wiley, 1981).

45 En base a estas observaciones, se espera que las proteínas retrovíricas transmembrana contengan varias características estructurales además del péptido de condensación en común con la estructura conocida de HA2, incluyendo una hélice aminoterminal expandida (hélice N, normalmente una "héptada repetitiva" o "cremallera de leucina"), una hélice carboxiloterminal (hélice C) y un resto aromático proximal al dominio transmembrana. La presencia de al menos cuatro de estos cinco dominios define a una proteína de envoltura vírica como una proteína de condensación de Clase I. Este modelo de proteínas transmembrana retrovíricas se confirmó subsiguientemente por determinaciones estructurales y análisis mutacionales (Chan y cols., 1997; Kowalski y cols., 1991; Weissenhorn y cols., 1997). Están presentes restos estructurales comunes no sólo en proteínas de condensación de ortomixovirus y retrovirus, sino también en aquellas de paramixovirus, filovirus (tales como virus Ébola, EboV) (Gallaher, 1996) y arenavirus (Gallaher, DiSimone, y Buchmeier, 2001). El modelo estructural de Gallaher de la proteína de condensación EboV (GP2) se ha confirmado también por procedimientos cristalográficos de rayos X (Malashkevich y cols., 1999; Weissenhorn y cols., 1998). El documento WO 94/17826 describe polipéptidos para usar en preparar vacunas contra influenza A e influenza B, incluyendo la proteína HA. Se han comunicado polímeros de 16 unidades de péptidos sintéticos de hemaglutinina (Gelder y cols., 1995). Los péptidos de proteína de hemaglutinina de del

virus de la influenza se describen también en el documento 2003/0180328.

Figura 1 muestra los cinco dominios, previamente descritos, de las proteínas de condensación de las seis familias de los virus de Tipo I. Las proteínas de condensación se originan en un péptido de condensación hidrófoba, terminan en un péptido ancla e incorporan una hélice alfa aminoterminal expandida (hélice N, usualmente una "héptada repetitiva" o una "cremallera de leucina") una hélice alfa carboxiterminal (hélice C) (Carr y Kim, 1993; Suárez y cols., 2000; Wilson, Skehel, y Wiley, 1981), y algunas veces un resto aromático proximal a la envoltura del virión. También se muestra el sexto dominio, la región de iniciación de la condensación (FIR), descubierta por los autores de la presente invención.

Inhibición de la condensación en los virus de Tipo I

Los intentos anteriores por los autores de la presente invención (Garry) y otros para diseñar péptidos y peptidomiméticos, anticuerpos y otros factores que inhiban condensación en virus tipo se han centrado en el péptido de condensación, la hélice N y la hélice C de las proteínas de condensación. En el caso de los péptidos de condensación, se ha encontrado que análogos de los ortomixovirus y paramixovirus (Richardson, Scheid, y Choppin, 1980) y dominios de péptidos de condensación (Gallaher y cols., 1992; Owens y cols., 1990; Silburn y cols., 1998), bloquean la infección vírica, presumiblemente formando heteroagregados inactivos. Se ha encontrado que los péptidos correspondientes a partes de la hélice N y la hélice C son efectivos en inhibir infección vírica tanto *in vitro* como *in vivo*. Por ejemplo, un péptido de 17 aminoácidos correspondiente a la parte carboxiterminal de la hélice N de la proteína de condensación del VIH-1, definida como la región CS3, bloqueó la infección con VIH (Qureshi y cols., 1990). Además, otros péptidos inhibidores de hélice N y hélice C se desarrollaron en base al modelo estructural de proteína de condensación (Wild, Greenwell, y Matthews, 1993; Wild y cols., 1992), incluyendo la el fármaco peptídico anti-VIH-1 de hélice C DP178 (T-20 o FUZEON®). DP178 se solapa con la hélice C y el dominio proximal de ancla aromático e inhibe condensación de virión de VIH-1: célula a concentraciones muy bajas (inhibición del 50% a 1,7 nM) *in vivo* tras la inyección. En un ensayo clínico, 100 mg/día de DP178 causaron una reducción de aproximadamente 100 veces en la carga de VIH-1 en plasma de individuos infectados (Kilby y cols., 1998). Este resultado ha motivado ampliamente la búsqueda de otros péptidos inhibidores de VIH-1 en base a la estructura de proteínas transmembrana (Pozniak, 2001; Sodroski, 1999). Los inhibidores peptídicos de paramixovirus han mostrado también inhibir la replicación vírica (Lambert y cols., 1996; Young y cols., 1999). Los estudios por Watanabe y colaboradores sugieren que un enfoque similar de marcar como objetivo la hélice N y la hélice C de EboV GP2 puede conducir también a inhibidores útiles (Watanabe y cols., 2000). Anticuerpos neutralizantes dirigidos contra partes de los dominios de la proteína de condensación han mostrado también inhibir condensación virión: célula

Observaciones en VIH-1

Se ha dedicado un gran acuerdo de estudio a la inhibición de la condensación del virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1, uno de los virus de ARN de Tipo I. Bolognesi y cols. (documento 5,464,933) y los autores de la presente invención (Garry, documento USPN 5,567,805) enseñan que la matanza de células mediada por VIH se puede inhibir introduciendo péptidos que se unan a partes de la proteína de condensación transmembrana del virión de VIH-1. La región de unión a DP178 de Bolognesi, FUZEON® en la Figura 7, se encuentra principalmente en la hélice C y está fuera de lo que se describe en la presente solicitud en la región de iniciación de condensación (FIR). Bolognesi demuestra la inhibición pero no enseña ningún procedimiento de inhibición. Los autores de la presente invención (Garry) demostraron previamente inhibición en la región CS3 de VIH-1 TM, marcada como CS3 en la Figura 7, pero no identificaron ningún procedimiento de inhibición, sugiriendo sólo que la interacción CS3:receptor de CS3 está inhibida. El inesperado descubrimiento de la FIR por los autores de la presente invención (como se describe actualmente en el presente documento) y el hecho de que las secuencias de CS3 estén dentro de la FIR indica que la unión de receptor CS3:CS3 descrita en el documento USPN 5,567,805 es de hecho unión que tiene lugar entre la parte CS3 de la FIR y partes de la membrana celular para las que la parte CS3 de la FIR tiene una afinidad. Además, aunque Melikyan, Watanabe, Bewley, y otros han descrito inhibición de condensación con péptidos introducidos, no han explicado los mecanismos por los que tiene lugar la inhibición. Correspondientemente, la localización del péptido FUZEON® está distante de la FIR, lo que sugiere fuertemente que otros elementos del procedimiento de la condensación operan en la región FUZEON®.

En vista de lo anterior, está claro que existe una necesidad en la técnica de un medio más efectivo para identificar aquellas regiones de virus que están implicadas en el procedimiento de infección y de composiciones efectivas para evitar o inhibir infección vírica. La invención descrita y revelada en el presente documento proporciona una solución efectiva para estas necesidades.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un péptido aislado constituido por una secuencia de SEC ID N.º: 4 o un segmento de 8 a 40 aminoácidos contiguos de la misma en el que dicho péptido inhibe la infección vírica por el virus influenza. Los péptidos de la invención se proporcionan también para usar como un medicamento. La invención incluye el uso de un péptido de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o evitar gripe en un paciente. Los péptidos de la invención pueden por lo tanto usarse para tratar o impedir gripe en un paciente.

La presente invención también proporciona una composición que comprende una molécula de ADN recombinante que codifica un péptido de la invención que permite o estimula a un paciente para producir el péptido de la reivindicación 1 para usar como un medicamento. La invención incluye el uso de una composición que comprende una molécula de ADN recombinante que permite o estimula a un paciente a producir el péptido de la invención para la elaboración de un medicamento para tratar o evitar gripe en el paciente. Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición que comprende una molécula de ADN recombinante que permite o estimula a un paciente para producir el péptido de la invención para tratar o evitar gripe en un paciente.

La presente invención también proporciona una secuencia de ácido nucleico aislado que codifica un polipéptido de la invención.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento de producir un anticuerpo que comprende:

(a) proporcionar un antígeno peptídico que tiene una secuencia de SEC ID N.º: 4;

(b) introducir dicho antígeno dentro de un animal tal como para facilitar una respuesta inmune a éste;

(c) recoger anticuerpos de dicho animal; e

(d) identificar aquellos anticuerpos que específicamente reconocen un péptido de SEC ID N.º: 4.

De acuerdo con este procedimiento el antígeno puede comprender un análogo peptídico; un derivado de péptido; o un peptidomimético de un péptido que tiene una secuencia de SEC ID N.º: 4 o un fragmento antigénico de la misma.

La invención también proporciona un agente de inhibición de condensación vírica que comprende un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos constituida por 8 a 50 residuos de aminoácidos, en los que el péptido comprende un péptido constituido por 8 a 40 residuos de aminoácidos contiguos de SEC ID N.º: 4. El agente inhibidor de condensación vírica de este aspecto se proporciona también para usar como un medicamento. Este aspecto también se extiende al uso de un agente inhibidor de condensación vírica según se define anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar o evitar gripe en paciente. El agente de inhibición de condensación vírica de este aspecto de la invención puede usarse para tratar o evitar gripe en paciente.

Realizaciones ilustrativas de la invención

El sexto dominio de virus ARN que tienen proteínas de condensación de membrana de Clase I

Los arenavirus, coronavirus, filovirus, ortomixovirus, paramixovirus y retrovirus son las seis familias de virus de ARN actualmente identificadas que tienen proteínas de envoltura de condensación de membranas de Clase I. Las proteínas de condensación de estos virus de Tipo I se han mostrado previamente por los autores de la presente invención (Garry) y otros para incorporar cinco restos conservados, o dominios (Carr y Kim, 1993; Gallaher y cols., 1989; Suárez y cols., 2000; Wilson, Skehel, y Wiley, 1981). Estos dominios comprenden un péptido de condensación, una hélice N, una hélice C y un resto aromático, todos los cuales son ectodominios y un péptido ancla que es un endodominio.

Usando análisis computacional, los modelos de estructura secundaria, los cálculos de hidrofobicidad de interfase y otras técnicas, los autores de la presente invención han hecho el sorprendente descubrimiento de un sexto dominio conservado que está presente en las proteínas de condensación de una amplia diversidad de virus (el sexto dominio se describe en el presente documento). Los virus que poseen este dominio incluyen, pero no están limitados necesariamente a las seis clases de virus ARN enumerados anteriormente. Para enfatizar la función crítica de este dominio recién identificado que es un ectodominio, el dominio se refiere en el presente documento como la región de iniciación de condensación (FIR) de los virus..

Como se usa en el presente documento el término hélice alfa "expandida" se refiere a una hélice alfa que tiene más de cuatro "vueltas de hélice alfa" (específicamente, más de 14 aminoácidos).

Otras realizaciones estipulan "factores" que los autores de la presente invención han encontrado inesperadamente que son efectivos para evitar o inhibir infección vírica y/o condensación virus:célula.

Como se usa en el presente documento el término "factores" incluye, pero no se limita a péptidos aislados o segmentos peptídicos funcionales (o análogos peptídicos de los mismos) de los dominios de región de iniciación (FIR) recién descritos, peptidomiméticos ("péptidomimético" hace referencia a cualquier compuesto o sustancia que pueda servir como un sustituto de un péptido que interactúen con el FIR, que es cualquier compuesto que mimetice las propiedades de un segmento funcional del FIR), anticuerpos específicos para dominios FIR funcionales (por ejemplo anticuerpos idiotípicos o anti-idiotípicos) y otros compuestos moleculares que interfieren con unión virus:célula o con condensación virus:célula.

Como se usa en el presente documento el término "segmento funcional" o "fragmento funcional" de una región de iniciación de la condensación (FIR) se refiere a un fragmento capaz de inhibir condensación virus:célula, inhibir infectividad vírica, capaz de estimular un anticuerpo capaz de reconocer y específicamente unirse a la FIR y/o

interferir con la infección celular mediada por FIR.

5 Como se usan en el presente documento, se define preferentemente un "péptido análogo" o un "péptido modificado" como un péptido FIR modificado para contener un grupo amino, un grupo acetilo, un grupo hidrófobo (por ejemplo carbobenzoilo, dansilo, o t-butiloxicarbonilo) o un grupo macromolecular transportador (por ejemplo lípido conjugado, polietilenglicol, un carbohidrato o una proteína) en el extremo aminoterminal. Una clase adicional de análogos peptídicos de FIR contiene un grupo carboxilo, un grupo amido, un grupo hidrófobo o un grupo de transportadores macromoleculares en el extremo carboxiterminal. Otros análogos peptídicos se definen como péptidos de FIR en los que al menos un enlace que une residuos de aminoácidos adyacentes es un enlace no peptídico (por ejemplo un enlace imido, éster, hidrazina, semicarbazoido o azo), un péptido en el que al menos un residuo de aminoácido está en configuraciones de isómeros D o un péptido en el que el orden de los aminoácidos está invertido. Análogos de péptidos adicionales son péptidos de FIR que comprometen al menos una sustitución de aminoácido en la que un primer residuo de aminoácido está sustituido con un segundo residuo de aminoácido, diferente (la sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución conservada o una sustitución no conservada). Como se usa en el presente documento, tales análogos peptídicos pueden comprender secuencias de aminoácidos en los que las secuencias análogas contienen una mayoría de aminoácidos idénticos o químicamente similares en el mismo orden que las secuencias primarias.

10 Como se usan en el presente documento, el término "región de iniciación de condensación" (FIR) generalmente se refiere a una región de una proteína de condensación vírica implicada en la etapa inicial o en las etapas iniciales de la infección vírica y/o de la condensación vírica con una célula huésped.

20 Como se usa en el presente documento el término "peptidomimético" incluye, pero no se limita a compuestos orgánicos o a otros productos químicos que mimetizan la estructura o función del péptido FIR. Los ejemplos de peptidomiméticos incluyen, pero no se limitan a compuestos orgánicos que comprenden los grupos laterales funcionales de un aminoácido o péptido, pero que carecen de armazón de carbono/nitrógeno o de enlaces peptídicos. Peptidomimético hace referencia también a compuestos que mimetizan la acción de estos grupos laterales funcionales con otros restos.

