

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA REDUCIR LA INMUNOGENICIDAD DE LOS RECEPTORES NOTCH QUIMÉRICOS

REFERENCIAS CRUZADAS A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Serie No. 62/603,993, presentada el 19 de junio de 2017, y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Serie No. 62/556,765, presentada el 11 de septiembre de 2017, ambas incorporadas como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a la biología molecular, y particularmente a métodos y composiciones para reducir la inmunogenicidad de ciertos receptores útiles para controlar la expresión génica selectiva en células del linaje monocito/macrófago, y sus aplicaciones.

ANTECEDENTES

Un problema importante que limita el desarrollo de la terapia génica en humanos es la regulación de la expresión génica terapéutica, de modo que la expresión génica o el vehículo usado para realizar la expresión no de lugar a una inmunogenicidad potenciada que da como resultado el rechazo por el huésped. Una forma de realizar la expresión génica se describe en la Patente de Estados Unidos No.: 9,670,281, y Roybal et al., *Cell*, 11 de febrero de 2016. Se describe la activación de la expresión génica usando receptores Notch quiméricos.

Los receptores Notch son proteínas transmembrana de paso único que median la señalización de contacto célula-célula y desempeñan un papel central en el desarrollo y otros aspectos de la comunicación célula a célula entre dos células en contacto, en las que una célula en contacto tiene el receptor Notch y el otro la célula es una célula que exhibe un ligando en su superficie que se une al receptor Notch correspondiente. La interacción del Notch nativo y Delta, su ligando nativo, conduce a la proteólisis en dos pasos del receptor Notch que finalmente causa la liberación de la porción intracelular del receptor desde la membrana hacia el citoplasma, donde se mueve hacia el núcleo. Allí, el dominio liberado altera el comportamiento celular al funcionar como un regulador transcripcional. Los receptores Notch están implicados y son necesarios para una variedad de funciones celulares durante el

desarrollo y son críticos para la función de numerosos tipos de células en todas las especies.

- En la patente de EE.UU. N°: 9,670,281 se describen receptores Notch quiméricos que muestran que la célula que expresa Notch puede tener uno o más restos de unión diferentes en la superficie celular, por ejemplo, scFV, nanoanticuerpos, receptores de células T de cadena única, por nombrar algunos, que reconocen un ligando asociado con una célula que en última instancia causa la liberación de la porción de regulación transcripcional intracelular del receptor desde la membrana al citoplasma dando como resultado la regulación transcripcional. Las células modificadas que llevan receptores Notch quiméricos que encuentran su antígeno diana específico luego se escindirán de forma tal que su fragmento citosólico esté libre para translocarse en el núcleo celular con el fin de regular la transcripción de cualquier marco abierto de lectura (ORF, por sus siglas en inglés) bajo el control de un promotor sintético. El ORF expresado podría ser una citoquina para inducir localmente y reclutar actividad inmune a la ubicación de la detección del antígeno diana. Además, el ORF expresado podría ser un receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T, por sus siglas en inglés) que se dirige a un antígeno diana distinto y separado para matar células diana, solo después de que se haya detectado el antígeno diana para hacer primer contacto detectado por el receptor Notch quimérico. Esto permite el reconocimiento de patrones de antígenos combinatorios altamente específicos para permitir una mayor discriminación entre las células enfermas o cancerosas y las células sanas. Esto podría permitir en gran medida la aplicación de células CAR-T diseñadas para dirigirse con seguridad a un rango más amplio de tumores con menos efectos secundarios en el tejido sano.
- Hasta la fecha, la maquinaria de transcripción utilizada en los constructos Notch quiméricos ha sido GAL4-VP16. Dado que el fragmento de unión al ADN, GAL4, es de origen de levadura, y VP16, una porción altamente ácida de la proteína del virus herpes simplex, GAL4-VP16 es altamente inmunogénico y, por lo tanto, limita el uso de receptores Notch quiméricos para tratar enfermedades humanas.
- Otro obstáculo importante en la eficacia de muchos enfoques basados en inmunoterapia para tumores sólidos, incluyendo la terapia celular, es la administración de fármacos o la activación de células inmunes en el tumor sólido. Las células del linaje de monocito/macrófago constituyen un componente principal de las células inmunitarias que se infiltran en los tumores sólidos (Long et al., *Oncoimmunology* 2: e26860, 2013 doi: 10.4161/onci26860). Debido a que estos

tipos de células se reclutan activamente y se retienen en el tumor sólido, podrían ser un tipo de célula importante para la administración de la terapia génica.

La ingeniería genética de macrófagos con vectores clínicamente aprobados, como el lentivirus basado en VIH-1, ha sido difícil debido a la inhibición de la infección por VIH-1 en los macrófagos. Hrecka et al. ("Vpx relieves the inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein," *Nature* 474(7353):658-661, 2011) demostró que la adición de las proteínas Vpx accesorias asociadas con virón encontradas en VIH-2 y virus de inmunodeficiencia simiesca alivia la inhibición de la infección por VIH-1 de los macrófagos a través de la degradación de un factor de restricción de macrófagos SAMHD1. Posteriormente, se ha demostrado que los macrófagos derivados de monocitos pueden transducirse de manera eficiente con lentivirus Vpx+ que codifican las citoquinas de producción de macrófagos destinados a modular el microambiente tumoral (Moyes et al., *Human Gene Therapy* 28(2): 200-215, 2017).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para reducir la inmunogenicidad de los receptores Notch quiméricos. Los receptores Notch descritos en este documento pueden modificarse genéticamente en células del linaje monocito/macrófago.

Otra realización de la invención se refiere a métodos y composiciones para reducir la inmunogenicidad de los receptores Notch quiméricos mediante la humanización de factores de transcripción útiles para controlar la expresión génica administrada a los tejidos por receptores quiméricos Notch.

En otra realización adicional de la invención son métodos y composiciones para reducir la inmunogenicidad de receptores Notch quiméricos mediante la humanización de factores de transcripción usados para expresar genes en células que contienen los receptores Notch quiméricos en los que dichos factores de transcripción comprenden un factor de transcripción de la familia de factores de transcripción Factor Nuclear de Hepatocitos.

La invención también se refiere al uso de los dominios de unión al ADN (DBD, por sus siglas en inglés) de los factores de transcripción HNF1, tales como HNF1 alfa y vHNF1 beta, para generar factores de transcripción quiméricos con inmunogenicidad reducida, útiles para el suministro de transgenes con receptores

Notch quiméricos a tejidos que preferiblemente no expresan HNF1 o vHNF1 endógenos. Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 200301096678.

Una realización adicional de la invención es un dominio de unión a ADN de HNF1 humano que se usa junto con un activador de transcripción humano (TAD, por sus siglas en inglés) o dominio represor, y opcionalmente un dominio regulador humano.

Una realización adicional de la invención es un dominio de unión a ADN de HNF1 humano que se usa junto con un dominio activador de transcripción humano (TAD) derivado de la proteína WWTR1 (TAZ, por sus siglas en inglés).

10 Una realización adicional de la invención es un dominio de unión a ADN de HNF1 humano que se usa junto con un dominio activador de transcripción humano (TAD) derivado de la proteína CREB3 (LZIP, por sus siglas en inglés).

Una realización adicional de la invención es un dominio de unión a ADN de HNF1 humano que se usa junto con un dominio activador de transcripción humano (TAD) derivado del factor del sistema NF- κ B, p65 (RelA, por sus siglas en inglés).

La presente invención también se refiere a moléculas de ácido nucleico y proteínas útiles para regular la expresión de genes en células eucariotas y organismos que usan receptores Notch quiméricos que tienen baja inmunogenicidad.

La presente invención proporciona además polipéptidos del receptor Notch quiméricos de baja inmunogenicidad, ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican los polipéptidos de los receptores Notch quiméricos, y células hospedadoras genéticamente modificadas con los ácidos nucleicos en los que la baja inmunogenicidad se realiza usando factor de transcripción que comprende un dominio de unión a ADN HNF1 humano junto con un dominio activador de transcripción humano (TAD) derivado del factor del sistema NF- κ B, p65 (RelA).

En una realización específica de la invención, el receptor Notch quimérico humanizado comprende las siguientes secuencias, 5' a 3':

- El péptido señal CD8a humano 1-22 (NP_001139345 aminoácidos 1-22, (MALPVTALLLPLALLLHAARPS) (SEQ ID NO: 1))-dirige la expresión de la proteína a la superficie celular.

- Myc-tag (EQKLISEEDL) (SEQ ID No: 2)-etiqueta peptídica para etiquetado de anticuerpo del receptor sintético expresado en superficie. Un anticuerpo Myc: Cell Signaling Technology, Myc-Tag (9B11) mAb de ratón (Alexa Fluor® 647 Conjugado; Catálogo No. 2233).
- Anticuerpo Anti-Células B humanas (CD19), clon FMC63.
- Núcleo Notch3 humano (gi|134244285|NP_000426.2 aminoácidos 1374-1738) que comprende los tres dominios NLR, el dominio de transmembrana y un fragmento citosólico corto que incluye la Señal de Localización Nuclear nativa (NLS, por sus siglas en inglés) de Notch3 humano.
- Conector flexible GS (GSAAAGGSGGSGGS) (SEQ ID NO: 3).
- HNF1alfa humano (gi|807201167|NP_001293108.1 aminoácidos 1-283) que comprende la dimerización y el Dominio de Unión a ADN (DBD) de la isoforma 1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito de homo sapiens
- Conextor flexible GS (GGGSGGGS) (SEQ ID NO: 4).
- Rel-A humano (p65) (gi|223468676|NP_068810.3 aminoácidos 1-551) que comprende el dominio de transactivación de la isoforma 1 del factor de transcripción p65 [Homo sapiens].