25 Otras moléculas, tales como anticuerpos idiotípicos o antiidiotípicos o proteínas seleccionadas por medio de procedimientos de presentación de fagos, que se unen a los péptidos, análogos peptídicos o peptidomiméticos descritos en la presente solicitud pueden funcionar también como inhibidores de la infección viral y/o de la condensación virus:célula. También están contemplados por la presente invención plásmidos, o virus recombinantes, u otras moléculas o compuestos que permiten o estimulan al paciente para producir un análogo de los compuestos inhibidores. Por ejemplo, una proteína recombinante, producida en una célula bacteriana, fúngica o mamífera manipulada, puede usarse para producir un análogo inmunogénico de la FIR de una proteína de condensación vírica. De forma similar, se podría inducir una respuesta anti-idiotípica en el individuo usando una proteína manipulada que comprenda una secuencia correspondiente al sitio de unión de un anticuerpo específico de FIR.

30 Como se usa en el presente documento el término "péptido de condensación" se refiere preferentemente a una secuencia hidrófoba en o cerca del extremo aminoterminal de una proteína de condensación viral de clase I (véase, Gallaher y cols., 1987; 1992).

35 Como se usa en el presente documento, el término péptido "sustancialmente purificado" o análogo peptídico se refiere preferentemente a un péptido o análogo de péptido que está más puro que aproximadamente al 80%. Más preferentemente, "sustancialmente purificado" hace referencia a un péptido o análogo peptídico que está más puro que aproximadamente el 90% o más puro que aproximadamente al 95%. Lo más preferentemente ello se refiere a un péptido o análogo peptídico que está más puro que al 96%, 97%, 98% o 99%. Funcionalmente, "sustancialmente purificado" significa que ello está libre de contaminantes en un grado que lo hace adecuado para los propósitos aquí proporcionados. Los procedimientos para evaluar pureza son bien conocidos por aquellos de habilidad en la técnica. Los procedimientos adecuados incluyen, pero no se limitan a análisis por espectrometría de masas ligada a cromatografía de gases (GC), análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y ensayos funcionales en sistemas de cultivos celulares que, *entre otras cosas*, evalúan citotoxicidad.

40 Como se usa en el presente documento el término "análogo estable" se refiere a un péptido que tiene una semivida farmacológicamente activa en sistemas biológicos. Se contemplan las semividas biológicas de más de 60 minutos.

45 Como se usa en el presente documento el término "derivado peptídico" hace referencia a un péptido que tiene aminoácidos sustituidos diferentes de aquellos en la secuencia FIR de una proteína de condensación vírica. En el que las sustituciones no vuelven al péptido útil para la invención actual.

Según diversos aspectos de la presente realización de la invención los péptidos, secuencias de ácidos nucleicos aisladas o anticuerpos pueden producirse por cualesquiera procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, síntesis químicas, procedimientos de ADN recombinantes y combinaciones de los mismos.

55 Según se define en el presente documento, la presente invención proporciona composiciones y usos para tratar o evitar infección por el virus influenza. Uno de los posibles mecanismos por los que la invención actual puede evitar y/o inhibir infección es interfiriendo con la condensación virus:célula mediada por FIR.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los dominios de las proteínas de condensación de un miembro de cada una de las seis familias víricas (a saber, arnavirus, coronavirus, filovirus, ortomixovirus, paramixovirus y retrovirus). Los círculos en la Figura 1 muestran la localización aproximada de la FIR en cada virus ilustrado.

5 Las Figuras 2 a 7 muestran las secuencias de aminoácidos de estas proteínas de condensación (que corresponden a SEC ID N.º: 16-21, respectivamente) y una representación esquemática de sus estructuras ectópicas. Están específicamente mostrados los cinco dominios descritos anteriormente como el péptido de condensación, es decir, la hélice N, la hélice C, el resto aromático (si está presente), y el péptido ancla. El sexto dominio recién descubierto, la región de iniciación de la condensación, o FIR está identificado también. Cada FIR está indicado por un polígono en las Figuras 2 a 7.

15 El área rodeada por círculo detrás de las proteínas de condensación en cada una de las Figuras 2-7 representa la proteína de unión virus:célula principal (VCBP) del virus. La VCBP usualmente interacciona con la parte de la proteína de condensación que es más distal de la membrana vírica y así muestra estar colocada de este modo en las Figuras. A diferencia de la proteína de condensación altamente conservada, la VCBP de cada familia de virus es más divergente. Es usualmente la VCBP la que dicta el intervalo de huéspedes de los virus y la que determina que tipos de las células huésped están marcados como objetivo para infección. La VCBP actúa en esta capacidad por reconocimiento y unión con proteínas de superficie celular específicas. La unión de la VCBP a las proteínas de células marcadas como objetivo tiene lugar antes de y es típicamente un prerrequisito para la condensación virus:célula.

20 Figura 8: Inhibición de infectividad de coronavirus por péptidos de región de iniciación de condensación. Entre 50 y 100 UFP de cepa A59 de virus de hepatitis murino o de cepa Urbani de coronavirus SARS se preincubaron con o sin los péptidos indicados (~ 100 µM) en DMEM libre de suero durante 1 hora. Se expusieron después células a inóculo tratado con péptido o a un control de vehículo (sin ningún péptido). Después de 1 h de adsorción, el inóculo se retiró, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato 1X y las células se recubrieron con DMEM que contenía FBS al 10% y agarosa al 0,5%. Cuarenta y ocho horas después de la infección, las monocapas infectadas se fijaron y tñieron con cristal violeta para determinar los números de placa.

30 Figura 9: Inhibición de infectividad por virus Lassa por péptidos de región de iniciación de condensación. Entre 50 y 100 UFC de virus Lassa se preincubaron con o sin los péptidos indicados (~ 100µM) en BME libre de suero durante 1 h. Las células se expusieron después al inóculo tratado con péptidos o al control de vehículo (ningún péptido). Después de 1 h de adsorción, el inóculo se retiró, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato 1X y las células se recubrieron con BME conteniendo FBS al 5%, HEPES 10 mM y agarosa al 0,5%. Cuatro días después de la infección se aplicó un segundo revestimiento que contenía rojo neutral al 5%, y se contaron placas 24 horas después.

Las seis familias de virus ARN ahora conocidos por tener proteínas de condensación de Clase I (virus de Tipo I) y los miembros representativos de cada familia son como sigue:

35 Virus de ARN representativos que tienen proteínas de condensación de membrana de Clase I (Virus de Tipo I)

Familia	Virus Representativo	Mostrado en Figuras
Arenavirus	Virus Lassa	Sí
	Virus de la Coriomeningis Linfocítica (LCMV)	No
	Virus Junin	No
	Virus Machupo	No
	Virus Guanarito	No
	Virus Sabia	No
Coronavirus	Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS)	Sí
	Virus de la Hepatitis Murina (MHV)	No
	Coronavirus Bovino	No
	Coronavirus Canino	No
	Virus de la Peritonitis Infecciosa Felina	No
Filovirus	Virus Ébola	Sí
	Virus de Marburgo	No
Ortomixovirus	Virus Influenza A	Sí
	Virus Influenza B	No
	Virus Influenza C	No
Paramixovirus	Virus del Sarampión	Sí
	Virus de las Paperas	No

(CONT)

	Virus del Moquillo Canino	No
	Virus de La Enfermedad de Newcastle	No
Retrovirus	Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH-1)	Sí
	Virus de la Inmunodeficiencia Humana 2 (VIH-2)	No
	Virus Linfotrófico de Células T Humanas (HTLV-1)	No
	Virus Linfotrófico de Células T Humanas 2 (HTLV-2)	No
	Partícula 1 de Tipo A Intracisternal Humana 1 (HIAP-1)	No
	Partícula 1 de Tipo A Intracisternal Humana 2 (HIAP-2)	No

Los virus mostrados en las Figuras son como sigue:

Los virus ARN ilustrados que tienen proteínas de condensación de membrana de clase I (Tipo I)

Figura	Familia	Virus mostrado	Proteína mostrada
Figura 2	Arenavirus	Virus Lassa	GP2
Figura 3	Coronavirus	Virus SARS	S
Figura 4	Filovirus	Virus Ébola	GP2
Figura 5	Ortomixovirus	Virus Influenza A	HA2
Figura 6	Paramixovirus	Virus del Sarampión	F1
Figura 7	Retrovirus	VIH-1	TM

Listado de Secuencias de Proteínas de Condensación de Membrana de Clase I (Virus de Tipo I) GP2 de LASSA (Número de Acceso del Banco Genético Mundial: A43492, aminoácidos 257-490)

LLGT FTWFLSDSEG NETPGGYCLT RWMLIEAELK CFGNTAVAKC
 NEKHDEEFC D MLRLDFDNKQ AIRRLKTEAQ MSIQLINKAV NALINDQLIM
 KNHLRDIMGI PYCNYRSRYWY LNHTSTGKTS LPRCWLISNG SYLNETKFS D
 DIEQQADNMI TEMPLQKEYID RQK TPLGLV DLFV FSTSFY LISIFLHLVK
 IPTH RHIVGK PCPKPHRLNH MGICSCGLYK QPGVPVRWKR (SEQ ID NO:16)

5

S de SARS (Número de Acceso del Banco Genético Mundial: AAQ9406, aminoácidos 864-1256)

WTF GAGAALQIPF AMQMAYRFNG IGVTONVLYE NQKQIANQFN
 KAISQIQESL TTTSTALGKL QDVVNQNAQA LNTLVKQLSS NFGAISSVLN
 DILSRLDKVE AEVQIDRLIT GRLQSLQTYV TQQLIRAAEI RASANLAATK
 MSECVLGQSK RVDFCGKGYH LMSFPQAAPH GVVFLHVTVV PSQERNFTTA
 PAICHEGKAY FPREGVVFVN GTSWFITQRN FFSPQIITTD NTFVSGNCDV
 VIGIINNTVY DPLQPELDSF KEELDKYFKN HTSPDVLDLGD ISGINASVVN
 IQKEIDRLNE VAKNLNESLI DLQELGKYEQ YIKWPWYVWL GFIAGLIAIV
 MVTILLCCMT SCCSCLKGAC SCGSCCKFDE DDSEPV LKGV KLHYT (SEQ ID NO:17)

GP2 de ÉBOLA (Número de Acceso del Banco Genético Mundial: AAM76034, aminoácidos 502-676)

EAIVNAQPK CNPNLHYWTF QDEGAAIGLA WIPYFGPAE GIYTEGLMHN
 QDGLICGLRQ LANETTQALQ LFLRATTEL R TFSILNRKAI DFLLRWGGT
 CHILGPDCCI EPHDWTKNIT DKIDQIIHDF VDKTLPDQGD NDNWWTGWRQ
 WIPAGIGVTG VIIAVIALFC ICKFVF (SEQ ID NO:18)

10 HA2 de INFLUENZA (Número de Acceso del Banco Genético Mundial: P03437, aminoácidos 346-566)

GLFGA IAGFIENGWE GMIDGWYGFR HONSEGTOQA ADLKSTQAAI
 DQINGKLN RV IEKTNEKFHQ IEKEFSEVEG RIQDLEKYVE DTKIDLWSYN
 AELLVALENQ HTIDLTDSEM NKLFEKTRRQ LRENAEEMGN GCFKIYHKCD
 NACIESIRNG TYDHDVYRDE ALNNRFQIKG VELKSGYKDW RCNICI (SEQ ID
 NO:19)

F1 de SARAMPIÓN (Número de Acceso del Banco Genético Mundial: VGNZMV, aminoácidos 116-553)

FAGVV LAGAALGVAT AAQITAGIAL HQSMLNSQAI DNLRASLETF
 NQAIBAIROA GOEMILAVQG VODYINNELI PSMNQLSCDL IGQKLGKLL
 RYYTEILSLF GPSLRDPISA EISIQALSVA LGGDINKVLE KLGYSGGDLL
 GILES RGIKA RITHVDTESY FIVLSIAYPT LSEIKGVIVH RLEGVSYNIG
 SQEWYTFVEK YVATQGYLIS NFEDESSCTFM PEGTVCSQNA LYPMSPLLQE
 CLRGSTKSCA RTLVS GSGFCN RFILSQGNLI ANCASILCKC YTTGTIINQD
 PDKILTYIAA DHCPVVEVNG VTIQVGSRRY PDAVYLHRID LGPPISLERL
 DVGNTLGNAI AKLEDAKELL ESSDQILRSM KGLSSTSIYV ILIAVCLGGL
 IGIPALICCC RGRCNKKGEQ VGMSRPGPKP DLTGTSKSYV RSL (SEQ ID NO:20)

TM de VIH (Número de Acceso del Banco Genético Mundial: AAB50262, aminoácidos 512-710)

AVGIGALFL GFLGAAGSTM GAASMTLTVQ ARQLLSGIVQ QQNNLLRATE
 AQOHLQLTV WGIKQLQARI LAVERYLKDQ QLLGIWGCSG KLICTTAVPW
 NASWSNKSLE QIWNHTTWME WDREINNYTS LIHSLIEESQ NQOEKNEQEL
 LELEDK WASLW NWFNITNWLW YIKLFIMIVG GLVGLRIVFA VLSIVNRVRQ (SEQ ID
 NO:21)

5

Procedimiento de Identificar la FIR

10 A efectos de referencia, se describe el siguiente procedimiento para identificar dentro de las proteínas de condensación de los virus un resto conservado. El resto conservado de las regiones FIR de diferentes virus tendrá estructura y función similares. Adicionalmente, las regiones FIR de virus relacionados pueden tener, pero no tienen necesariamente, secuencias de aminoácidos altamente similares.

Como se describe anteriormente, la presente invención proporciona composiciones útiles para prevenir o inhibir infección vírica por el virus influenza usando péptidos, -o ácidos nucleicos aislados que se dirigen a la FIR de virus influenza específica e interfieren con la función de esa FIR.

15 La FIR de una proteína de condensación vírica puede identificarse por un procedimiento como sigue que comprende las siguientes etapas:

20 (1) La secuencia de la proteína de condensación se ajusta primero al armazón de la proteína de condensación transmembrana del VIH, que comprende la hélice N, la hélice C y otros dominios anteriormente descritos con el fin de identificar la hélice N y la hélice C en la proteína de condensación objetivo. Este procedimiento de ajuste se facilita buscando la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína para dos o más cisteínas que tienen una propensión para formar al menos un lazo unido covalentemente, que estará presente en la mayoría de pero no en todas estas secuencias. La hélice N puede identificarse después en la región que precede a este bucle de cisteína examinando la región en busca de aminoácidos cargados y de otros aminoácidos que tienen la propensión para formar una hélice alfa (por ejemplo, glutamina (Q), alanina (A), triptófano (P), lisina (K) y leucina (L)).

25 (2) El extremo aminoterminal del FIR se identifica después en la hélice N. Este extremo se encontrará usualmente dentro de los 10 a 20 aminoácidos finales de la hélice N y tendrá un núcleo que comprenderá típicamente tres o cuatro aminoácidos (tales como leucina (L) o alanina (A)), un aminoácido cargado positivamente (tal como lisina (K) o arginina (R)), un aminoácido cargado negativamente (tal como glutamato (E)) y un aminoácido aromático (tal como tirosina (Y)).

30 (3) El extremo carboxiterminal de la FIR se identifica después. En el caso de todas las familias excepto los coronavirus y paramixovirus, este extremo es el extremo carboxiterminal de la primera secuencia peptídica con hidrofobicidad de interfase positiva que se encuentra más allá de la hélice N. Este extremo está localizado usualmente más allá del bucle de cisteína, si el es bucle está presente y algunas veces se solapa con la hélice C o está situado en la hélice C. Las

secuencias de hidrofobicidad de interfase positiva tienen un porcentaje alto de aminoácidos aromáticos (tales como triptófano (P), fenilalanina (F) y tirosina (Y)) y aminoácidos hidrófobos pequeños (tales como glicina (G)). El grado de hidrofobicidad de interfase de estas secuencias se puede determinar usando la escala de hidrofobicidad de interfase Wimley-White, preferentemente con un programa de ordenador tal como el programa MPEX que incorpora esta escala. ("Hidrofobicidad de interfase" es una medida de la capacidad de un péptido para transferir a partir de una solución acuosa a la interfase de bicapa de la membrana y se basa en la escala de hidrofobicidad del residuo completo Wimley-White determinada (Jaysinghe, Hristova, y White, 2000). Los programas de ordenador que usan esta escala pueden identificar una secuencia peptídica de una cadena peptídica que tiene puntuaciones de hidrofobicidad de interfase positivas y son por lo tanto los que se asocian más probablemente con la superficie de membranas). Véase Ejemplo 1, como un ejemplo de la aplicación de este procedimiento a la identificación de la FIR en el virus Ébola.

En el caso de los coronavirus, que tienen hélices alfa más largas y una escala generalmente más grande, y los paramixovirus, en los que la FIR es discontinua debido a un inserto de una secuencia no FIR, el extremo carboxiterminal de la FIR es el extremo carboxiterminal de la segunda secuencia peptídica con hidrofobicidad de interfase positiva que se encuentra más allá de la hélice N. La secuencia entre la hélice N y la hélice C en la proteína F1 de los paramixovirus es más larga que las secuencias interhelicoidales de otros virus con proteínas de condensación virales de Clase I. La proteína F2 de paramixovirus, que cumple una función de unión a receptor, es correspondientemente más corta. Tras la inspección de modelos de ordenador, es obvio para aquellos especializados en la técnica que la proteína F1 contiene un inserto de secuencia entre la hélice N y la hélice C. En consecuencia, la FIR de paramixovirus contiene dos bucles de cisteína y dos secuencias de hidrofobicidad de interfase alta y es discontinua debido a que aminoácidos adicionales que son característicos sólo de los paramixovirus y aparecen entre la hélice N y la secuencia de hidrofobicidad de interfase alta están excluidos de la FIR.

Secuencias de la FIR

La secuencia de la proteína de condensación y de FIR para cada uno de los seis virus representativos mostrados en las figuras desde la Figura 2 hasta la Figura 7 se da en la Figura respectiva y en el Listado de Secuencias proporcionado más adelante (SEC ID N.º: 16 a SEC ID N.º: 21 proporcionan las proteínas de condensación respectivas; y la SEC ID N.º: 1 a la SEC N.º: 7 proporcionan las respectivas FIR). Aunque hay menor secuencia de variación entre los virus hermanos entre cada una de estas seis familias, la FIR en cualquier virus de Tipo I se puede identificar fácilmente usando la secuencia representativa dada en la figura apropiada.

Procedimientos de inhibir condensación en estos virus

La presente invención proporciona composiciones según se definen en las reivindicaciones que inhiben condensación virus:células interfiriendo con la función de la FIR. Diversos aspectos de estas realizaciones incluyen marcar como objetivo la FIR con péptidos, -secuencias de ácidos nucleicos aisladas según se definen con el fin de interferir con condensación virus: célula. En la presente invención los péptidos constan de una secuencia de SEC ID N.º: 4 o de un segmento de 8 a 40 aminoácidos contiguos de la misma y son de tal longitud como sea necesario para proporcionar inhibición efectiva de infección vírica por el virus influenza. Como se usa en el presente documento el término "de tal longitud como sea necesario para proporcionar inhibición efectiva" del virus, hace referencia preferentemente a una longitud suficiente para proporcionar una reducción de 5 veces o mayor en infectividad vírica, cuando se usa de acuerdo con la invención actual. Los procedimientos para cuantificar reducción en infectividad vírica se conocen bien por aquellos de habilidad en la técnica. Por ejemplo, las reducciones en la actividad vírica se pueden determinar por reducción de placa, inhibición de unión, ensayo de reducción de valoración, o por estudios de pruebas en animales.

El péptido de FIR de la SEC ID N.º: 4 o fragmentos de la misma contemplados como que son parte de la invención actual son según se definen en las reivindicaciones. Se muestran las siguientes secuencias para los propósitos de comparación con SEC ID N.º: 4.

LASSA

45 X-LIMKNHLRDIMGIPYCNYSRYWYLNHTSTCKTLPRCWL-I-Z (SEQ ID NO:1).

SARS

X-LIRAAEIRASANLAA TKMSECVLQGSKR VDFCGKGYHLMSPQAAPH

GVVFLHVITYVPSQERNFTTAPAICHEGKAYFPREGVVFVNGTSWFITQRNFFS-Z (SEQ ID NO:2)

ÉBOLA

X-LRTFSILNRKAIDFLLQRWGGTCHILGPDCCI-Z (SEQ ID NO:3)

INFLUENZA

X-IQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDSEMKNLF-Z (SEQ ID NO:4)

SARAMPIÓN

X-LGLKLLRYYTEILSLFG-Z (SEQ ID NO:5)

**X-WYTTVPKYVATQGYLISNFDESSCTFMPEGTVC SQNALYPMSPLLQE
CLRGSTKSCARTLVSGSFGNRFILSQGNLIANCASILCKCYTTGTIL-Z (SEQ ID NO:6)**

5 (El "-" indica que la FIR de sarampión es discontinua).

VIH X-LQARILAVERYLKDQQLLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWSNKSLE QIWNHTTWMEWD-Z (SEC ID N.º: 7)

En cada una de las secuencias precedentes la "X" y la "Z" designan respectivamente bien el extremo aminoterminal o bien el extremo carboxiterminal, respectivamente, de péptido o de un resto adicional, como se describe más adelante.

10 El péptido de la SEC ID N.º: 4 proporcionado por la invención actual tiene la secuencia de una región FIR. La región FIR del péptido de SEC ID N.º: 4 es del virus influenza que pertenece a la familia viral de los ortomixovirus, que incluyen virus Influenza A, virus Influenza B y virus Influenza C.

15 Otros aspectos de esta realización de la invención proporcionan un segmento de 8 a 40 aminoácidos contiguos del péptido de la SEC ID N.º: 4 que comprende un fragmento funcional de la secuencia de FIR de la SEC ID N.º: 4 del virus influenza perteneciente a la familia vírica de los ortomixovirus que incluye virus influenza A, virus influenza B y virus influenza C.

20 Los péptidos derivados pueden comprender -secuencias alteradas en las que los residuos de aminoácidos funcionalmente equivalentes están sustituidos en la secuencia dando como resultado un cambio silencioso. Por ejemplo, uno o más residuos de aminoácidos en la secuencia pueden sustituirse por otro aminoácido de una polaridad similar que actúa como un equivalente funcional, que da como resultado una alteración silenciosa (*por ejemplo*, sustitución de leucina por isoleucina). Los sustitutos para un aminoácido dentro de la secuencia puede seleccionarse a partir de otros miembros de la clase a la que pertenece dicho aminoácido. Por ejemplo, los aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina. Los aminoácidos neutrales polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparragina y glutamina. Los aminoácidos cargados positivamente (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina. Los aminoácidos negativamente cargados (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. A modo de ejemplo adicional, y no a modo de limitación, tales péptidos también pueden comprender aminoácidos D, y/o pueden comprender una proteína transportadora ineficaz, o ninguna proteína transportadora en absoluto.

30 Los péptidos FIR pueden comprender péptidos en los que "X" comprende un grupo amino, un grupo acetilo, un grupo hidrófobo o un transportador macromolecular; y/o "Z" comprende un grupo carboxilo, un grupo amido un grupo hidrófobo o un grupo transportador macromolecular.

El resto "X" también puede seleccionarse del grupo que comprende: un resto hidrófobo, un resto carbobenzoilo, un resto dansilo, o un resto t-butiloxicarbonilo. -El resto "Z" puede estar seleccionado del grupo que comprende: un resto hidrófobo, un resto t-butiloxicarbonilo.

35 El resto "X" de la invención puede comprender un grupo transportador macromolecular. Tal grupo transportador macromolecular puede estar seleccionado a partir del grupo que comprende, pero que no se limita a: un conjugado lipídico, un resto de polietilenoglicol, o un resto carbohidrato. Igualmente el "Z" puede comprender también un grupo transportador macromolecular; en el que dicho transportador macromolecular está seleccionado del grupo constituido por, pero no limitado a: un lípido conjugado, un resto polietilenoglicol, o un resto carbohidrato.

40 Uno o más de los enlaces moleculares que unen residuos de aminoácidos adyacentes puede ser un enlace no peptídico. Tales enlaces no peptídicos incluyen, pero no se limitan a: enlaces imido, éster, hidrazina, semicarbazoides y azo.

El péptido puede comprender uno o más residuos de aminoácidos que está/están en un aminoácido de isómero D.

45 Los péptidos pueden comprender una sustitución de uno o más aminoácidos en los que un primer residuo de aminoácidos está sustituido por un segundo residuo aminoácido, diferente, en las secuencias proporcionadas anteriormente (o un segmento funcional de las mismas). En diversos aspectos de esta realización, la sustitución aminoácida es una sustitución conservadora. En otro aspectos de esta realización la sustitución de aminoácidos es una sustitución no conservadora. Aún otros aspectos de esta realización de la invención estipulan péptidos como se

describen anteriormente salvo porque uno o más residuos aminoacídicos se han eliminado.

En diversos aspectos preferidos de las realizaciones actuales los péptidos FIR de la invención actual comprenden al menos 8 residuos contiguos de una FIR. Como se usa en el presente documento el término "péptido(s) inhibidor(es) de FIR" preferentemente hace referencia a un péptido o péptidos que tienen la secuencia de una FIR (o un segmento funcional de la misma) y a tales péptidos o segmentos funcionales en los que uno o más aminoácidos está/están sustituidos con aminoácidos funcionalmente equivalentes o químicamente similares (véase más abajo). Ello se refiere también a derivados de estos péptidos, incluyendo pero no limitados a, derivados bencilados, derivados glicosilados, y péptidos que incluyen enantiómeros de aminoácidos que se dan en la naturaleza.

En aún otros aspectos de esta realización de la invención, los péptidos de FIR pueden estar unidos a una molécula transportadora tal como una proteína, incluyendo pero no limitada a, seroalbúmina humana (HSA).

Además, la invención actual contempla moléculas que comprenden cualquier combinación de los restos X y Z y/o otras modificaciones peptídicas descritas anteriormente.

Los péptidos de acuerdo con la presente invención pueden producirse a partir de proteínas víricas que se dan en la naturaleza o recombinantes. También pueden producirse usando técnicas de ADN recombinante estándar (*por ejemplo* la expresión de péptido por un microorganismo que contiene moléculas de ácido nucleico recombinante que codifican el péptido deseado, expresado sometido al control de un promotor transcripcional adecuado y la recogida del péptido deseado a partir de dicho microorganismo). En un aspecto preferido de la invención, cualquiera de los péptidos de la invención puede prepararse usando cualquier metodología de síntesis química conocida en la técnica que incluye, pero no se limita a, síntesis en fase sólida de Merrifield (Clark-Lewis y cols., 1986, Science 231: 134-139).

Las realizaciones de la presente invención también proporcionan anticuerpos según se definen en las reivindicaciones útiles para tratar o impedir la infección de una célula por un virus. Los anticuerpos incluyen segmentos activos de los mismos, partes significativas de anticuerpos capaces de reconocer específicamente una región FIR o un segmento funcional de la misma. Los anticuerpos reconocen específicamente un péptido de FIR de SEC ID N.º: 4, o un fragmento antigénico del mismo para impedir o reducir la infección de la célula por el virus. Los anticuerpos según estas reivindicaciones de la invención pueden ser monoclonales o policlonales.

La invención estipula un procedimiento según se define en las reivindicaciones de producir anticuerpos capaces de reconocer específicamente un péptido de FIR de SEC ID N.º: 4 útiles para impedir o reducir la infección de la célula por el virus. Los procedimientos generales para producir anticuerpos se conocen bien por aquellos de habilidad en la técnica. Los procedimientos para producir anticuerpos de acuerdo con la presente invención comprenden las etapas de (i) proporcionar un antígeno que comprende un péptido de FIR de SEC ID N.º: . 4;

(ii) expone el sistema inmune de un animal al antígeno tal como para inducir una respuesta inmune;

(iii) recoger anticuerpos a partir del animal e identificar esos anticuerpos que reconocen específicamente la FIR (o segmento funcional de la misma).

De acuerdo con distintos aspectos de la invención actual, los péptidos y/o anticuerpos de la invención actual útiles para tratar o evitar la infección viral de una célula pueden marcar como objetivo los aminoácidos circundantes y dentro del bucle de cisteína de FIR, la parte distal de la hélice N de FIR, cualquiera de las regiones de hidrofobicidad de la FIR, otras áreas de la FIR, o cualquier combinación de las mismas. Estos péptidos (colectivamente compuestos) se pueden usar individualmente; alternativamente se pueden usar en combinaciones de dos o más para evitar o inhibir la infección de la célula por el virus. Los procedimientos de evitar o inhibir infección vírica de la célula interfiriendo con la función de la FIR proporcionada por la invención actual también incluyen el uso de anticuerpos neutralizantes, producidos exógena o endógenamente, contra toda la FIR o contra partes de la FIR. El propósito de tal uso es interferir con la función de la FIR, inhibiendo de este modo la infección vírica de las células y/o la condensación de membranas de virus: célula.