También se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, que incluye cáncer, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que incluye administrar al sujeto una célula de mamífero que comprende un receptor Notch quimérico humanizado. En algunas realizaciones, la célula de mamífero puede ser una célula de monocitos/macrófagos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor por referencia a una o más de estas figuras en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en este documento.

FIG. 1. Esquema del receptor Notch sintético y los dominios constituyentes que lo componen.

FIG. 2. Datos experimentales que muestran el rendimiento relativo de los cuatro homólogos de Notch humanos en la liberación de GAL4-vp64 tras la estimulación por un antígeno de unión etiquetado con myc externo a microesferas que contienen myc. hsNotch2 y hsNotch3 son los únicos homólogos que muestran una actividad fuerte.

FIG. 3A. Datos experimentales que muestran el comportamiento funcional de los dominios humanos de unión al ADN fusionados con el dominio de transactivación p65 que regula positivamente la expresión de GFP.

FIG. 3B. Datos experimentales que muestran el comportamiento funcional de dos dominios Notch humanos sintéticos de unión a ADN funcionales con dominios de transactivación p65 que regulan positivamente la expresión de GFP.

Fig. 4. Datos experimentales que muestran la expresión de receptores Notch quiméricos en células de macrófago humanas derivadas de monocitos. Datos experimentales que muestran el porcentaje de transducción de proteína Notch 1 de ratón/factores de transcripción Gal4 y VP64 (arriba) y proteína Notch 3 humana/factores de transcripción HNF1a y p65 (abajo) en relación con macrófagos derivados de monocitos no transducidos (derecha).

FIG. 5A. Datos experimentales que muestran el comportamiento funcional de los dominios humanos Notch 3 y de unión a ADN humano fusionados al dominio de transactivación de p65 que regula positivamente la expresión de GFP en macrófagos humanos derivados de monocitos.

FIG. 5B. Datos experimentales que muestran el comportamiento funcional de los dominios Notch 1 de ratón y de unión a Gal4 no humanos fusionados con la transactivación de VP64 que regula positivamente la expresión de GFP en células mieloides humanas.

Incorporación por referencia: Todas las publicaciones mencionadas en este documento, incluidas patentes, publicaciones de solicitudes de patentes y documentos científicos, se incorporan por referencia en su totalidad.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

El "Polipéptido del Notch quimérico" también denominado "Polipéptido del receptor Notch quimérico" o "Notch quimérico" o "synNotch" se describe en la Patente de Estados Unidos No. 9,670,281, y comprende, desde el extremo N al extremo C y
10 en el enlace covalente: a) un dominio extracelular que comprende un primer miembro de un par de unión específico; b) en el que el polipéptido del receptor Notch tiene una longitud de 50 aminoácidos a 1000 aminoácidos, y comprende uno o más sitios de escisión proteolítica inducible por ligando, y c) un dominio intracelular, donde el primer miembro del par de unión específico es heterólogo al
15 polipéptido del receptor Notch, y en el que la unión del primer miembro del par de unión específica a un segundo miembro del par de unión específica induce la escisión del polipéptido del receptor Notch en el uno o más sitios de escisión proteolítica inducible por ligando, liberando de ese modo el dominio intracelular. En algunos casos, el polipéptido del receptor Notch tiene una longitud de 300
20 aminoácidos a 400 aminoácidos.

Además, el "polipéptido del receptor Notch quimérico" comprende un conector interpuesto entre el dominio extracelular y el polipéptido del receptor Notch. En algunos casos, el dominio intracelular es un activador transcripcional. En algunos casos, el dominio intracelular es un represor transcripcional. En algunos casos, el
25 primer miembro del par de unión específica comprende un andamio de reconocimiento basado en anticuerpos. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico comprende un anticuerpo. En algunos casos, cuando el primer miembro del par de unión específico es un anticuerpo, el anticuerpo se une específicamente a un antígeno específico de tumor, un antígeno asociado a
30 enfermedad o un componente de matriz extracelular. En algunos casos, cuando el primer miembro del par de unión específico es un anticuerpo, el anticuerpo se une específicamente a un antígeno de superficie celular, un antígeno soluble, o un antígeno inmovilizado en un sustrato insoluble. En algunos casos, cuando el primer miembro del par de unión específico es un anticuerpo, el anticuerpo es un Fv de

cadena única. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico es un nanocuerpo, un anticuerpo de dominio único, un diacuerpo, un triacuerpo o un minicuerpo. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico es un andamio de reconocimiento no basado en anticuerpos. En algunos casos, cuando el primer miembro del par de unión específico es un andamio de reconocimiento no basado en anticuerpos, el andamio de reconocimiento no basado en anticuerpos es un avímero, un DARPin, una adnectina, un avímero, un aficuerpo, un anticalin, o un afiliado. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico es un antígeno. En algunos casos, cuando el primer miembro del par de unión específico es un antígeno, el antígeno es un antígeno endógeno. En algunos casos, cuando el primer miembro del par de unión específico es un antígeno, el antígeno es un antígeno exógeno. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico es un ligando para un receptor. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico es un receptor. En algunos casos, el primer miembro del par de unión específico es una molécula de adhesión celular (por ejemplo, toda o una porción de una región extracelular de una molécula de adhesión celular).

El término "dominio de transmembrana" significa un dominio de un polipéptido que incluye al menos una secuencia de aminoácidos contigua que atraviesa una bicapa lipídica cuando está presente en el polipéptido endógeno correspondiente cuando se expresa en una célula de mamífero. Por ejemplo, un dominio de transmembrana puede incluir una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez secuencias de aminoácidos contiguas que atraviesan, cada una, una bicapa lipídica cuando están presentes en el polipéptido endógeno correspondiente cuando se expresa en una célula de mamífero. Como se conoce en la técnica, un dominio de transmembrana puede incluir, por ejemplo, al menos una secuencia de aminoácidos contigua (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) (que atraviesa una bicapa lipídica cuando está presente en el polipéptido endógeno correspondiente cuando se expresa en una célula de mamífero) que tiene una estructura secundaria α -helicoidal en la bicapa lipídica. En algunas realizaciones, un dominio de transmembrana puede incluir dos o más secuencias de aminoácidos contiguas (que atraviesan una bicapa lipídica cuando están presentes en el polipéptido endógeno correspondiente cuando se expresan en una célula de mamífero) que forman una estructura secundaria de barril β en la bicapa lipídica. Ejemplos no limitantes de dominios de transmembrana se describen en este documento. Se conocen ejemplos adicionales de dominios de transmembrana en la técnica.

La frase "lado extracelular de la membrana plasmática" cuando se usa para describir la ubicación de un polipéptido significa que el polipéptido incluye al menos un dominio de transmembrana que atraviesa la membrana plasmática y al menos un dominio (por ejemplo, al menos un dominio de unión a antígeno) que está
5 ubicado en el espacio extracelular.

"GFP" o proteína verde fluorescente (GFP, por sus siglas inglés), es un reportero de expresión génica comúnmente utilizado. Arun et al., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 51 (1):1-23, 2005.

Por "sitio de unión de HNF1" se entiende cualquier sitio de unión específico para
10 cualquiera de las formas conocidas de HNF. HNF1 (también llamado LF-B1 o HNF1alfa) es una proteína de unión a ADN con longitud de proteína de 628 aa que se ha implicado como un determinante principal de la transcripción específica de hepatocitos de varios genes (Frain, *Cell* 59, 145-157, 1990).

En algunas realizaciones, el dominio de unión a ADN de origen humano es un
15 dominio de unión a ADN de un factor de transcripción HNF1 (por ejemplo, cualquiera de los factores de transcripción HNF1 descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) y el dominio de transactivación es una proteína RelA humana o porción de la misma.

En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de HNF1alfa es NCBI Nos.
20 NP_001293108.1, NP_000536.5 o XP_005253988.1. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del regulador transcripcional del receptor Notch quimérico humanizado comprende la isoforma 1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito (NP_001293108.1), la isoforma 1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito (NP_000536.5) o la isoforma X1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito
25 (XP_005253988.1), o una parte de las mismas. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del regulador transcripcional del receptor Notch humanizado comprende la totalidad o una parte de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 7.