Otras realizaciones de la invención actual estipulan composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden cualesquiera y todos los péptidos de la invención actual. Esto incluye, pero no se limita a, composiciones que contienen cualquier molécula que comprende, consta esencialmente de, o consta de un péptido de FIR de la SEC ID N.º: 4 o un segmento funcional de la FIR. Ello incluye adicionalmente, pero no se limita a composiciones que comprenden cualquier compuesto que específicamente reconoce, se une a, o interfiere con la función de una FIR vírica. Como se usa en el presente documento, la frase "interfiriendo con la función de la FIR" significa que un compuesto interacciona con la FIR o con la proteína celular que sirve como el receptor que reconoce la FIR tal como para evitar o reducir la infección de la célula por el virus. Adicionalmente, se contempla que las composiciones pueden comprender bien una de las moléculas descritas o bien mezclas de dos o más de las moléculas.

Otras realizaciones de la invención actual proporcionan usos de compuestos de la invención en tratar o evitar la infección de una célula por el virus influenza. Distintos aspectos de esta realización de la invención estipulan una cantidad efectiva de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para usar en administración a un paciente sospechoso de estar expuesto al virus influenza (o que tiene potencial para estar

expuesto al virus influenza).

Aún otros aspectos de esta realización de la invención estipulan procedimientos que comprenden una cantidad efectiva de una composición que comprende al menos una molécula de ADN o de ARN recombinante; donde el ARN o el ADN codifica un péptido de FIR de SEC ID N.º: 4 (o segmento funcional del mismo), tal como para evitar o reducir infección por el virus influenza. En un aspecto preferido de esta realización la molécula ARN recombinante o de ADN recombinante y o la composición farmacéutica comprende adicionalmente los elementos necesarios para permitir que la proteína codificada por la molécula de ARN o de ADN se exprese en una célula humana. A modo de ejemplo no exclusivo, en ciertos aspectos de esta realización de la invención la molécula de ARN o de ADN recombinante es parte de un plásmido recombinante o de un virus recombinante.

10 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Identificación de la FIR en el virus Ébola

El procedimiento para identificar la FIR de proteínas de condensación víricas de Clase I puede ilustrarse por dos ejemplos. El primer ejemplo es la identificación de la FIR en la proteína de condensación de clase I mínima glucoproteína 2 (GP2) del virus Ébola, un filovirus. Los límites de la hélice N y de la hélice C de la GP2 del virus Ébola se han determinado por procedimientos cristalográficos de rayos x (Malashkevich y cols., 1999). Los aminoácidos terminales de la hélice N contienen la secuencia ILNRKAIDF (SEC ID N.º: 8) que concuerda con el consenso de un núcleo que comprende tres o cuatro aminoácidos hidrófobos, un aminoácido cargado positivamente, un aminoácido cargado negativamente y un aminoácido aromático. Entre estas dos hélices están dos cisteínas en la secuencia CHILGPDC (SEC ID N.º: 9). Definiendo los extremos de la FIR del virus Ébola está la secuencia FLLQRWGGTCH-ILGPDCCI (SEC ID N.º: 10), que tiene una puntuación de hidrofobicidad de interfase de Wimley-White de 2,59 como se determina por el programa MPEX (Jaysinghe y cols., 2002). Así, la FIR de la GP2 del virus Ébola se extiende desde el aminoácido 579 hasta el aminoácido 610.

Ejemplo 2: Identificación de la FIR en virus del sarampión

El segundo ejemplo es una proteína de condensación de clase I compleja, la proteína F1 del virus del sarampión, un paramixovirus. Las hélices N y C de la F1 del virus del sarampión pueden identificarse examinando la secuencia primaria de los aminoácidos con la propensión a formar hélices. El alineamiento de la secuencia primaria de la F1 del virus del sarampión con la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína F1 de otro paramixovirus, la F1 del virus de la enfermedad de Newcastle, puede ayudar también en la identificación de los límites de la hélice. La estructura de la F1 del virus de la enfermedad de Newcastle se ha determinado por procedimientos cristalográficos de rayos x (Chen y cols., 2001). Puede predecirse así que los límites de las hélices N y C son aminoácidos 131-217 y 455-491 respectivamente. En contraste con la GP2 del virus Ébola y con la mayoría de las otras proteínas de condensación de clase I víricas, la secuencia primaria entre las hélices N y C en los virus del sarampión es más larga de 100 aminoácidos. La región FIR de la F1 del virus del sarampión contiene una inserción que, después de la inspección de los modelos de ordenador, es obvia para aquellos expertos en la técnica y así la estructura de FIR está formada por una disposición secundaria que reúne dos partes de la secuencia primaria. La secuencia insertada forma un bucle externo a la FIR. Los aminoácidos terminales de la hélice N contienen la secuencia LKLLRYYTE (SEC ID N.º: 11) que concuerda con el consenso de un núcleo que comprende tres o cuatro aminoácidos hidrófobos, un aminoácido cargado positivamente, un aminoácido cargado negativamente y un aminoácido aromático. Hay ocho residuos de cisteína en la F1 de virus del sarampión F1 entre las hélices N y C. Sobre la base del alineamiento con F1 del virus de la enfermedad de Newcastle puede determinarse que las dos primeras cisteínas y las dos segundas cisteínas forman bucles unidos por puentes disulfuro: El primer par de cisteínas en la secuencia, CTFMPEGTVC (SEC ID N.º: 12), es parte de la FIR debido a que está unido por una secuencia WYTTVPKYVATQGYLISNF (SEC ID N.º: 13) con una puntuación de hidrofobicidad de interfase de Wimley-White de 3,36, según se determina por el programa MPEX., El segundo par de cisteínas en la secuencia, CLRGSTKSC (SEC ID N.º: 14), también es parte de la FIR debido a que está adyacente a una secuencia TLVSGSFGNRFILSQGNLIANCASILCKCYTTGTII (SEC ID N.º: 15) con una puntuación de hidrofobicidad de interfase de Wimley-White de 2,54, como se determina por el programa MPEX. Así, la FIR de la F1 del virus del sarampión se prolonga desde el aminoácido 205 hasta el aminoácido 407, con los aminoácidos 221 a 314 representando una inserción que no participa en la función de la FIR.

Ejemplo 3: Identificación de péptidos inhibidores de condensación de coronavirus.

50 Antecedentes

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS) es una enfermedad recientemente reconocida que se dispersó desde China del sur a finales de 2002/principios de 2003 a varios países en Asia, Europa y Norteamérica (Guan y cols., 2004). El SARS usualmente empieza con una fiebre superior a 38°C. Los síntomas iniciales pueden incluir también dolor de cabeza, malestar y síntomas respiratorios leves. En el plazo de dos días a una semana, los pacientes del SARS pueden desarrollar una tos seca y tener problemas respiratorios. Los pacientes en las fases más avanzadas de SARS desarrollan bien neumonía o bien síndrome de dificultad respiratoria. En el brote inicial hubo 8098 en todo el mundo, con una mortalidad global del 9,6%. Se ha demostrado que un coronavirus (CoV) previamente no reconocido es la causa de la nueva enfermedad (Poutanen y cols., 2003; Peiris y cols., 2003; Drosten y cols., 2003; Rota et

cols., 2003; Mara y *cols.*, 2003). Las intervenciones de salud pública, tales como vigilancia, restricciones de viajes y cuarentenas, contenían la dispersión original de CoV de SARS en 2003 y parecen detener de nuevo la dispersión de SARS después de la aparición unos pocos nuevos casos en 2004. Se desconoce, sin embargo, si medidas de contención draconianas pueden mantenerse con cada aparición del CoV del SARS en seres humanos. Además, el potencial de este nuevo y a veces letal CoV como una amenaza de bioterrorismo es obvio.

Los coronavirus son virus ARN de cadena positiva grandes típicamente con un intervalo de huéspedes amplio. Como otros virus con envoltura, CoV entra en células objetivo por condensación entre las membranas vírica y celular, un procedimiento mediado por la proteína (S) de espículas víricas (S). Las proteínas S del CoV, caracterizadas hasta la fecha, parecen constar de dos subunidades asociadas no covalentemente, S1 y S2. Usando análisis computacional, Garry y Gallaher (2003) propusieron primero que la parte de la proteína S del CoV de SARS que corresponde a la subunidad S2 se ajusta al modelo prototípico de una proteína de condensación vírica de clase I en base a la presencia de dos regiones de hélice alfa predichas en las regiones N-terminales y C-terminales de S2 (hélice N, hélice C) y una región rica en aminoácidos justo antes del dominio de ancla transmembrana.

Materiales y procedimientos

Las células L2 o las células Vero E6 se mantuvieron como monocapas en el medio Eagle modificado por Dulbecco completo (DMEM) conteniendo HCO₃ al 0,15% suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS), penicilina G (100 U/ml), estreptomycin (100 mg/ml) y L-glutamina 2 mM a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. La cepa A59 del virus de hepatitis murino (MHV) o la cepa Urbani del CoV de SARS se propagaron en células L2. Para ensayos de placa, las células L2 o las células E6 se sembraron a una densidad de 1 x 10⁶ células en cada placa de 6 pocillos. Se preincubaron de cincuenta a 100 unidades formadoras de placa (u.f.p.) de MHV o de CoV de SARS con o sin aproximadamente 100 µg/ml de péptido DMEM libre de suero durante 1 h. Las células se infectaron después con inóculo tratado con péptido o con inóculo de control de vehículo. Después de adsorción de 1 hora, el inóculo se retiró, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato 1X y las células se recubrieron con FBS al 10%/DMEM conteniendo agarosa SEAPLAQUE® al 0,5% (Cambrex Bio Science Rockland, Inc., Rockland, ME). Se fijaron monocapas con formalina al 3,7% y se tiñeron con cristal violeta 1X 2 días tras la infección y los números de placas se determinaron por microscopía lumínica.

Resultados y discusión

Péptidos sintéticos correspondientes a los dominios de FIR de la proteína S del MHV o del CoV de SARS se pusieron a prueba en su capacidad inhibiendo la infección por estos coronavirus. La capacidad inhibiendo la formación de placas en monocapas celulares es la prueba más restrictiva *in vitro* de un fármaco inhibidor de infección potencial. Dos péptidos (GNHILSLVQNAPYGLYFIHFSW, SEC ID N.º: 22 y GYFVQDDGEWKFTGSSYYY, SEC ID N.º: 23) de la FIR de MVH pueden inhibir formación de placas por MHV, aunque el primer péptido de FIR de MHV es más eficiente (véase Fig. 8A). Dos péptidos de la FIR de CoV, de SARS (GYHLMS-FPQAAPHGVFLHVTY, SEC ID N.º: 24 y GVFVFNGTSWFITQRNFFS, SEC ID N.º: 25) inhibieron formación de placa por este coronavirus (véase Fig. 8B). Hubo también una reducción significativa (~ 50%) en el diámetro promedio de las placas residuales. Estos resultados sugieren que este péptido inhibe tanto la entrada como la dispersión de MHV. Se obtuvieron resultados similares con estos péptidos inhibitorios en experimentos independientes, con inhibición de placa al 50% observada a concentraciones de < 5 µM. Estos resultados es improbable que se expliquen por efectos citotóxicos no específicos de los péptidos. Excepto por las placas, las células, en las monocapas estuvieron intactas y fueron viables. El número bajo de placas que crecían fueron similares en tamaño a las placas control. Los péptidos desde otras regiones también inhibieron infección por estos virus, pero en menor medida que los péptidos de la FIR más activos (Fig. 8). Por ejemplo, péptidos de la región peptídica de condensación y la hélice carboxiloterminales (hélice C) de la S de MHV y de la S de CoV de SARS presentaron alguna inhibición (péptido de condensación de S de MHV = MFPPWSAAAGVPFSLSVQY, SEC ID N.º: 26; hélice C de S de MHV = QDAIKKLNESYINLKEVGTYEMYVKW, SEC ID N.º: 27; péptido de condensación de S de CoV de SARS = MYKTPTLKY-FGGFNFSQIL, SEC ID N.º: 28; hélice C de S de CoV de SARS = AACEVAKNLNLSLIDLQELGKYEYIKW, SEC ID N.º: 29). Se comunicaron recientemente actividades inhibitorias en el intervalo de µM con péptidos de hélice C de coronavirus por Bosch y *cols.*, (2003) y otros (Bosch y *cols.*, 2004; Lui y *cols.*, 2004; Yuan y *cols.*, 2004; Zhu y *cols.*, 2004). Sin embargo, no se han comunicado péptidos inhibidores de coronavirus en FIR. No obstante, en vista de la invención actual, las referencias citadas colectivamente, proporcionan apoyo para las tremendas ventajas de las invenciones actualmente descritas y reivindicadas. Es decir, estas referencias son consistentes con la aserción de los autores de la presente invención de que los procedimientos de la presente invención se pueden usar ventajosamente identificando péptidos sintéticos que inhiben la condensación/infectividad por miembros de la familia Coronaviridae.

Ejemplo 4: Identificación de péptidos inhibidores de condensación de arenavirus.