Como se usa en el presente documento, una "porción" de un polipéptido o proteína
30 se refiere al menos a 10 aminoácidos de la secuencia de referencia, por ejemplo, 10 a 200, 25 a 300, 50 a 400, 100 a 500, 200 a 600, 300 a 700, 400 a 800, 500 a 900 o 600 a 1000 o más aminoácidos de la secuencia de referencia. En algunas realizaciones, la porción de un polipéptido o proteína es funcional. En algunas realizaciones, el regulador transcripcional es o comprende la dimerización y el

dominio de unión a ADN (DBD) de la isoforma 1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito (NP_001293108.1), la isoforma 1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito (NP_000536.5) o la isoforma X1 del factor nuclear 1-alfa de hepatocito (XP_005253988.1). En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del regulador transcripcional del receptor Notch humanizado es aminoácidos o comprende la dimerización y el dominio de unión a ADN (DBD) de la SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 7. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del regulador transcripcional del receptor Notch humanizado es o comprende los aminoácidos 1-283 de la SEQ ID NO: 5.

10 Isoforma 1 humana del factor nuclear 1-alfa de hepatocito NP_001293108.1 (SEQ ID NO: 5)

MVSKLSQLQTELLAALLESGLSKEALIQALGEPGPYLLAGEGPLDKGESCGGGRGELAELP
 NGLGETRGSEDETDGDDGEDFTPPILKELENLSPEEAAHQKAVVETLLQEDPWRVAKMVKSY
 LQQHNIPQREVVDTTGLNQSHLSQHLNKGTPMKTQKRAALYTWYVRKQREVAQQFTHAGQG
 15 GLIEEPTGDELPTKKGRRNRFKWGPASQQILFQAYERQKNPSKEERETLVEECNRAECIQR
 GVSPSQAQGLGSNLVTEVRVYNWFANRRKEEAFRHKLAMDTYSGPPPGPGPGPALPAHSSP
 GLPPPALSPSKVHGVRYGQPATSETAEVPSSSGGPLVTVSTPLHQVSPTGLEPSHSLSTE
 AKLVSAAGGPLPPVSTLTALHSLEQTSPGLNQPPQNLMASLPGVMTIGPGEPASLGPTFT
 NTGASTLVIGLASTQAQSVPVINSMGSSLTTLQPVQFSQPLHPSYQQPLMPPVQSHVTQSP
 20 FMATMAQLQSPHALYSHKPEVAQYTHTGLLPQTMLITDTTNLSALASLTPTKQEAALLPQV
 FTSDTEASSEGLHTPASQATTLVPSQDPAGIQHLQPAHRLSASPTVSSSSLVLYQSSDS
 SNGQSHLLPSNHSVIETFISTQMASSSQ

Isoforma 2 humana del factor nuclear 1-alfa de hepatocito NP_000536.5 (SEQ ID NO: 6)

25 MVSKLSQLQTELLAALLESGLSKEALIQALGEPGPYLLAGEGPLDKGESCGGGRGELAELP
 NGLGETRGSEDETDGDDGEDFTPPILKELENLSPEEAAHQKAVVETLLQEDPWRVAKMVKSY
 LQQHNIPQREVVDTTGLNQSHLSQHLNKGTPMKTQKRAALYTWYVRKQREVAQQFTHAGQG
 GLIEEPTGDELPTKKGRRNRFKWGPASQQILFQAYERQKNPSKEERETLVEECNRAECIQR
 GVSPSQAQGLGSNLVTEVRVYNWFANRRKEEAFRHKLAMDTYSGPPPGPGPGPALPAHSSP
 30 GLPPPALSPSKVHGVRYGQPATSETAEVPSSSGGPLVTVSTPLHQVSPTGLEPSHSLSTE
 AKLVSAAGGPLPPVSTLTALHSLEQTSPGLNQPPQNLMASLPGVMTIGPGEPASLGPTFT
 NTGASTLVIGLASTQAQSVPVINSMGSSLTTLQPVQFSQPLHPSYQQPLMPPVQSHVTQSP
 FMATMAQLQSPHALYSHKPEVAQYTHTGLLPQTMLITDTTNLSALASLTPTKQVFTSDTEA
 SSGGLHTPASQATTLVPSQDPAGIQHLQPAHRLSASPTVSSSSLVLYQSSDSSNGQSHL
 35 LPSNHSVIETFISTQMASSSQ

Isoforma X1 humana del factor nuclear 1-alfa de hepatocito (pronosticada)
XP_005253988.1 (SEQ ID NO: 7)

MVSKLSQLQTELLAALLESGLSKEALIQALGEPGPYLLAGEGPLDKGESCGGGRGELAELP
 NGLGETRGSEDETDDDDGEDFTPPILKELENLSPEEAAHQKAVVETLLQEDPWRVAKMVKSY
 5 LQQHNIPQREVVDTTGLNQSHLSQHNLKGTMPKTQKRAALYTWYVRKQREVAQQFTHAGQG
 GLIEEPTGDELPTKKGRNRFRKWGPASQQILFQAYERQKNPSKEERETLVEECNRAECIQR
 GVSPSQAQGLGSNLVTEVRVYNWFANRRKEEAFRHKLAMDTYSGPPPGPGPGPALPAHSSP
 GLPPPALSPSKVHGVRYGQPATSETAEVPSSSGGPLVTVSTPLHQVSPTGLEPSHSLSTE
 AKLVSAAGGPLPPVSTLTALHSLEQTSPGLNQPPQNLMASLPGVMTIGPGEPASLGPTFT
 10 NTGASTLVIGLASTQAQSVPVINSMGSSLTTLQPVQFSQPLHPSYQQPLMPPVQSHVTQSP
 FMATMAQLQSPHALYSHKPEVAQYTHTGLLPQTMLITDTTNLSALASLTPTKQVRSRPAGP
 PLACDRAPHPHIPRAQEAALLPQVFTSDTEASSESGLHTPASQATTLHVPSQDPASIQHLQ
 PAHRLSASPTVSSSSSLVLYQSSDSSNGQSHLLPSNHSVIETFIQTQMASSSQ

En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de HNF1alfa o la porción
 15 del mismo, como se describe aquí, es al menos 80% idéntica a una secuencia de
 aminoácidos correspondiente en SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 7 En
 algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de HNF1alfa o porción del
 mismo es 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,
 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a una secuencia de
 20 aminoácidos correspondiente en SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 7.
 En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de HNF1alfa o la porción
 del mismo, como se describe aquí, puede variar de la secuencia de aminoácidos
 correspondiente en SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 7 en 1 aminoácido,
 2 aminoácidos, 3 aminoácidos, 4 aminoácidos, 5 aminoácidos, 6 aminoácidos, 7
 25 aminoácidos, 8 aminoácidos, 9 aminoácidos o 10 o más aminoácidos.

En algunas realizaciones, la secuencia de ARNm de HFN1alfa es NCBI No.
 NM_001306179.1, NM_00545.6 o XM_005253931.3. En algunas realizaciones, la
 secuencia de ARNm de HFN1alfa es la SEQ ID NO: 8, la SEQ ID NO: 9 o la SEQ
 ID NO: 10.

ARNm de HNF1 humano homeobox A (HNF1A), variante de transcripción 1,
NM_001306179.1 (SEQ ID NO: 8)

GGGGCCCTGATTCACGGGCCGCTGGGGCCAGGGTTGGGGGTGGGGGTGCCACAGGGCTT
 GGCTAGTGGGGTTTTGGGGGGGCAGTGGGTGCAAGGAGTTTGGTTTGTGTCTGCCGGCCGG
 CAGGCAAACGCAACCCACGCGGTGGGGGAGGCGGCTAGCGTGGTGGACCCGGGCCGCTGG
 35 CCCTGTGGCAGCCGAGCCATGGTTTCTAAACTGAGCCAGCTGCAGACGGAGCTCCTGGCGG