Antecedentes

La fiebre de Lassa es una enfermedad hemorrágica a menudo fatal llamada por la ciudad en el valle Yedseram River de Nigeria en la que tuvieron lugar los primeros casos descritos en 1969 (Buckley y Casals, 1970). Partes de Guinea, Sierra Leona, Nigeria y Liberia son endémicas para el agente etiológico, el virus Lassa (LasV). El impacto en salud pública del LasV en zonas endémicas es inmenso. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)

- han estimado que hay 100.000-300.000 casos de Lassa por año en África occidental y 5.000 muertes. En algunas partes de Sierra Leona, el 10-15% de todos los pacientes en hospitales tienen fiebre de Lassa. Las mortalidades de la enfermedad para la fiebre de Lassa son típicamente 15% al 20%, aunque en epidemias la mortalidad global puede ser tan alta como el 45%. La tasa de mortalidad para las mujeres en el último mes de embarazo es siempre alta, ~ 90% y la infección con LasV causa altas tasas de muerte fetal en todas las fases de gestación. Las tasas de mortalidad para Lassa parecen ser mayores en no africanos, lo que es de preocupación debido a que Lassa es la fiebre hemorrágica más comúnmente exportada. Debido a la tasa de mortalidad de casos alta y a la capacidad de dispersarse fácilmente por contacto humano-humano, el LasV se clasifica como un agente de Nivel de Bioseguridad 4 y como un agente de categoría A de Biodefensa del NIAID.
- LasV es un miembro de la familia *Arenaviridae*. El genoma de los arenavirus está constituido por dos segmentos de ARN de cadena simple, de ambos sentidos. Cuando se contemplan por microscopía electrónica de transmisión, los viriones esféricos provistos de envoltura (diámetro: 110-130 nm) muestran partículas granulosas que son ribosomas adquiridos a partir de las células del huésped (Murphy y Whitfield, 1975). De ahí el uso para el nombre de la familia del latín "arena" que significa "arenoso". Además de LasV, otros arenavirus que causan enfermedades en seres humanos incluyen virus Junin (fiebre hemorrágica argentina), virus Machupo (fiebre hemorrágica boliviana), virus Guanarito (fiebre hemorrágica de Venezuela) y virus Sabia (fiebre hemorrágica brasileña). Los arenavirus son zoonóticos; cada virus está asociado con una especie específica de roedores (Bowen, Peters y Nichol, 1997). El reservorio de LasV es la "rata provista de mamas múltiples" del género *Mastomys* (Monath y cols., 1974). La amplia distribución de *Mastomys* en África hace impracticable y ecológicamente indeseable la erradicación de este reservorio roedor.
- Los signos y síntomas de la fiebre de Lassa, que tiene lugar 1-3 semanas después de la exposición al virus, son altamente variables, pero pueden incluir fiebre, dolor retrosternal, de espalda o abdominal, dolor de garganta, tos, vómitos, diarrea, inyección conjuntival e hinchazón facial. Los V infectan las células endoteliales, dando como resultado permeabilidad de capilares incrementada, volumen circulante efectivo disminuido, choque y fallo de sistema multiorgánico. La hemorragia franca, usualmente mucosal (encías, etc.), tiene lugar en menos de un tercio de los casos, pero confiere un mal pronóstico. También se han descrito problemas neurológicos, incluyendo pérdida de audición, temblores y encefalitis. Los pacientes que sobreviven comienzan a bajar la fiebre 2-3 semanas después de la aparición de la enfermedad. La complicación más frecuente de la fiebre Lassa es la sordera. Tiene lugar sordera temporal o permanente unilateral o bilateral en ~ 30% de pacientes de fiebre de Lassa durante la convalecencia y no está asociada con la gravedad de la enfermedad aguda. El fármaco antiviral ribavirina es efectivo en el tratamiento de fiebre de Lassa, pero sólo si se administra pronto (hasta seis días) en el curso de la enfermedad (Johnson y cols., 1987; McCormick y cols., 1986). Se desconoce si la ribavirina es efectiva contra otros arenavirus, tales como virus Junin, virus Machupo, virus Guanarito o virus Sabia. No está actualmente disponible ninguna vacuna de LasV.

Materiales y procedimientos

- Las células Vero se mantuvieron como monocapas en Medio Eagle Basal (BME) que contiene HEPES 10 mM y FBS al 5%. El virus Lassa (cepa Josiah) se propagó sobre células Vero. Para ensayos de placas, las células Vero se sembraron a una densidad de 1×10^6 células en cada pocillo de placa de 6 pocillos. Cincuenta a 100 u.f.p. de LasV se preincubaron con o sin péptido en BME libre de suero durante 1 h. Las células se infectaron después con inóculo tratado con péptidos o con inóculo control de vehículo. Después de adsorción de 1 h, el inóculo se retiró, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato 1X y las células se recubrieron con 2 ml de agarosa al 0,5% en BME conteniendo HEPES 10 mM y FBS al 5% y se incubaron durante 4 días. Se aplicó un segundo revestimiento conteniendo rojo neutro al 5% y las placas se contaron 24 horas después.

Resultados y discusión

- Se pusieron a prueba péptidos sintéticos correspondientes a los dominios de la FIR de la glucoproteína 2 (GP2) de LasV en su capacidad inhibiendo infección por este arenavirus. Un péptido (NYSKYWYLNHTTGR, SEC ID N.º: 30) análogo a la secuencia NYSRYWYLNHTSTGK desde SEC ID N.º: 1 (LASSA FIR) puede inhibir formación de placa por LasV (Fig. 9). Un péptido análogo a otra región GP2, el péptido de condensación, (GTFTWTLSDSEGKDTGGY, SEC ID N.º: 31) inhibió también infección por LasV, pero en un grado menor (Fig. 9). No se han comunicado péptidos inhibidores de arenavirus. Colectivamente, estos resultados sugieren que nuestras aproximaciones pueden identificar péptidos sintéticos que inhiben condensación/infectividad por miembros de los Arenavirus. Estos resultados, en combinación con los resultados de los autores de la presente invención con péptidos inhibidores de la FIR de coronavirus, establecen prueba del principio de que los péptidos de las regiones FIR pueden funcionar como inhibidores víricos.

REFERENCIAS

- Bolognesi y cols. Patente de los EE.UU. N.º 5,464, 933
- Bosch, y cols., (2004). Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU. 101: 8455-8460.
- Bosch, y cols., (2003) J Virol 77: 8801-8811.
- Bowen, y cols., (1997). Mol Phylogenet Evol 8 (3), 301-16.

- Buckley, S. M., y Casals, J. (1970). *Am J Trop Med Hyg* 19 (4), 680-91.
- Carr, C. M., y Kim, P. S. (1993). *Cell* 73 (4), 823-32.
- Chan y cols., (1997). *Cell* 89 (2), 263-73.
- Chen y cols., (2001). *Structure* 9 (3), 255-266,
- 5 Clark-Lewis y cols. (1986) *Science*. 231: 134-9.
- Drosten, y cols. (2003). *New England J Med* 348, 1967-76.
- Gallaher y cols. (1992). *Adv. Membrane Fluidity* 6, 113-142.
- Gallaher, W. R. (1987). *Cell* 50 (3), 327-8.
- Gallaher, W. R. (1996). *Cell* 85, 1-2.
- 10 Gallaher, y cols. (1989). *AIDS Res Human Retroviruses* 5 (4), 431-40.
- Gallaher, y cols. (2001). *BMC Microbiol* 1 (1), 1.
- Gallaher, W. R. y Garry, R. F. (2003). < www.virology.net/Articles/sars/s2model.html > 1 de mayo de 2003.
- Gelder, y cols. (1995). *J. Virol* 69, 7497-7506
- González-Scarano y cols. (1987). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 3 (3), 245-52.
- 15 Guan y cols. (2004). *Lancet* 363, 99-104.
- Guan y cols., (2003). *Science* 302, 276-278.
- Henderson, Coy y Garry, Patente de los EE.UU. 5,567,805.
- Jaysinghe y cols. (2000). *Membrane Protein Explorer*. www.blanco.biomol.cui.edu.mplex.
- Johnson y cols., (1987). *J Infect Dis* 155 (3), 456-64.
- 20 Kilby, y cols., (1998). *Nat Med* 4 (11), 1302-7.
- Kowalski, y cols., (1991). *J. Virol*. 65, 281-291.
- Ksiazek, y cols. (2003). *N Engl J Med* 348, 1953-66.
- Lambert, y cols. (1996). *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 93 (5), 2186-91.
- Liu y cols., (2004). *Lancet* 363: 938-947.
- 25 Malashkevich, y cols., (1999). *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 96 (6), 2662-7.
- Marra, y cols., (2003). *Science* 300,1399-1404.
- McCormick, y col. (1986), *N Engl J Med* 314 (1), 20-6.
- Monath y cols., (1974). *Science* 185 (147), 263-5.
- Murphy, F. A., y Whitfield, S. G. (1975). *Bull World Health Organ* 52 (4-6), 409-19.
- 30 Owens y cols., (1990). *AIDS Res Hum Retroviruses* 6 (11), 1289-96.
- Peiris, y cols., (2003). *Lancet* 361,1319-25.
- Pozniak, A. (2001). *J HIV Ther* 6 (4), 91-4.
- Poutanen y cols., (2003). *New England J Med* 348, 1995-2005.
- Qureshi, y cols., (1990). *AIDS* 4, 553-558.
- 35 Richardson, y cols., (1980). *Virology* 105 (1), 205-22.
- Rota, y cols., (2003). *Science*, 300, 1394-1399.

Silburn, y cols., (1998). AIDS Res Hum Retroviruses 14 (5), 385-92.

Sodroski, y cols., (1999). Cell 99 (3), 243-6.

Suárez, y col. (2000). J Virol 74 (17), 8038-47.

Watanabe, y cols., (2000). J Virol 74 (21), 10194-201.

5 Weissenhom, W. (1998). Mol Cell 2(5), 605-16.

Weissenhorn, y cols., (1997). Nature 387 (6631), 426-30.

Wild y cols., (1993). AIDS Research & Human Retroviruses 9 (11), 1051-3.

Wild, y cols., (1992). Proc Natl Acad Sci EE.UU. 89 (21), 10537-41.

Wilson y cols., (1981). Nature 289 (5796), 366-73.

10 Young y col., (1999). J Virol 73 (7), 5945-56.

Yuan y cols., (2004). Biochem. Biophys. Res. Commun. 319: 746-752.

Zhu y cols., (2004). Biochem. Biophys. Res. Commun. 319: 283-288.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Garry, Jr., Robert F.

15 Wilson, Russell B.

<120> PROCEDIMIENTO DE EVITAR CONDENSACIÓN VIRUS: CÉLULA INHIBIENDO LA FUNCIÓN DE LA REGIÓN DE INICIACIÓN DE CONDENSACIÓN EN VIRUS ARN QUE TIENEN PROTEÍNAS DE ENVOLTURA FUSOGÉNICAS DE MEMBRANA DE CLASE I

<130> 12920.0013.00PC00

20 <150> EE.UU.60/517,181

<151> 4-11-2003

<160> 31

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

25 <211> 39

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

30 <400> 1

Leu Ile Met Lys Asn His Leu Arg Asp Ile Met Gly Ile Pro Tyr Cys
1 5 10 15

Asn Tyr Ser Arg Tyr Trp Tyr Leu Asn His Thr Ser Thr Gly Lys Thr
20 25 30

Leu Pro Arg Cys Trp Leu Ile
35

<210> 2

ES 2 372 633 T3

<211> 100

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido sintético

<400> 2

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr
1 5 10 15

Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys
20 25 30

Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ala Ala Pro His Gly
35 40 45

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

Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Glu Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg
65 70 75 80

Glu Gly Val Phe Val Phe Asn Gly Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg
85 90 95

Asn Phe Phe Ser
100

<210> 3

<211> 32

10 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 3

Leu Arg Thr Phe Ser Ile Leu Asn Arg Lys Ala Ile Asp Phe Leu Leu
1 5 10 15

Gln Arg Trp Gly Gly Thr Cys His Ile Leu Gly Pro Asp Cys Cys Ile
20 25 30

15

<210> 4

<211> 43

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

20 <220>

ES 2 372 633 T3

<223> Péptido sintético

<400> 4

```
Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp
1          5          10          15
Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile
          20          25          30
Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
          35          40
```

<210> 5

5 <211> 17

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

10 <400> 5

```
Leu Gly Leu Lys Leu Leu Arg Tyr Tyr Thr Glu Ile Leu Ser Leu Phe
1          5          10          15
Gly
```

<210> 6

<211> 94

<212> PROTEÍNA

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 6

ES 2 372 633 T3

Trp Tyr Thr Thr Val Pro Lys Tyr Val Ala Thr Gln Gly Tyr Leu Ile
 1 5 10 15
 Ser Asn Phe Asp Glu Ser Ser Cys Thr Phe Met Pro Glu Gly Thr Val
 20 25 30
 Cys Ser Gln Asn Ala Leu Tyr Pro Met Ser Pro Leu Leu Gln Glu Cys
 35 40 45
 Leu Arg Gly Ser Thr Lys Ser Cys Ala Arg Thr Leu Val Ser Gly Ser
 50 55 60
 Phe Gly Asn Arg Phe Ile Leu Ser Gln Gly Asn Leu Ile Ala Asn Cys
 65 70 75 80
 Ala Ser Ile Leu Cys Lys Cys Tyr Thr Thr Gly Thr Ile Ile
 85 90

<210> 7

<211> 57

<212> PROTEÍNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 7

Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln
 1 5 10 15
 Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Ala
 20 25 30
 Val Pro Trp Asn Ala Ser Trp Ser Asn Lys Ser Leu Glu Gln Ile Trp
 35 40 45
 Asn His Thr Thr Trp Met Glu Trp Asp
 50 55

10 <210> 8

<211> 9

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido sintético

<400> 8

Ile Leu Asn Arg Lys Ala Ile Asp Phe
 1 5

<210> 9

<211> 8

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido sintético

<400> 9

Cys His Ile Leu Gly Pro Asp Cys
1 5

<210> 10

<211> 19

10 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 10

Phe Leu Leu Gln Arg Trp Gly Gly Thr Cys His Ile Leu Gly Pro Asp
1 5 10 15

Cys Cys Ile

15

<210> 11

<211> 9

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 11

Leu Lys Leu Leu Arg Tyr Tyr Thr Glu
1 5

<210> 12

25 <211> 10

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

30 <400> 12

ES 2 372 633 T3

Cys Thr Phe Met Pro Glu Gly Thr Val Cys
 1 5 10

<210> 13

<211> 19

<212> PROTEÍNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 13

Trp Tyr Thr Thr Val Pro Lys Tyr Val Ala Thr Gln Gly Tyr Leu Ile
 1 5 10 15

Ser Asn Phe

10 <210> 14

<211> 9

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido sintético

<400> 14

Cys Leu Arg Gly Ser Thr Lys Ser Cys
 1 5

<210> 15

<211> 36

20 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 15

Thr Leu Val Ser Gly Ser Phe Gly Asn Arg Phe Ile Leu Ser Gln Gly
 1 5 10 15

Asn Leu Ile Ala Asn Cys Ala Ser Ile Leu Cys Lys Cys Tyr Thr Thr
 20 25 30

Gly Thr Ile Ile
 35

25

<210> 16

ES 2 372 633 T3

<211> 234

<213> VIRUS LASSA

<400> 16

Leu Leu Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Asn Glu
 1 5 10 15
 Thr Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Arg Trp Met Leu Ile Glu Ala Glu
 20 25 30
 Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val Ala Lys Cys Asn Glu Lys His
 35 40 45
 Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg Leu Phe Asp Phe Asn Lys Gln
 50 55 60
 Ala Ile Arg Arg Leu Lys Thr Glu Ala Gln Met Ser Ile Gln Leu Ile
 65 70 75 80
 Asn Lys Ala Val Asn Ala Leu Ile Asn Asp Gln Leu Ile Met Lys Asn
 85 90 95
 His Leu Arg Asp Ile Met Gly Ile Pro Tyr Cys Asn Tyr Ser Arg Tyr
 100 105 110
 Trp Tyr Leu Asn His Thr Ser Thr Gly Lys Thr Ser Leu Pro Arg Cys