CCCTGCTCGAGTCAGGGCTGAGCAAAGAGGCACTGATCCAGGCACTGGGTGAGCCGGGGCC
 CTACCTCCTGGCTGGAGAAGGCCCCCTGGACAAGGGGGAGTCCTGCGGCGGCGGTGAGGG
 GAGCTGGCTGAGCTGCCCAATGGGCTGGGGGAGACTCGGGGCTCCGAGGACGAGACGGACG
 ACGATGGGGAAGACTTCACGCCACCCATCCTCAAAGAGCTGGAGAACCTCAGCCCTGAGGA
 5 GGCGGCCACCAGAAAGCCGTGGTGGAGACCCTTCTGCAGGAGGACCCGTGGCGTGTGGCG
 AAGATGGTCAAGTCCTACCTGCAGCAGCACAAACATCCCACAGCGGGAGGTGGTCGATACCA
 CTGGCCTCAACCAGTCCCACCTGTCCCAACACCTCAACAAGGGCACTCCCATGAAGACGCA
 GAAGCGGGCCGCCCTGTACACCTGGTACGTCCGCAAGCAGCGAGAGGTGGCGCAGCAGTTC
 ACCCATGCAGGGCAGGGAGGGCTGATTGAAGAGCCACAGGTGATGAGCTACCAACCAAGA
 10 AGGGGCGGAGGAACCGTTTCAAGTGGGGCCCAGCATCCCAGCAGATCCTGTTCCAGGCCTA
 TGAGAGGCAGAAGAACCCTAGCAAGGAGGAGCGAGAGACGCTAGTGGAGGAGTGCAATAGG
 GCGGAATGCATCCAGAGAGGGGTGTCCCCATCACAGGCACAGGGGCTGGGCTCCAACCTCG
 TCACGGAGGTGCGTGTCTACAACCTGGTTTGCCAACCGGCGCAAAGAAGAAGCCTTCCGGCA
 CAAGCTGGCCATGGACACGTACAGCGGGCCCCCCCCAGGGCCAGGCCCGGGACCTGCGCTG
 15 CCCGCTCACAGCTCCCCTGGCCTGCCTCCACCTGCCCTCTCCCCAGTAAGGTCCACGGTG
 TGCGCTATGGACAGCCTGCGACCAGTGAGACTGCAGAAGTACCCTCAAGCAGCGGCGGTCC
 CTTAGTGACAGTGTCTACACCCCTCCACCAAGTGTCCCCACGGGCCTGGAGCCCAGCCAC
 AGCCTGCTGAGTACAGAAGCCAAGCTGGTCTCAGCAGCTGGGGGCCCCCTCCCCCTGTCA
 GCACCCTGACAGCACTGCACAGCTTGAGAGCAGACATCCCCAGGCCTCAACCAGCAGCCCCA
 20 GAACCTCATCATGGCCTCACTTCCTGGGGTCATGACCATCGGGCCTGGTGAGCCTGCCTCC
 CTGGGGTCTACGTTACCAACACAGGTGCCTCCACCCTGGTCATCGGCCTGGCCTCCACGC
 AGGCACAGAGTGTGCCGGTCATCAACAGCATGGGCAGCAGCCTGACCACCCTGCAGCCCGT
 CCAGTTCTCCCAGCCGCTGCACCCCTCCTACCAGCAGCCGCTCATGCCACCTGTGCAGAGC
 CATGTGACCCAGAGCCCCTTCATGGCCACCATGGCTCAGCTGCAGAGCCCCCACGCCCTCT
 25 ACAGCCACAAGCCCGAGGTGGCCCAGTACACCCACACGGGCCTGCTCCCGCAGACTATGCT
 CATCACCGACACCACCAACCTGAGCGCCCTGGCCAGCCTCACGCCCACCAAGCAGGAGGCT
 GCTCTGCTCCCCAGGTCTTCACCTCAGACACTGAGGCCTCCAGTGAGTCCGGGCTTCACA
 CGCCGGCATCTCAGGCCACCACCCTCCACGTCCCCAGCCAGGACCCTGCCGGCATCCAGCA
 CCTGCAGCCGGCCCACCGGCTCAGCGCCAGCCCCACAGTGTCTCCAGCAGCCTGGTGCTG
 30 TACCAGAGCTCAGACTCCAGCAATGGCCAGAGCCACCTGCTGCCATCCAACCACAGCGTCA
 TCGAGACCTTCATCTCCACCCAGATGGCCTCTTCTCCAGTAACCACGGCACCTGGGCCC
 TGGGGCCTGTACTGCCTGCTTGGGGGGTGATGAGGGCAGCAGCCAGCCCTGCCTGGAGGAC
 CTGAGCCTGCCGAGCAACCGTGGCCCTTCTTGACAGCTGTGCCTCGCTCCCCACTCTGCT
 CTGATGCATCAGAAAGGGAGGGCTCTGAGGCGCCCCAACCCGTGGAGGCTGCTCGGGGTGC
 35 ACAGGAGGGGGTCGTGGAGAGCTAGGAGCAAAGCCTGTTTCATGGCAGATGTAGGAGGGACT
 GTCGCTGCTTCGTGGGATACAGTCTTCTTACTTGGAAGTGAAGGGGGCGGCCTATGACTTG
 GGCACCCCCAGCCTGGGCCTATGGAGAGCCCTGGGACCGCTACACCACTCTGGCAGCCACA
 CTTCTCAGGACACAGGCCTGTGTAGCTGTGACCTGCTGAGCTCTGAGAGGCCCTGGATCAG

CGTGGCCTTGTTCTGTCACCAATGTACCCACCGGGCCACTCCTTCCTGCCCCAACTCCTTC
 CAGCTAGTGACCCACATGCCATTTGTACTGACCCCATCACCTACTCACACAGGCATTTCCCT
 GGGTGGCTACTCTGTGCCAGAGCCTGGGGCTCTAACGCCTGAGCCCAGGGAGGCCGAAGCT
 AACAGGGAAGGCAGGCAGGGCTCTCCTGGCTTCCCATCCCCAGCGATTCCCTCTCCCAGGC
 5 CCCATGACCTCCAGCTTTCCTGTATTTGTTCCCAAGAGCATCATGCCTCTGAGGCCAGCCT
 GGCTCCTGCCTCTACTGGGAAGGCTACTTCGGGGCTGGGAAGTCGTCCTTACTCCTGTGG
 GAGCCTCGCAACCCGTGCCAAGTCCAGGTCCTGGTGGGGCAGCTCCTCTGTCTCGAGCGCC
 CTGCAGACCCTGCCCTTGTTTGGGGCAGGAGTAGCTGAGCTCACAAGGCAGCAAGGCCCGA
 GCAGCTGAGCAGGGCCGGGGAAGTGGCCAAGCTGAGGTGCCCAGGAGAAGAAAGAGGTGAC
 10 CCCAGGGCACAGGAGCTACCTGTGTGGACAGGACTAACACTCAGAAGCCTGGGGGCCTGGC
 TGGCTGAGGGCAGTTTCGCAGCCACCCTGAGGAGTCTGAGGTCCTGAGCACTGCCAGGAGGG
 ACAAAGGAGCCTGTGAACCCAGGACAAGCATGGTCCCACATCCCTGGGCCTGCTGCTGAGA
 ACCTGGCCTTCAGTGTACCGCGTCTACCCTGGGATTCAGGAAAAGGCCTGGGGTGACCCGG
 CACCCCTGCAGCTTGTAGCCAGCCGGGGCGAGTGGCACGTTTATTTAACTTTTAGTAAAG
 15 TCAAGGAGAAATGCGGTGGAAA

ARNm de HNF1 humano homeobox A (HNF1A), variante de transcripción 2, NM_000545.6 (SEQ ID NO: 9)

GGGGCCCTGATTCACGGGCCGCTGGGGCCAGGGTTGGGGGTGGGGGTGCCACAGGGCTT
 GGCTAGTGGGGTTTTTGGGGGGGCAGTGGGTGCAAGGAGTTTGGTTTGTGTCTGCCGGCCGG
 20 CAGGCAAACGCAACCCACGCGGTGGGGGAGGCGGCTAGCGTGGTGGACCCGGGCCGCGTGG
 CCCTGTGGCAGCCGAGCCATGGTTTCTAAACTGAGCCAGCTGCAGACGGAGCTCCTGGCGG
 CCCTGCTCGAGTCAGGGCTGAGCAAAGAGGCACTGATCCAGGCACTGGGTGAGCCGGGGCC
 CTACCTCCTGGCTGGAGAAGGCCCCCTGGACAAGGGGGAGTCCTGCGGCGGCGGTGAGGG
 GAGCTGGCTGAGCTGCCCAATGGGCTGGGGGAGACTCGGGGCTCCGAGGACGAGACGGACG
 25 ACGATGGGGAAGACTTCACGCCACCCATCCTCAAAGAGCTGGAGAACCTCAGCCCTGAGGA
 GGCGGCCACCAGAAAGCCGTGGTGGAGACCTTCTGCAGGAGGACCCGTGGCGTGTGGCG
 AAGATGGTCAAGTCCTACCTGCAGCAGCACAAACATCCCACAGCGGGAGGTGGTCGATACCA
 CTGGCCTCAACCAGTCCCACCTGTCCCAACACCTCAACAAGGGCACTCCCATGAAGACGCA
 GAAGCGGGCCGCCCTGTACACCTGGTACGTCCGCAAGCAGCGAGAGGTGGCGCAGCAGTTC
 30 ACCCATGCAGGGCAGGGAGGGCTGATTGAAGAGCCCACAGGTGATGAGCTACCAACCAAGA
 AGGGGCGGAGGAACCGTTTCAAGTGGGGCCAGCATCCCAGCAGATCCTGTTCCAGGCCTA
 TGAGAGGCAGAAGAACCCTAGCAAGGAGGAGCGAGAGACGCTAGTGGAGGAGTGCAATAGG
 GCGGAATGCATCCAGAGAGGGGTGTCCCCATCACAGGCACAGGGGCTGGGCTCCAACCTCG
 TCACGGAGGTGCGTGTCTACAACTGGTTTGCCAACCGGCGCAAAGAAGAAGCCTTCCGGCA
 35 CAAGCTGGCCATGGACACGTACAGCGGGCCCCCCCCAGGGCCAGGCCGGGACCTGCGCTG
 CCCGCTCACAGCTCCCCTGGCCTGCCTCCACCTGCCCTCTCCCCAGTAAGGTCCACGGTG
 TGCGCTATGGACAGCCTGCGACCAGTGAGACTGCAGAAGTACCCTCAAGCAGCGGCGGTCC

CTTAGTGACAGTGTCTACACCCCTCCACCAAGTGTCCCCACGGGCCTGGAGCCCAGCCAC
 AGCCTGCTGAGTACAGAAGCCAAGCTGGTCTCAGCAGCTGGGGGCCCCCTCCCCCTGTCA
 GCACCCTGACAGCACTGCACAGCTTGGAGCAGACATCCCCAGGCCTCAACCAGCAGCCCCA
 GAACCTCATCATGGCCTCACTTCCTGGGGTCATGACCATCGGGCCTGGTGAGCCTGCCTCC
 5 CTGGGTCTTACGTTACCAACACAGGTGCCTCCACCCTGGTCATCGGCCTGGCCTCCACGC
 AGGCACAGAGTGTGCCGGTCATCAACAGCATGGGCAGCAGCCTGACCACCCTGCAGCCCGT
 CCAGTTCTCCCAGCCGCTGCACCCCTCCTACCAGCAGCCGCTCATGCCACCTGTGCAGAGC
 CATGTGACCCAGAGCCCCTTCATGGCCACCATGGCTCAGCTGCAGAGCCCCCACGCCCTCT
 ACAGCCACAAGCCCGAGGTGGCCCAGTACACCCACACGGGCCTGCTCCCCGAGACTATGCT
 10 CATCACCGACACCACCAACCTGAGCGCCCTGGCCAGCCTCACGCCCACCAAGCAGGTCTTC
 ACCTCAGACACTGAGGCCTCCAGTGAGTCCGGGCTTCACACGCCGGCATCTCAGGCCACCA
 CCCTCCACGTCCCCAGCCAGGACCCTGCCGGCATCCAGCACCTGCAGCCGGCCCCACCGGCT
 CAGCGCCAGCCCCACAGTGTCTCCAGCAGCCTGGTGCTGTACCAGAGCTCAGACTCCAGC
 AATGGCCAGAGCCACCTGCTGCCATCCAACCACAGCGTCATCGAGACCTTCATCTCCACCC
 15 AGATGGCCTCTTCCTCCCAGTAACCACGGCACCTGGGGCCTGGGGCCTGTACTGCCTGCTT
 GGGGGGTGATGAGGGCAGCAGCCAGCCCTGCCTGGAGGACCTGAGCCTGCCGAGCAACCGT
 GGCCCTTCCTGGACAGCTGTGCCTCGCTCCCCACTCTGCTCTGATGCATCAGAAAGGGAGG
 GCTCTGAGGCGCCCCAACCCGTGGAGGCTGCTCGGGGTGCACAGGAGGGGGTTCGTGGAGAG
 CTAGGAGCAAAGCCTGTTCATGGCAGATGTAGGAGGGACTGTCGCTGCTTCGTGGGATACA
 20 GTCTTCTTACTTGGAAGTGAAGGGGGCGGCCTATGACTTGGGCACCCCCAGCCTGGGCCTA
 TGGAGAGCCCTGGGACCGCTACACCACTCTGGCAGCCACACTTCTCAGGACACAGGCCTGT
 GTAGCTGTGACCTGCTGAGCTCTGAGAGGCCCTGGATCAGCGTGGCCTTGTTCTGTCACCA
 ATGTACCCACCGGGCCACTCCTTCCTGCCCCAACTCCTTCCAGCTAGTGACCCACATGCCA
 TTTGTACTGACCCCATCACCTACTCACACAGGCATTTCTTGGGTGGCTACTCTGTGCCAGA
 25 GCCTGGGGCTCTAACGCCTGAGCCCAGGGAGGCCGAAGCTAACAGGGAAGGCAGGCAGGGC
 TCTCCTGGCTTCCCATCCCCAGCGATTCCCTCTCCCAGGCCCATGACCTCCAGCTTTCCT
 GTATTTGTTCCCAAGAGCATCATGCCTCTGAGGCCAGCCTGGCCTCCTGCCTCTACTGGGA
 AGGCTACTTCGGGGCTGGGAAGTCGTCCTTACTCCTGTGGGAGCCTCGCAACCCGTGCCAA
 GTCCAGGTCCTGGTGGGGCAGCTCCTCTGTCTCGAGCGCCCTGCAGACCCTGCCCTTGTTT
 30 GGGGCAGGAGTAGCTGAGCTCACAAGGCAGCAAGGCCCGAGCAGCTGAGCAGGGCCGGGGA
 ACTGGCCAAGCTGAGGTGCCCAGGAGAAGAAAGAGGTGACCCAGGGCACAGGAGCTACCT
 GTGTGGACAGGACTAACACTCAGAAGCCTGGGGGCCTGGCTGGCTGAGGGCAGTTCGCAGC
 CACCCTGAGGAGTCTGAGGTCCTGAGCACTGCCAGGAGGGACAAAGGAGCCTGTGAACCCA
 GGACAAGCATGGTCCCACATCCCTGGGCCTGCTGCTGAGAACCTGGCCTTCAGTGTACCGC
 35 GTCTACCCTGGGATTCAGGAAAAGGCCTGGGGTGACCCGGCACCCCTGCAGCTTGTAGCC
 AGCCGGGGCGAGTGGCACGTTTATTTAACTTTTAGTAAAGTCAAGGAGAAATGCGGTGGAA
 A

ARNm de HNF1 humano homeobox A (HNF1A), variante de transcripción X1, XM_005253931.3 (SEQ ID NO: 10)

ATAAATATGAACCTTGGAGAATTTCCCCAGCTCCAATGTAAACAGAACAGGCAGGGGCCCT
 GATTACAGGGCCGCTGGGGCCAGGGTTGGGGGTGGGGGTGCCACAGGGCTTGGCTAGTG
 5 GGGTTTTGGGGGGGCAGTGGGTGCAAGGAGTTTGGTTTGTGTCTGCCGGCCGGCAGGCAAA
 CGCAACCCACGCGGTGGGGGAGGCGGCTAGCGTGGTGGACCCGGGCGCGTGGCCCTGTGG
 CAGCCGAGCCATGGTTTCTAAACTGAGCCAGCTGCAGACGGAGCTCCTGGCGGCCCTGCTC
 GAGTCAGGGCTGAGCAAAGAGGCACTGATCCAGGCACTGGGTGAGCCGGGGCCCTACCTCC
 TGGCTGGAGAAGGCCCCCTGGACAAGGGGGAGTCCTGCGGCGGCGGTGAGGGGAGCTGGC
 10 TGAGCTGCCCAATGGGCTGGGGGAGACTCGGGGCTCCGAGGACGAGACGGACGACGATGGG
 GAAGACTTCACGCCACCCATCCTCAAAGAGCTGGAGAACCTCAGCCCTGAGGAGGCGGCCC
 ACCAGAAAGCCGTGGTGGAGACCCTTCTGCAGGAGGACCCGTGGCGTGTGGCGAAGATGGT
 CAAGTCCTACCTGCAGCAGCACAACATCCCACAGCGGGAGGTGGTCGATACTGACCTG
 AACCAGTCCCACCTGTCCCAACACCTCAACAAGGGCACTCCCATGAAGACGCAGAAGCGGG
 15 CCGCCCTGTACACCTGGTACGTCCGCAAGCAGCGAGAGGTGGCGCAGCAGTTCACCCATGC
 AGGGCAGGGAGGGCTGATTGAAGAGCCACAGGTGATGAGCTACCAACCAAGAAGGGGCGG
 AGGAACCGTTTCAAGTGGGGCCCAGCATCCCAGCAGATCCTGTTCCAGGCCTATGAGAGGC
 AGAAGAACCCTAGCAAGGAGGAGCGAGAGACGCTAGTGGAGGAGTGCAATAGGGCGGAATG
 CATCCAGAGAGGGGTGTCCCCATCACAGGCACAGGGGCTGGGCTCCAACCTCGTCACGGAG
 20 GTGCGTGTCTACAACTGGTTTGCCAACCGGCGCAAAGAAGAAGCCTTCCGGCACAAGCTGG
 CCATGGACACGTACAGCGGGCCCCCCCCAGGGCCAGGCCCGGGACCTGCGCTGCCCGCTCA
 CAGCTCCCCTGGCCTGCCTCCACCTGCCCTCTCCCCCAGTAAGGTCCACGGTGTGCGCTAT
 GGACAGCCTGCGACCAGTGAGACTGCAGAAGTACCCTCAAGCAGCGGCGGTCCCTTAGTGA
 CAGTGTCTACACCCCTCCACCAAGTGTCCCCCACGGGCCTGGAGCCCAGCCACAGCCTGCT
 25 GAGTACAGAAGCCAAGCTGGTCTCAGCAGCTGGGGGCCCCCTCCCCCTGTCAGCACCTG
 ACAGCACTGCACAGCTTGGAGCAGACATCCCCAGGCCTCAACCAGCAGCCCCAGAACCTCA
 TCATGGCCTCACTTCCTGGGGTCATGACCATCGGGCCTGGTGAGCCTGCCTCCCTGGGTCC
 TACGTTACCAACACAGGTGCCTCCACCCTGGTCATCGGCCTGGCCTCCACGCAGGCACAG
 AGTGTGCCGGTCATCAACAGCATGGGCAGCAGCCTGACCACCCTGCAGCCCGTCCAGTTCT
 30 CCCAGCCGCTGCACCCCTCCTACCAGCAGCCGCTCATGCCACCTGTGCAGAGCCATGTGAC
 CCAGAGCCCCTTCATGGCCACCATGGCTCAGCTGCAGAGCCCCCACGCCCTCTACAGCCAC
 AAGCCCGAGGTGGCCAGTACACCCACACGGGCCTGCTCCCGCAGACTATGCTCATCACCG
 ACACCACCAACCTGAGCGCCCTGGCCAGCCTCACGCCCACCAAGCAGGTAAGGTCCAGGCC
 TGCTGGCCCTCCCTTGGCCTGTGACAGAGCCCCTCACCCCCACATCCCCCGGGCTCAGGAG
 35 GCTGCTCTGCTCCCCCAGGTCTTCACCTCAGACACTGAGGCCTCCAGTGAGTCCGGGCTTC
 ACACGCCGGCATCTCAGGCCACCACCCTCCACGTCCCCAGCCAGGACCCTGCCAGCATCCA
 GCACCTGCAGCCGGGCCACCGGCTCAGCGCCAGCCCCACAGTGTCTCCAGCAGCCTGGTG