115

120

125

Trp Leu Ile Ser Asn Gly Ser Tyr Leu Asn Glu Thr Lys Phe Ser Asp
 130 135 140
 Asp Ile Glu Gln Gln Ala Asp Asn Met Ile Thr Glu Met Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Glu Tyr Ile Asp Arg Gln Gly Lys Thr Pro Leu Gly Leu Val Asp Leu
 165 170 175
 Phe Val Phe Ser Thr Ser Phe Tyr Leu Ile Ser Ile Phe Leu His Leu
 180 185 190
 Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile Val Gly Lys Pro Cys Pro Lys
 195 200 205
 Pro His Arg Leu Asn His Met Gly Ile Cys Ser Cys Gly Leu Tyr Lys
 210 215 220
 Gln Pro Gly Val Pro Val Arg Trp Lys Arg
 225 230

5 <210> 17

<211> 388

<212> PROTEÍNA

<213> VIRUS de SARS

ES 2 372 633 T3

<400> 17

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

ES 2 372 633 T3

Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ser Gln Glu Arg Asn Phe Thr Thr
 180 185 190
 Ala Pro Ala Ile Cys His Glu Gly Lys Ala Tyr Phe Pro Arg Glu Gly
 195 200 205
 Val Phe Val Phe Asn Gly Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg Asn Phe
 210 215 220
 Phe Ser Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn
 225 230 235 240
 Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Ile Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu
 245 250 255
 Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys
 260 265 270
 Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 275 280 285
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
 290 295 300
 Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 305 310 315 320
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu Gly Phe Ile
 325 330 335
 Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Leu Leu Cys Cys Met
 340 345 350
 Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Ala Cys Ser Cys Gly Ser Cys
 355 360 365
 Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys
 370 375 380
 Leu His Tyr Thr
 385

<210> 18

<211> 175

<212> PROTEÍNA

5 <213> VIRUS ÉBOLA

<400> 18

ES 2 372 633 T3

Glu Ala Ile Val Asn Ala Gln Pro Lys Cys Asn Pro Asn Leu His Tyr
 1 5 10 15
 Trp Thr Thr Gln Asp Glu Gly Ala Ala Ile Gly Leu Ala Trp Ile Pro
 20 25 30
 Tyr Phe Gly Pro Ala Ala Glu Gly Ile Tyr Thr Glu Gly Leu Met His
 35 40 45
 Asn Gln Asp Gly Leu Ile Cys Gly Leu Arg Gln Leu Ala Asn Glu Thr
 50 55 60
 Thr Gln Ala Leu Gln Leu Phe Leu Arg Ala Thr Thr Glu Leu Arg Thr
 65 70 75 80

 Phe Ser Ile Leu Asn Arg Lys Ala Ile Asp Phe Leu Leu Gln Arg Trp
 85 90 95
 Gly Gly Thr Cys His Ile Leu Gly Pro Asp Cys Cys Ile Glu Pro His
 100 105 110
 Asp Trp Thr Lys Asn Ile Thr Asp Lys Ile Asp Gln Ile Ile His Asp
 115 120 125
 Phe Val Asp Lys Thr Leu Pro Asp Gln Gly Asp Asn Asp Asn Trp Trp
 130 135 140
 Thr Gly Trp Arg Gln Trp Ile Pro Ala Gly Ile Gly Val Thr Gly Val
 145 150 155 160
 Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu Phe Cys Ile Cys Lys Phe Val Phe
 165 170 175

<210> 19

<211> 191

5 <212> PROTEÍNA

<213> VIRUS INFLUENZA

<400> 19

ES 2 372 633 T3

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
 1 5 10 15
 Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr
 20 25 30
 Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
 35 40 45
 Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His
 50 55 60
 Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
 65 70 75 80
 Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
 85 90 95
 Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp
 100 105 110
 Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu
 115 120 125
 Asn Ala Glu Glu Met Gly Asn Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys
 130 135 140
 Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp
 145 150 155 160
 Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val
 165 170 175
 Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp Trp Arg Cys Asn Ile Cys Ile
 180 185 190

<210> 20

<211> 438

<212> PROTEÍNA

5 <213> VIRUS del SARAMPIÓN

<400> 20

ES 2 372 633 T3

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

ES 2 372 633 T3

```

-----
Ala Asp His Cys Pro Val Val Glu Val Asn Gly Val Thr Ile Gln Val
305                               310                       315                       320

Gly Ser Arg Arg Tyr Pro Asp Ala Val Tyr Leu His Arg Ile Asp Leu
                               325                               330                       335

Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly
                               340                               345                       350

Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Asp Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser
                               355                               360                       365

Asp Gln Ile Leu Arg Ser Met Lys Gly Leu Ser Ser Thr Ser Ile Val
                               370                               375                       380

Tyr Ile Leu Ile Ala Val Cys Leu Gly Gly Leu Ile Gly Ile Pro Ala
385                               390                       395                       400

Leu Ile Cys Cys Cys Arg Gly Arg Cys Asn Lys Lys Gly Glu Gln Val
                               405                               410                       415

Gly Met Ser Arg Pro Gly Leu Lys Pro Asp Leu Thr Gly Thr Ser Lys
                               420                               425                       430

Ser Tyr Val Arg Ser Leu
                               435

```

<210> 21

<211> 199

<212> PROTEÍNA

5 <213> VIH

<400> 21

ES 2 372 633 T3

Ala Val Gly Ile Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly
 1 5 10 15

Ser Thr Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln
 20 25 30

Leu Leu Ser Gly Ile Val Gln Gln Gln Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile
 35 40 45

Glu Ala Gln Gln His Leu Leu Gln Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln
 50 55 60

Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln
 65 70 75 80

Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Ala
 85 90 95

Val Pro Trp Asn Ala Ser Trp Ser Asn Lys Ser Leu Glu Gln Ile Trp
 100 105 110

Asn His Thr Thr Trp Met Glu Trp Asp Arg Glu Ile Asn Asn Tyr Thr
 115 120 125

Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys
 130 135 140

Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn
 145 150 155 160

Trp Phe Asn Ile Thr Asn Trp Leu Trp Tyr Ile Lys Leu Phe Ile Met
 165 170 175

Ile Val Gly Gly Leu Val Gly Leu Arg Ile Val Phe Ala Val Leu Ser
 180 185 190

Ile Val Asn Arg Val Arg Gln
 195

<210> 22

<211> 22

5 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 22

ES 2 372 633 T3

Gly Asn His Ile Leu Ser Leu Val Gln Asn Ala Pro Tyr Gly Leu Tyr
1 5 10 15

Phe Ile His Phe Ser Trp
20

<210> 23

<211> 19

<212> PROTEÍNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 23

Gly Tyr Phe Val Gln Asp Asp Gly Glu Trp Lys Phe Thr Gly Ser Ser
1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr

10 <210> 24

<211> 22

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Péptido sintético

<400> 24

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

Phe Leu His Val Thr Tyr
20

<210> 25

<211> 19

20 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 25

Gly Val Phe Val Phe Asn Gly Thr Ser Trp Phe Ile Thr Gln Arg Asn
1 5 10 15

Phe Phe Ser

25

<210> 26

<211> 19

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 26

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

<210> 27

10 <211> 26

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15 <400> 27

Gln Asp Ala Ile Lys Lys Leu Asn Glu Ser Tyr Ile Asn Leu Lys Glu
 1 5 10 15
 Val Gly Thr Tyr Glu Met Tyr Val Lys Trp
 20 25

<210> 28

<211> 19

<212> PROTEÍNA

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 28

Met Tyr Lys Thr Pro Thr Leu Lys Tyr Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
 1 5 10 15
 Gln Ile Leu

25 <210> 29

<211> 28

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 29

```

Ala Ala Cys Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 1          5          10          15
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp
 20          25
    
```

5 <210> 30

<211> 15

<212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido sintético

<400> 30

```

Asn Tyr Ser Lys Tyr Trp Tyr Leu Asn His Thr Thr Thr Gly Arg
 1          5          10          15
    
```

<210> 31

<211> 19

15 <212> PROTEÍNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 31

```

Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Lys Asp Thr Pro
 1          5          10          15
    
```

Gly Gly Tyr

20

REIVINDICACIONES

1. Un péptido aislado para usar en tratar gripe, constituido el péptido por una secuencia de SEC ID N.º: 4 o un segmento de 8 a 40 aminoácidos contiguos del mismo, en el que dicho péptido inhibe la infección vírica por el virus influenza.
- 5 2. Uso de un péptido según se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar gripe en un paciente.
3. Uso de una composición que comprende una molécula de ADN recombinante que permite a un paciente producir o estimula a un paciente para producir el péptido según se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar gripe en el paciente.
- 10 4. Una composición que comprende una molécula de ADN recombinante que permite o estimula a un paciente para producir el péptido según se define en la reivindicación 1 para tratar gripe en el paciente.
5. Un agente de inhibición de condensación vírica que comprende un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos constituida por 8 a 50 residuos de aminoácidos para usar en tratar gripe, en el que el péptido comprende un péptido constituido por 8 a 40 residuos de aminoácidos contiguos de SEC ID N.º: 4.
- 15 6. Uso de un agente que inhibe la condensación vírica de la reivindicación 5 para la preparación de un medicamento para tratar gripe en paciente.