CTGTACCAGAGCTCAGACTCCAGCAATGGCCAGAGCCACCTGCTGCCATCCAACCACAGCG
 TCATCGAGACCTTCATCTCCACCCAGATGGCCTCTTCCTCCCAGTAACCACGGCACCTGGG
 CCCTGGGGCCTGTACTGCCTGCTTGGGGGGTGATGAGGGCAGCAGCCAGCCCTGCCTGGAG
 GACCTGAGCCTGCCGAGCAACCGTGGCCCTTCCTGGACAGCTGTGCCTCGCTCCCCACTCT
 5 GCTCTGATGCATCAGAAAGGGAGGGCTCTGAGGCGCCCCAACCCGTGGAGGCTGCTCGGGG
 TGCACAGGAGGGGGTCTGTGGAGAGCTAGGAGCAAAGCCTGTTTCATGGCAGATGTAGGAGGG
 ACTGTCGCTGCTTCGTGGGATACAGTCTTCTTACTTGGAACTGAAGGGGGCGGCCTATGAC
 TTGGGCACCCCCAGCCTGGGCCTATGGAGAGCCCTGGGACCGCTACACCACTCTGGCAGCC
 ACACTTCTCAGGACACAGGCCTGTGTAGCTGTGACCTGCTGAGCTCTGAGAGGCCCTGGAT
 10 CAGCGTGGCCTTGTTCTGTACCAATGTACCCACCGGGCCACTCCTTCCTGCCCCAACTCC
 TTCCAGCTAGTGACCCACATGCCATTTGTACTGACCCCATCACCTACTCACACAGGCATTT
 CCTGGGTGGCTACTCTGTGCCAGAGCCTGGGGCTCTAACGCCTGAGCCCAGGGAGGCCGAA
 GCTAACAGGGAAGGCAGGCAGGGCTCTCCTGGCTTCCCATCCCCAGCGATTCCCTCTCCCA
 GGCCCCATGACCTCCAGCTTTCCTGTATTTGTTCCCAAGAGCATCATGCCTCTGAGGCCAG
 15 CCTGGCCTCCTGCCTCTACTGGGAAGGCTACTTCGGGGCTGGGAAGTCGTCTTACTCCTG
 TGGGAGCCTCGCAACCCGTGCCAAGTCCAGGTCCTGGTGGGGCAGCTCCTCTGTCTCGAGC
 GCCCTGCAGACCCTGCCCTTGTTTGGGGCAGGAGTAGCTGAGCTCACAAGGCAGCAAGGCC
 CGAGCAGCTGAGCAGGGCCGGGGAAGTGGCCAAGCTGAGGTGCCCAGGAGAAGAAAGAGGT
 GACCCAGGGCACAGGAGCTACCTGTGTGGACAGGACTAACACTCAGAAGCCTGGGGGCCT
 20 GGCTGGCTGAGGGCAGTTCGCAGCCACCCTGAGGAGTCTGAGGTCCTGAGCACTGCCAGGA
 GGGACAAAGGAGCCTGTGAACCCAGGACAAGCATGGTCCCACATCCCTGGGCCTGCTGCTG
 AGAACCTGGCCTTCAGTGTACCGCGTCTACCCTGGGATTGAGGAAAAGGCCTGGGGTGACC
 CGGCACCCCCTGCAGCTTGTTAGCCAGCCGGGGCGAGTGGCACGTTTATTTAACTTTTAGTA
 AAGTCAAGGAGAAATGCGGTGGAAA

- 25 En algunas realizaciones, el HNF1alfa se une al palíndromo invertido 5-
 GTTAATNATTAAC-3 (SEQ ID NO: 11).

En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica HNF1alfa,
 como se describe en este documento, es al menos 80% idéntica a la secuencia de
 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 10. En algunas realizaciones, la
 30 secuencia de ácido nucleico que codifica HNF1alfa es 80%, 81%, 82%, 83%, 84%,
 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o
 99% idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 10. En
 algunas realizaciones, la secuencia de nucleótidos de ácido nucleico que codifica
 HNF1alfa , como se describe en este documento, puede variar de la secuencia de
 35 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, o SEQ ID NO: 10 por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,
 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 o más
 nucleótidos.

En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de Rel-A (p65) es NCBI No. NP_068810.3, NP_001138610.1, NP_001230913.1, NP_001230914.1, XP_011543508.1 o XP_011543509.1. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de Rel-A (p65) es o comprende la totalidad o una parte de SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del dominio de transactivación del receptor Notch quimérico humanizado comprende la totalidad o una parte de la isoforma 1 del factor de transcripción p65 (NP_068810.3), isoforma 2 del factor de transcripción p65 (NP_001138610.1), isoforma 3 del factor de transcripción p65 (NP_001230913.1), isoforma 4 del factor de transcripción p65 (NP_001230914.1), isoforma X1 del factor de transcripción p65 (XP_011543508.1) o isoforma X2 del factor de transcripción p65 (XP_011543509.1) En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del dominio de transactivación del receptor Notch humanizado comprende la totalidad o una parte de SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del dominio de transactivación del receptor Notch humanizado es o comprende los aminoácidos 1-551 de SEQ ID NO: 12.

Isoforma 1 humana del factor de transcripción p65 NP_068810.3 (SEQ ID N°: 12)

MDELFP LIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQ RGMRFYKCEGRSAGSIPGERSTD TTKTHPTI
KINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPH ELVGKDCRDGFYEAELCPDRCIHSFQNLGIQCVK
KRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQ RGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLSHPI
FDNRAPNTAELKICRVNRNSG SCLGGDEIFLLCDKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFQSADV
HRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSMQLRRPSDRELSEPM EFQYLPD TDDRHRIEEKRKRT
YETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTM
VFPSGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQAVAPPAPK
PTQAGEGTLSEALLQLQFDD EDLGALLGNSTDPAVFTDLASVDNSEFQQLLNQGIPVAPHT
TEPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPL GAPGLPNGLLSGDEDFSSIADMDFSALLSQI
SS

Isoforma 2 humana del factor de transcripción p65 NP_001138610.1 (SEQ ID N°: 13)

MDELFP LIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQ RGMRFYKCEGRSAGSIPGERSTD TTKTHPTI
KINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPH ELVGKDCRDGFYEAELCPDRCIHSFQNLGIQCVK
KRDLEQAISQRIQTNNNPFQEEQ RGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLSHPIFDN

RAPNTAELKICRVNRNSGSLGGDEIFLLCDKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFQADVHRQ
VAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSMQLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRIEEKRKRTYET
FKSIMKKSPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTMVFP
SGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQAVAPPAPKPTQ
5 AGEGTLSEALLQLQFDDDELGALLGNSTDPAVFTDLASVDNSEFQQLLNQGIPVAPHTTEP
MLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADMDFSALLSQISS

Isoforma 3 humana del factor de transcripción p65 NP_001230913.1 (SEQ ID Nº: 14)

MDELFPLIFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRGMRFRYKCEGRSAGSIPGERSTDTTKTHPTI
10 KINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAE LCPDRCIHSFQNLGIQCVK
KRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLSHPI
FDNRAPNTAELKICRVNRNSGSLGGDEIFLLCDKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFQADV
HRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSMQLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRIEEKRKRT
YETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPGPPQAVAPPAPKPTQAGEG
15 LSEALLQLQFDDDELGALLGNSTDPAVFTDLASVDNSEFQQLLNQGIPVAPHTTEPMLMEY
PEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADMDFSALLSQISS

Isoforma 4 humana del factor de transcripción p65 NP_001230914.1 (SEQ ID Nº: 15)

MDELFPLIFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRGMRFRYKCEGRSAGSIPGERSTDTTKTHPTI
20 KINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAE LCPDRCIHSFQNLGIQCVK
KRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLSHPI
FDNRAPNTAELKICRVNRNSGSLGGDEIFLLCDKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFQADV
HRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSMQLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRIEEKRKRT
YETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTM
25 VFPSGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSG
DEDFSSIADMDFSALLSQISS

Isoforma X1 humana del factor de transcripción p65 XP_00543508.1 (SEQ ID Nº: 16)

MDELFPLIFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRGMRFRYKCEGRSAGSIPGERSTDTTKTHPTI
30 KINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAE LCPDRCIHSFQNLGIQCVK
KRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLSHPI
FDNRAPNTAELKICRVNRNSGSLGGDEIFLLCDKVQKDDRHRIEEKRKRTYETFKSIMKK
SPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTMVFPSPGQISQA
SALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQAVAPPAPKPTQAGEGTL

EALLQLQFDDDELGALLGNSTDPVFTDLASVDNSEFQQLLNQGIPVAPHTTEPMLMEYPE
AITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADMDFSALLSQISS

Isoforma X2 humana del factor de transcripción p65 XP_011543509.1 (SEQ ID N°: 17)

5 MDELFPLIFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRGMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDTTKTHPTI
KINGYTGPGETVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAELCPDRCIHSFQNLGIQCVK
KRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLSHPI
FDNHDRHRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQPYP
FTSSLSTINYDEFPTMVFPSPGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAAPAPVP
10 VLAPGPPQAVAPPAPKPTQAGEGTLSEALLQLQFDDDELGALLGNSTDPVFTDLASVDNS
EFQQLLNQGIPVAPHTTEPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDF
SSIADMDFSALLSQISS

En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de Rel-A (p65), como se describe en la presente memoria descriptiva, es al menos 80% idéntica a la
15 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 , SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de Rel-A (p65) es 80%, 81%, 82%, 83%, 84% , 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticos al amino secuencia de ácido de SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID
20 NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de Rel-A (p65), como se describe en este documento, puede variar de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 17 por 1 aminoácido, 2 aminoácidos, 3 aminoácidos, 4 aminoácidos, 5 aminoácidos,
25 6 aminoácidos, 7 aminoácidos, 8 aminoácidos, 9 aminoácidos o 10 o más aminoácidos.

En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica Rel-A (p65) es proporcionada por NCBI No. NM_021975.3, NM_001145138.1, NM_001243984.1, NM_001243985.1, XM_011545206.1, o XM_011545207.1. En
30 algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica Rel-A (p65) es o comprende SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, o SEQ ID NO: 23.

ARNm del proto-oncogen RELA humano, subunidad NF-kB (RELA), variante de transcripción 1, NM_021975.3 (SEQ ID NO: 18)

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGCGCATTTTC
 CGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCTGCGACCCCGGCCCC
 GCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGCCC
 AGGCCTCTGGCCCCCTATGTGGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCG
 5 CTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACC
 AAGACCCACCCCAACCATCAAGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCC
 TGGTCACCAAGGACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAAGAAAGGACTGCCG
 GGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTG
 GGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCA
 10 ACAACAACCCCTTCCAAGTTCCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGT
 GCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCTCCGCCTGCCGCCT
 GTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTGCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCC
 GAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCTGCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCTACTGTGTGACAA
 GGTGCAGAAAGAGGACATTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCC
 15 TTTTCGCAAGCTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAG
 ACCCCAGCCTGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACCGGGA
 GCTCAGTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTCACCGGATTGAG
 GAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTTCAGCG
 GACCCACCGACCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTC
 20 TGTCCCCAAGCCAGCACCCAGCCCTATCCCTTTACGTCATCCCTGAGCACCATCAACTAT
 GATGAGTTTCCCACCATGGTGTTCCTTCTGGGCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCC
 CGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCCAGGCTCCAGCCCCCTGCCCCTGCTCCAGCCATGGTATC
 AGCTCTGGCCCAGGCCCCAGCCCCTGTCCCAGTCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTG
 GCCCCACCTGCCCCCAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCCTGCTGC
 25 AGCTGCAGTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAGCTGT
 GTTCACAGACCTGGCATCCGTCGACAACCTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTGAACCAGGGCATA
 CCTGTGGCCCCCCCACACAACCTGAGCCCATGCTGATGGAGTACCCTGAGGCTATAACTCGCC
 TAGTGACAGGGGGCCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCT
 CCCC AATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCA
 30 GCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGT
 TGCAGGGGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAACCTGC
 CCCC AACTTTGTGGATGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTGAG
 TATCTGTATCTCTCTCTCTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAACCTTCTCTGGAAAG
 GGGGGAGCTGGGGAAACTCAAACCTTTTCCCCTGTCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAG
 35 GGAACCTGAGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGC
 AGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTTC
 ATTACAGCTTAATCAAAATAACGCCCCAGATACCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCC
 CTGTGCCTAACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGC

TCTTTCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGA
TCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTA
GGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTT
TTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGT
5 TGCCAAGCTGGCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

ARNm del proto-oncogen RELA humano, subunidad NF-kB (RELA), variante de transcripción 2, NM_001145138.1 (SEQ ID NO: 19)

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGCGCATTTTC
CGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCAGCTGCGACCCCGGCCCC
10 GCCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGCCC
AGGCCTCTGGCCCCCTATGTGGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCG
CTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACC
AAGACCCACCCACCATCAAGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCC
TGGTACCAAGGACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCG
15 GGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTG
GGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCA
ACAACAACCCCTTCCAAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGTGCGGCTCTG
CTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCTCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCT
CATCCCATCTTTGACAATCGTGCCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCCGAGTGAACC
20 GAAACTCTGGCAGCTGCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAA
AGAGGACATTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCCTTTTCGCAA
GCTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAGACCCAGCC
TGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACCGGGAGCTCAGTGA
GCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTCACCGGATTGAGGAGAAACGT
25 AAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTTTACGCGGACCCACCG
ACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTCTGTCCCCAA
GCCAGCACCCAGCCCTATCCCTTTACGTCATCCCTGAGCACCATCAACTATGATGAGTTT
CCCACCATGGTGTTTCTTCTGGGCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTC
CCCAAGTCCTGCCCCAGGCTCCAGCCCCTGCCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGGC
30 CCAGGCCCCAGCCCCTGTCCCAGTCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGGCCCCACCT
GCCCCCAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCCTGCTGCAGCTGCAGT
TTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAGCTGTGTTACAGA
CCTGGCATCCGTCGACAACTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTGAACCAGGGCATACTGTGGCC
CCCCACACAACCTGAGCCCATGCTGATGGAGTACCCTGAGGCTATAACTCGCCTAGTGACAG
35 GGGCCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGG
CCTCCTTTTACAGGAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTG
AGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTGTCAGGGGA

TTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAAGTGGCCCCAACTT
 TGTGGATGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTCAGTATCTGTAT
 CTCTCTCTCTTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAAGTCTCTGGAAAGGGGGGAGCT
 GGGGAAACTCAAACCTTTCCCCCTGTCCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAAGTCTG
 5 GGGTCCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAG
 GTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCATTACAGCT
 TAATCAAATAACGCCCCAGATACCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATTTGTCCCTGTGCCTA
 ACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTTTCCTT
 GCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGAAGG
 10 GGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGTAAGTT
 GTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTTTTTACTGAA
 CAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCCAAGCT
 GGCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

ARNm del proto-oncogen RELA humano, subunidad NF-kB (RELA), variante
de transcripción 3, NM_001243984.1 (SEQ ID NO: 20)

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGCGCATTTTC
 CGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCAGCTGCGACCCCGGCCCC
 GCCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGCCC
 AGGCCTCTGGCCCCTATGTGGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCG
 20 CTACAAGTGCAGGGGGCGCTCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACC
 AAGACCCACCCACCATCAAGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCC
 TGGTCACCAAGGACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGAGGAAAGGACTGCCG
 GGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTG
 GGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCA
 25 ACAACAACCCCTTCCAAGTTCCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGT
 GCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCTCCGCCTGCCGCCT
 GTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTGCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCC
 GAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCTGCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCCCTACTGTGTGACAA
 GGTGCAGAAAGAGGACATTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCC
 30 TTTTCGCAAGCTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAG
 ACCCCAGCCTGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACCGGGA
 GCTCAGTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTCACCGGATTGAG
 GAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTTCAGCG
 GACCCACCGACCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTC
 35 TGTCCCCAAGCCAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGGCCCCACCTGCCCCCAAGCCACC
 CAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCCTGCTGCAGCTGCAGTTTGATGATGAAGACC
 TGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAGCTGTGTTACAGACCTGGCATCCGTCTGA

CAACTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTGAACCAGGGCATACCTGTGGCCCCCACACAACTGAG
 CCCATGCTGATGGAGTACCCTGAGGCTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGCCAGAGGCCCC
 CCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTCAGGAGA
 TGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCC
 5 TAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTTCAGGGGATTGAAGCCCTCCAAA
 AGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAACCTGCCCCCAACTTTGTGGATGTCTTCCT
 TGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTCAGTATCTGTATCTCTCTCTCTTTTG
 GAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAACCTTCTCTGGAAAGGGGGGAGCTGGGGAACTCAAAC
 TTTCCCCCTGTCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAACCTCTGGGGTCCCCCATCCCC
 10 ATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGC
 CCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCAATTACAGCTTAATCAAAATAACGC
 CCCAGATACCAGCCCCCTGTATGGCACTGGCATTTGTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTTTGAG
 GGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTCAACCATGGCTG
 AAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGAC
 15 TTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGA
 GAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTG
 GACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCCAAGCTGGCTAGAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAA