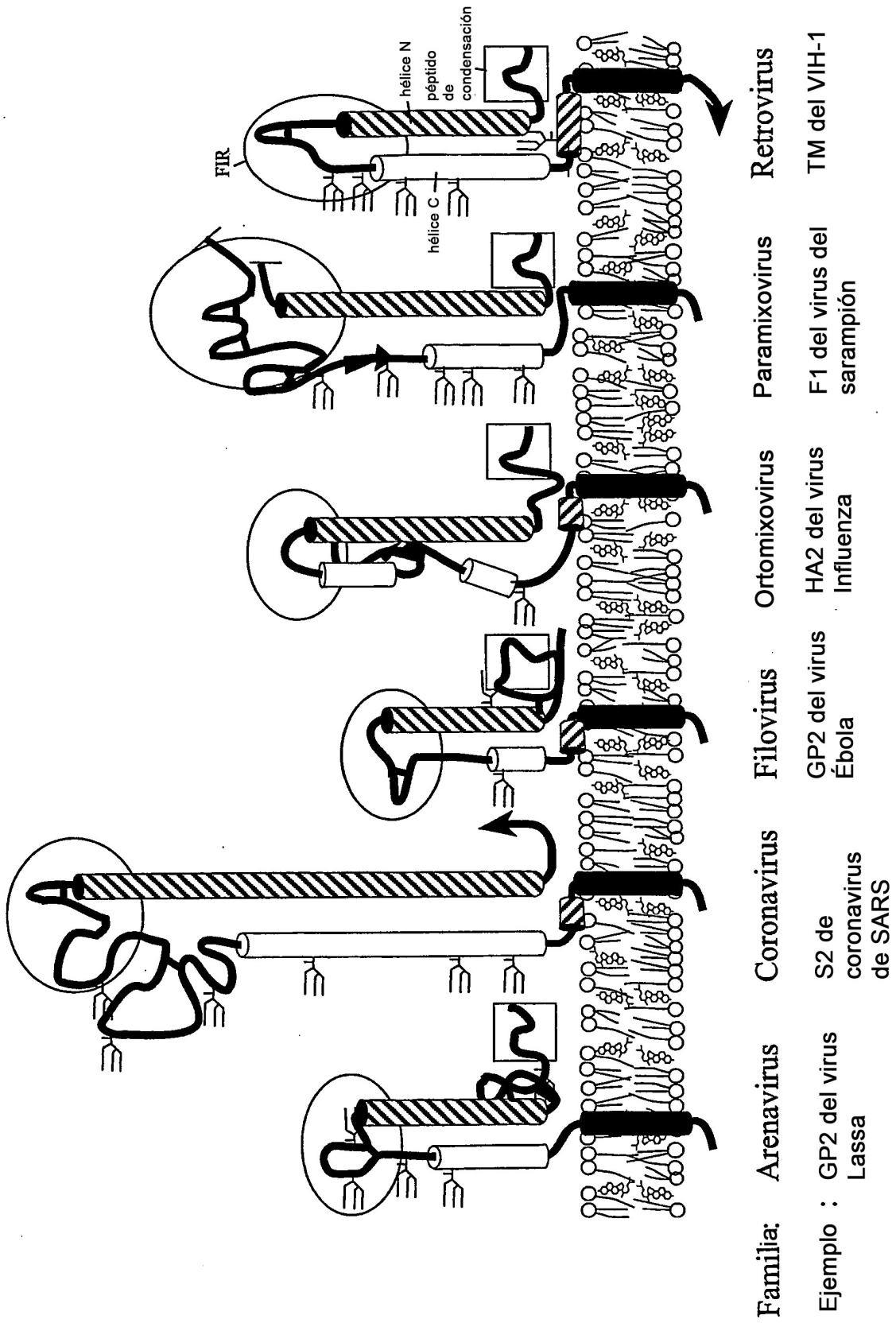
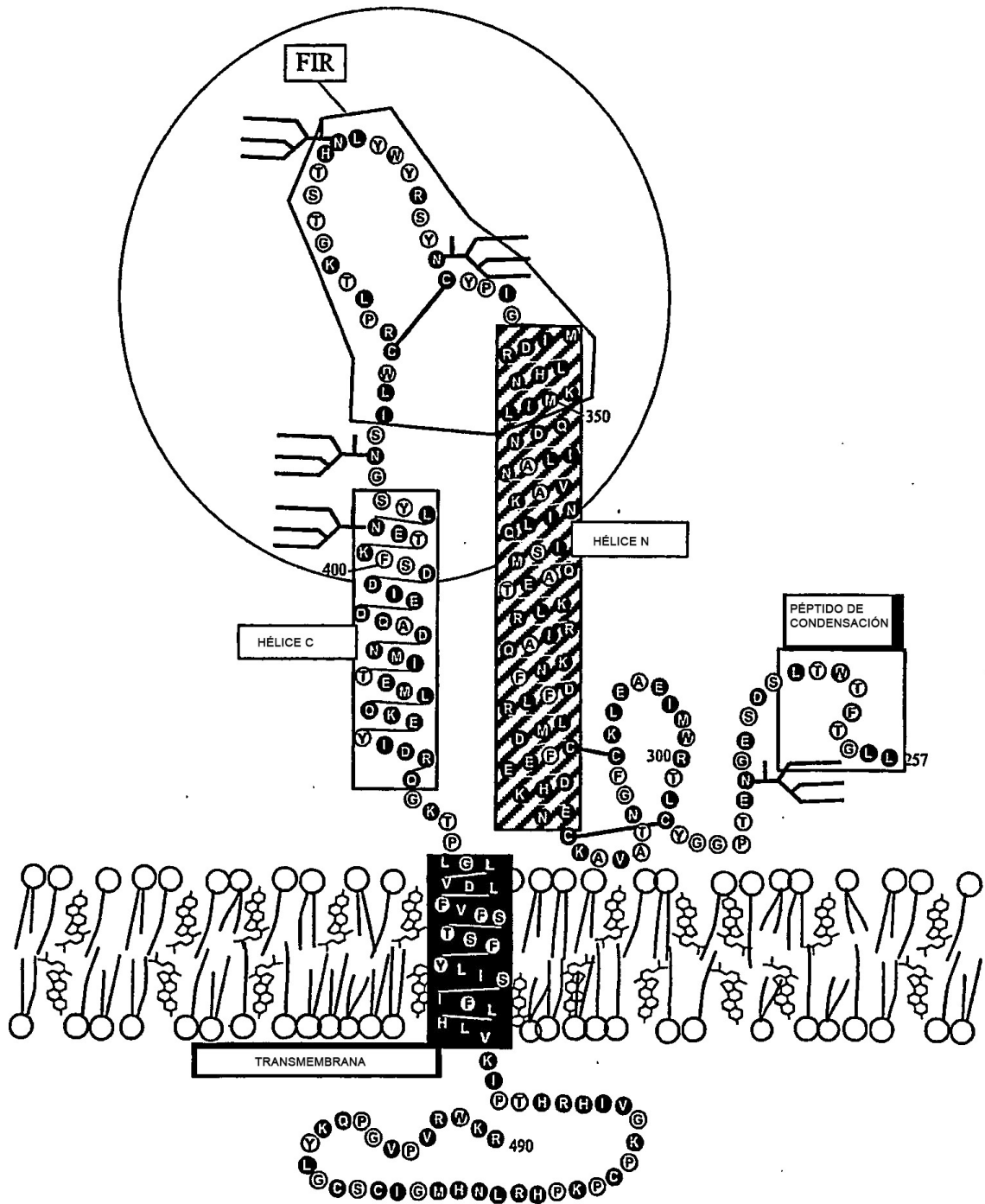
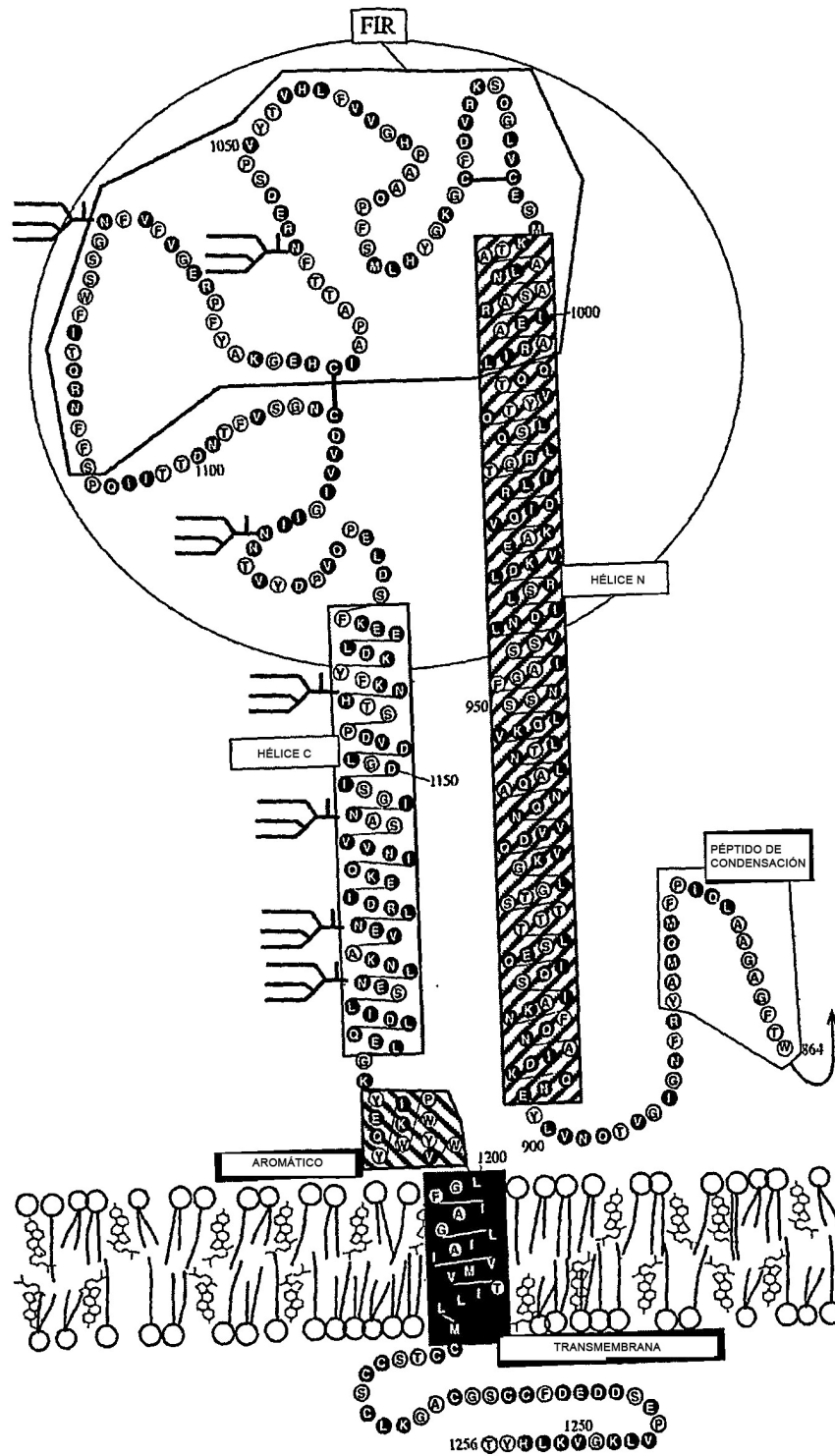


Figura 1



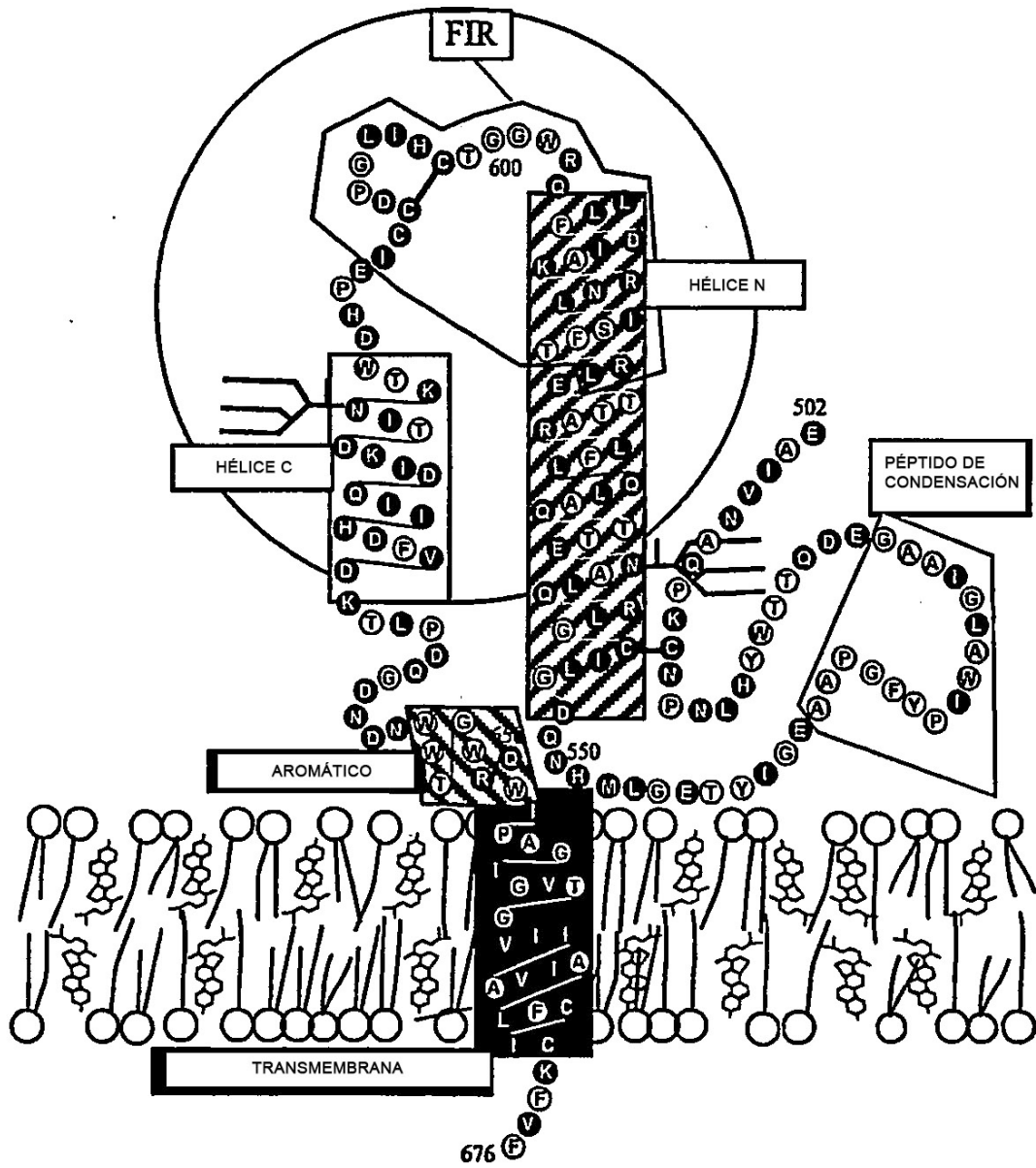
GP2 de virus LASSA

Figura 2



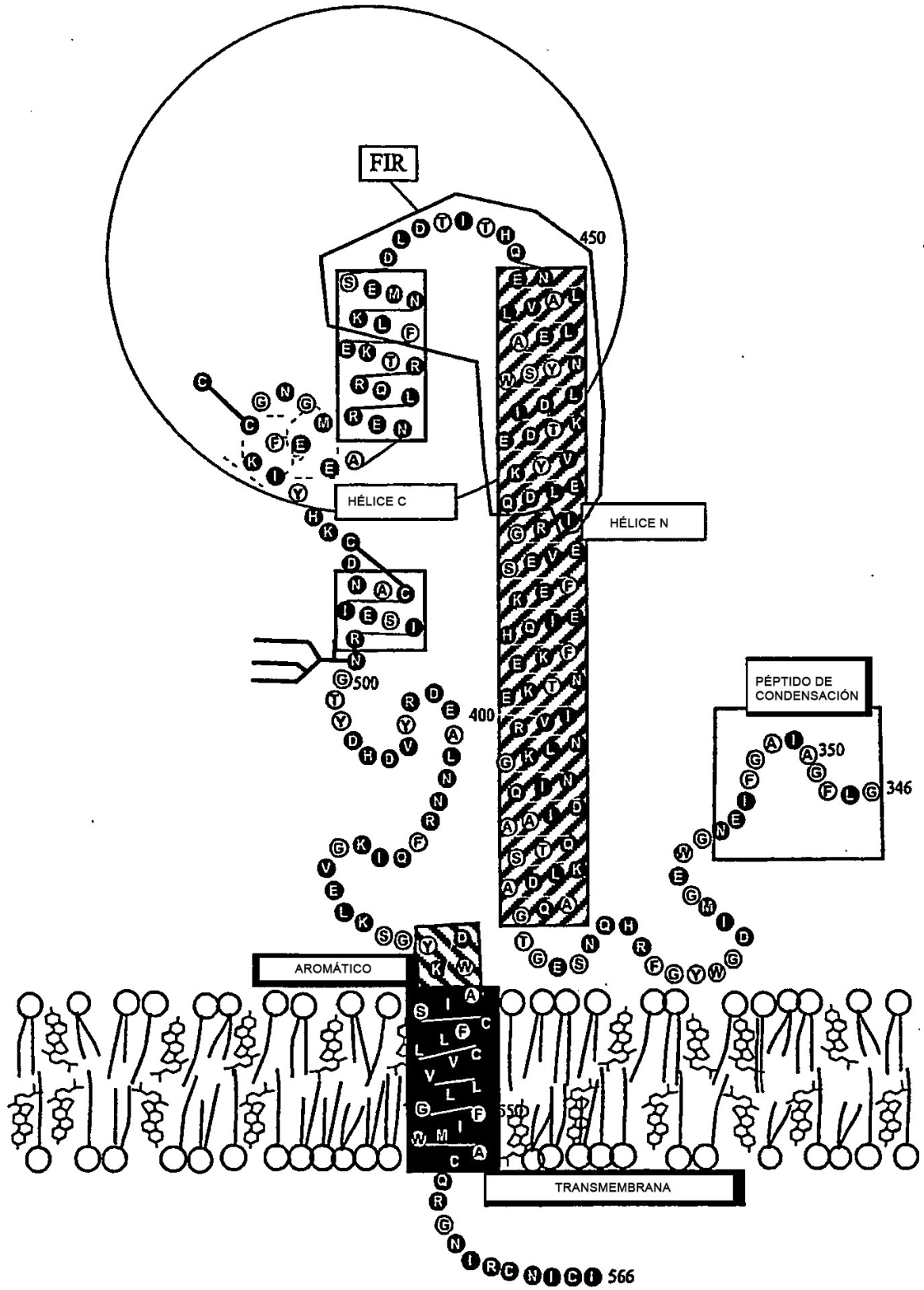
S de CoV de SARS

Figura 3



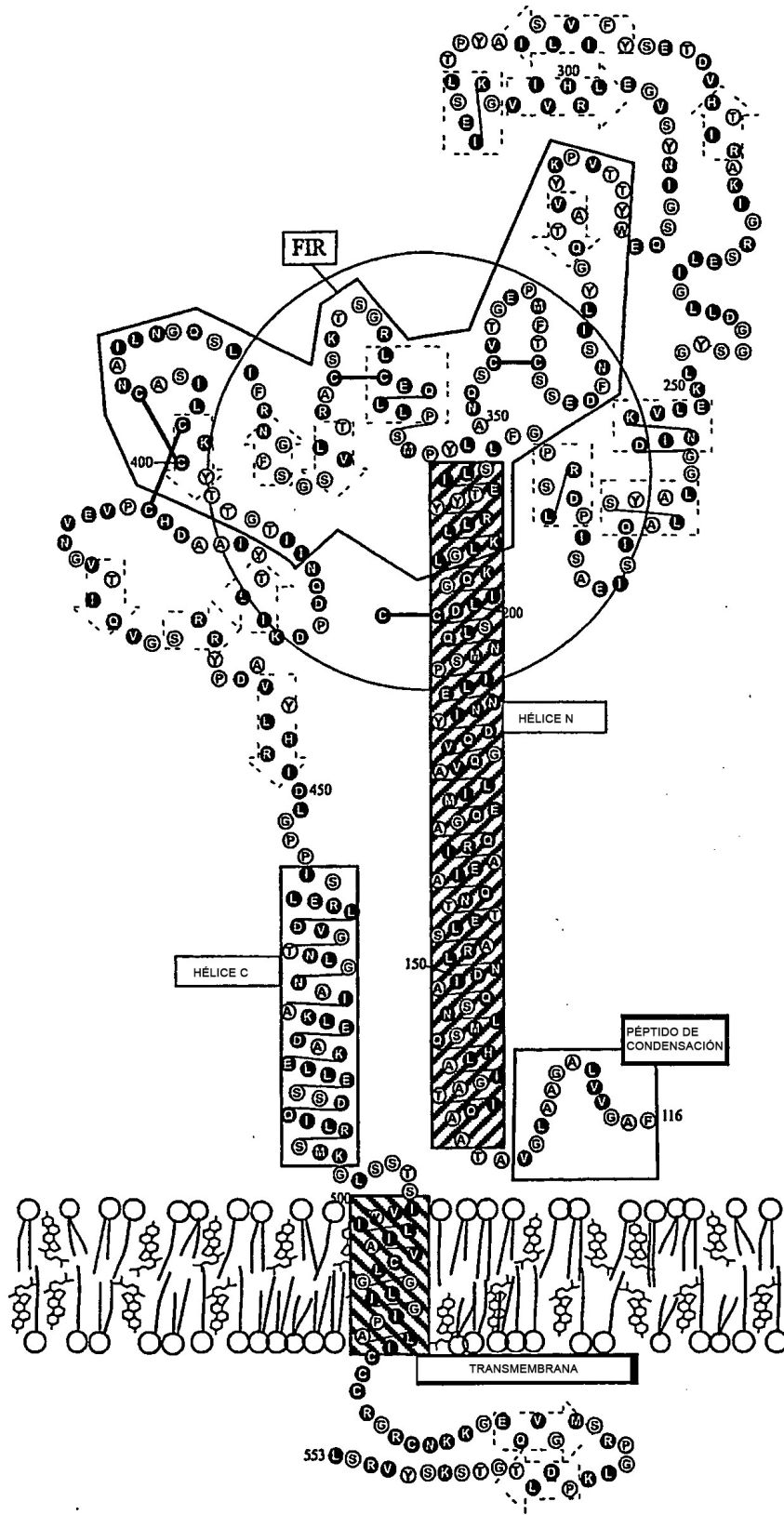
GP2 de virus Ébola

Figura 4



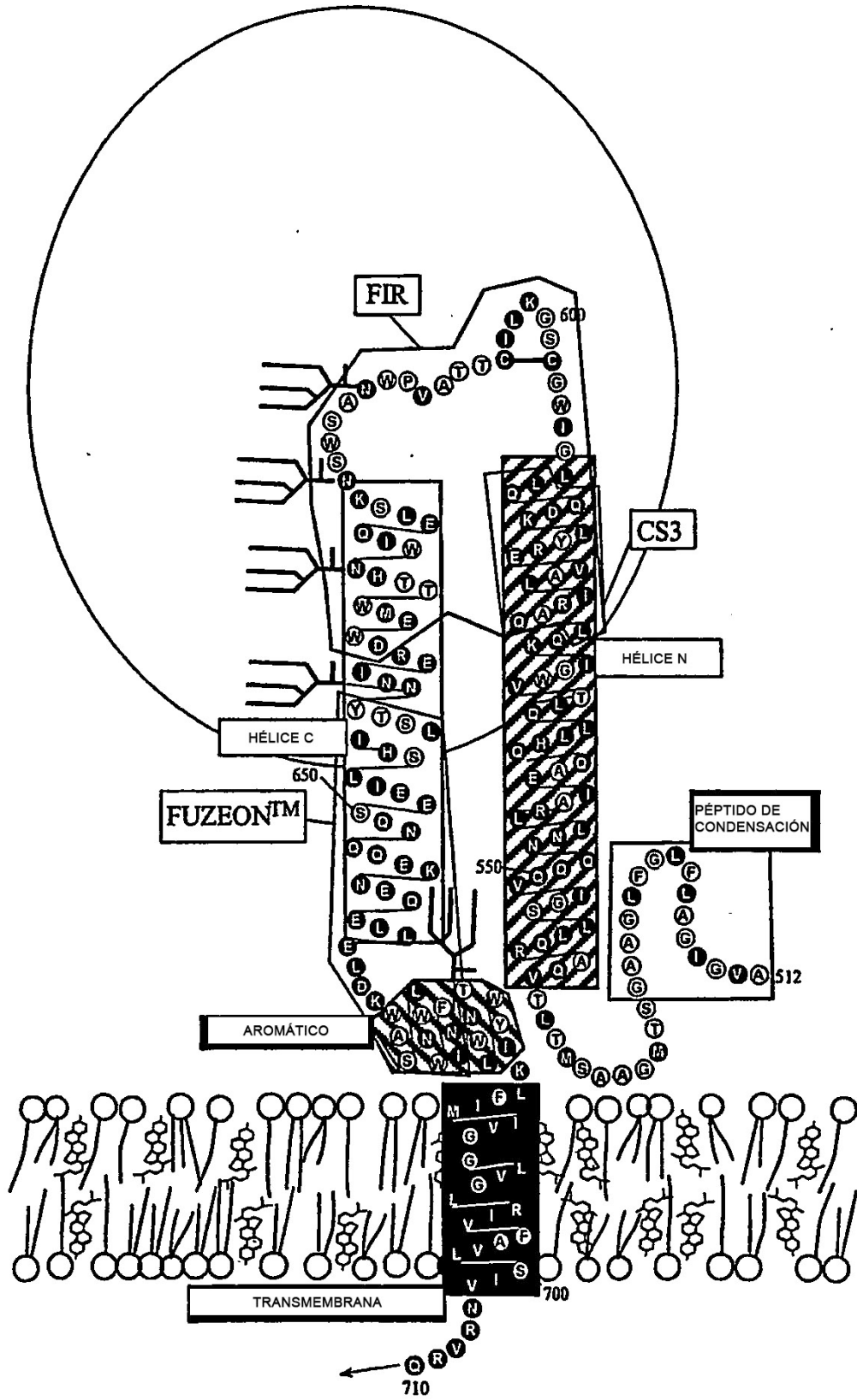
HA2 de virus INFLUENZA

Figura 5



F1 de virus del sarampión

Figura 6



TM de VIH-1

Figura 7

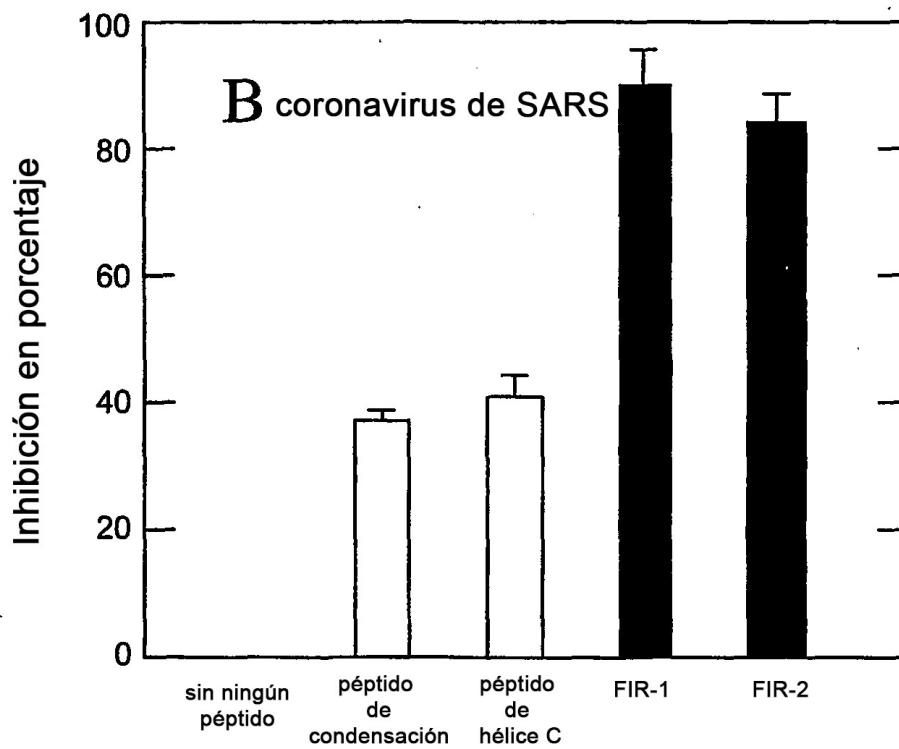
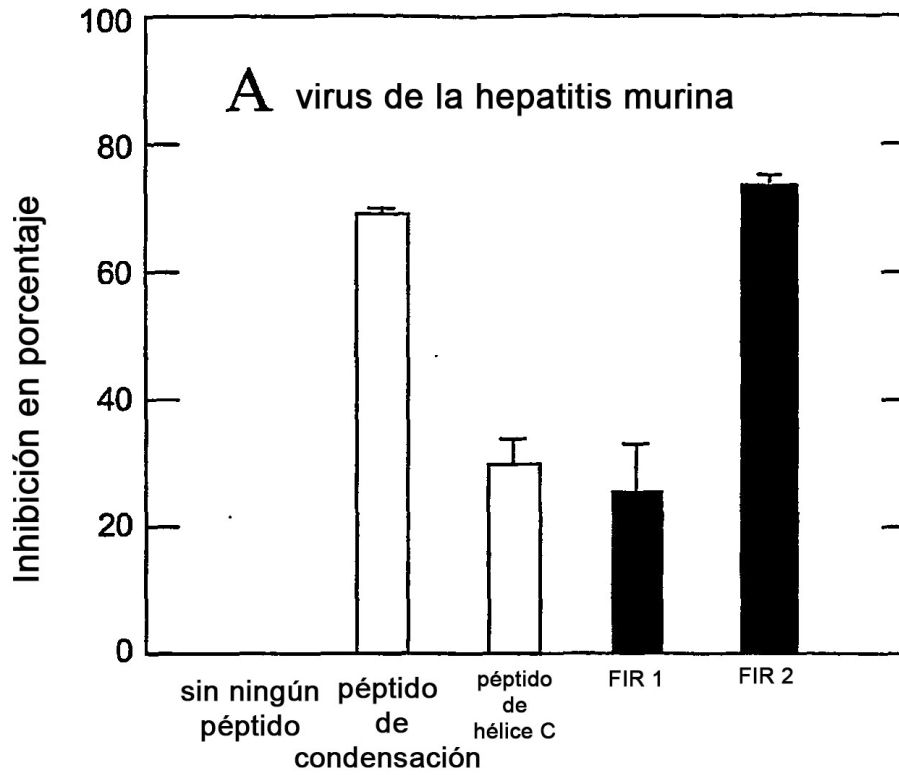


Figura 8

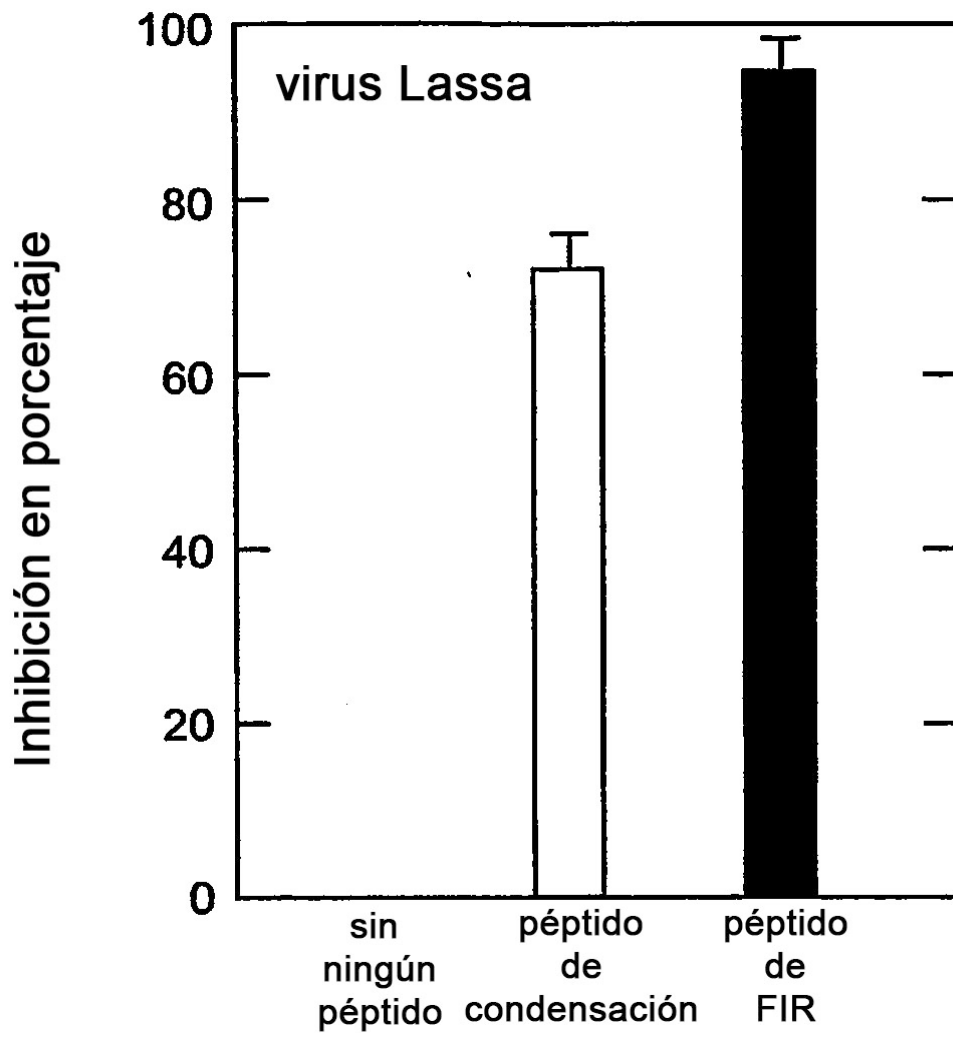


Figura 9