ARNm del proto-oncogen RELA humano, subunidad NF-kB (RELA), variante
de transcripción 4, NM_001243985.1 (SEQ ID NO: 21)

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGCGCATTTTC
 CGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCTGCGACCCCGGCCCC
 GCCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGCCC
 AGGCCTCTGGCCCCTATGTGGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCG
 25 CTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACC
 AAGACCCACCCACCATCAAGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCC
 TGGTCACCAAGGACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCG
 GGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTG
 GGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCA
 30 ACAACAACCCCTTCCAAGTTCCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGT
 GCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCTCCGCCTGCCGCCT
 GTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTGCCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCC
 GAGTGAACCGAACTCTGGCAGCTGCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCCTACTGTGTGACAA
 GGTGCAGAAAGAGGACATTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCC
 35 TTTTCGCAAGCTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAG
 ACCCCAGCCTGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACCGGGA
 GCTCAGTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTCACCGGATTGAG

GAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTTCAGCG
 GACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTC
 TGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATCCCTTTACGTCATCCCTGAGCACCATCAACTAT
 GATGAGTTTCCCACCATGGTGTTCCTTCTGGGCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCC
 5 CGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCCAGGCTCCAGCCCCCTGCCCCTGCTCCAGCCATGGTATC
 AGCTCTGGCCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCC
 AATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCC
 TGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTGCA
 GGGGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAACCTGCCCCC
 10 AACTTTGTGGATGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTCAGTATC
 TGTATCTCTCTCTCTTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAACCTTCTCTGGAAAGGGGG
 GAGCTGGGGAAACTCAAACCTTTTCCCCTGTCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAA
 CTCTGGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGC
 TGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCATTA
 15 CAGCTTAATCAAAAATAACGCCCCAGATACCAGCCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCCCTGT
 GCCTAACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTT
 TCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCA
 GAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGT
 AAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTTTTTA
 20 CTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCC
 AAGCTGGCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

ARNm del proto-oncogen RELA humano, subunidad NF-kB (RELA), variante de transcripción X1, XM_011545206.1 (SEQ ID NO: 22)

ATTCGGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGCGCATTTCCGCCTCTGGCGAATGGCTC
 25 GTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCTGCGACCCCGGCCCCGCCCCGGGACCCCGGCCA
 TGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGCCCAGGCCTCTGGCCCCCTATGT
 GGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGC
 TCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACCAAGACCCACCCACCATCA
 AGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGGACCCTCC
 30 TCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATGGCTTCTATGAGGCT
 GAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTGGGAATCCAGTGTGTGAAGA
 AGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCAACAACAACCCCTTCCAAGT
 TCCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGTGCGGCTCTGCTTCCAGGTG
 ACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCCCTCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCTCATCCCATCT
 35 TTGACAAATCGTGCCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCCGAGTGAACCGAAACTCTGG
 CAGCTGCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAAAGACGATCGT
 CACCGGATTGAGGAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGA

GTCCTTTCAGCGGACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCG
 CAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATCCCTTTACGTCATCCCTGAGC
 ACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGTTCCTTCTGGGCAGATCAGCCAGGCCT
 CGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCCAGGCTCCAGCCCCTGCCCCTGCTCC
 5 AGCCATGGTATCAGCTCTGGCCCAGGCCCCAGCCCCTGTCCCAGTCTTAGCCCCAGGCCCT
 CCTCAGGCTGTGGCCCCACCTGCCCCCAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAG
 AGGCCCTGCTGCAGCTGCAGTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCAC
 AGACCCAGCTGTGTTTACAGACCTGGCATCCGTGACAACCTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTG
 AACCAGGGCATACTGTGGCCCCCCCACACAACTGAGCCCATGCTGATGGAGTACCCTGAGG
 10 CTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGCCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGG
 GGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGAC
 ATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCC
 AGAGCACTGGGTTCAGGGGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTG
 TGTTCCAACTGCCCCCAACTTTGTGGATGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTC
 15 TTTTATTGTCAGTATCTGTATCTCTCTCTCTTTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAAC
 TTCTCTGGAAAGGGGGGAGCTGGGGAACTCAAACCTTTTCCCCTGTCCTGATGGTCAGCTC
 CCTTCTCTGTAGGGAACCTCTGGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCT
 AGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTC
 CATCATGGATTTCATTACAGCTTAATCAAAATAACGCCCCAGATAACCAGCCCCTGTATGGCA
 20 CTGGCATTGTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAG
 GTCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGG
 CTCTCTCAGGATCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGT
 GCCTTAATAGTAGGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCA
 GGAGGCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAAC
 25 TAATAAATCTGTTGCCAAGCTGG

ARNm del proto-oncogen RELA humano, subunidad NF-kB (RELA), variante de transcripción X2, XM_011545207.1 (SEQ ID NO: 23)

ATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGCGCATTTCCGCCTCTGGCGAATGGCTC
 GTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCTGCGACCCCGGCCCCGCCCCGGGACCCCGGCCA
 30 TGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGCCCAGGCCTCTGGCCCCCTATGT
 GGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGC
 TCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATAACCACCAAGACCCACCCACCATCA
 AGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGGACCCTCC
 TCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATGGCTTCTATGAGGCT
 35 GAGCTCTGCCCGGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTGGGAATCCAGTGTGTGAAGA
 AGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCAACAACAACCCCTTCCAAGT
 TCCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGTGCGGCTCTGCTTCCAGGTG

ACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCCCTCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCTCATCCCATCT
 TTGACAATCACGATCGTCACCGGATTGAGGAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAA
 GAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTTTCAGCGGACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGC
 ATTGCTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATCCCT
 5 TTACGTCATCCCTGAGCACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGTTCCTTCTGG
 GCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCCAGGCTCCA
 GCCCCTGCCCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGGCCCAGGCCCCAGCCCCTGTCCCAG
 TCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGGCCCCACCTGCCCCCAAGCCCACCCAGGCTGG
 GGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCCTGCTGCAGCTGCAGTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCC
 10 TTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAGCTGTGTTACAGACCTGGCATCCGTGACAACTCCG
 AGTTTCAGCAGCTGCTGAACCAGGGCATACTGTGGCCCCCACACAACCTGAGCCCATGCT
 GATGGAGTACCCTGAGGCTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGCCAGAGGCCCCCGACCCA
 GCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACT
 TCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGG
 15 TGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTTGCAGGGGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTA
 CGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAACCTGCCCCCACTTTGTGGATGTCTTCCTTGGAGGGG
 GGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTGAGTATCTGTATCTCTCTCTCTTTTTTGGAGGTGCT
 TAAGCAGAAGCATTAACCTTCTTGAAAGGGGGGAGCTGGGGAACTCAAACTTTTCCCCT
 GTCCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAACTCTGGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCA
 20 GCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAG
 CCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCAATTACAGCTTAATCAAAATAACGCCCCAGATA
 CCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGC
 CTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAAC
 CAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGC
 25 TCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGC
 TGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTG
 CTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCCAAGCTGG

En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica Rel-A (p65),
 como se describe aquí, es al menos 80% idéntica a la secuencia de SEQ ID NO:
 30 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, o SEQ ID
 NO: 23. En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica Rel-
 A (p65) es 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,
 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a la secuencia de SEQ ID
 NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, o SEQ
 35 ID NO: 23. En algunas realizaciones, el ácido nucleico que codifica Rel-A (p65),
 como se describe en este documento, puede variar de la secuencia de SEQ ID NO:
 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, o SEQ ID

NO: 23 por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 o más nucleótidos.

Los "enlazadores" son secuencias cortas de aminoácidos creadas en la naturaleza para separar múltiples dominios en una sola proteína y, en general, se pueden clasificar en tres grupos: flexibles, rígidos y escindibles. Chen, X., et al., 2013, Adv. Drug Deliv. Rev., 65, 1357-1369. Los enlazadores pueden ser naturales o sintéticos. Se emplean varios enlazadores para realizar la presente invención que incluyen "enlazadores flexibles". Estos últimos son ricos en glicina. Klein et al., Protein Engineering, Design & Selection vol. 27, No. 10, pp. 325-330, 2014; Priyanka et al., Protein Sci., 2013 Feb; 22 (2): 153-167.

En algunas realizaciones, el enlazador es un enlazador sintético. Un enlazador sintético puede tener una longitud de aproximadamente 10 aminoácidos a aproximadamente 200 aminoácidos, por ejemplo, de 10 a 25 aminoácidos, de 25 a 50 aminoácidos, de 50 a 75 aminoácidos, de 75 a 100 aminoácidos, de 100 a 125 aminoácidos, de 125 a 150 aminoácidos, de 150 a 175 aminoácidos o de 175 a 200 aminoácidos. Un enlazador sintético puede tener una longitud de 10 a 30 aminoácidos, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 aminoácidos. Un enlazador sintético puede tener una longitud de 30 a 50 aminoácidos, por ejemplo, de 30 a 35 aminoácidos, de 35 a 40 aminoácidos, de 40 a 45 aminoácidos, o de 45 a 50 aminoácidos.

En algunas realizaciones, el enlazador es un enlazador flexible. En algunas realizaciones, el enlazador es rico en residuos de glicina (Gly o G). En algunas realizaciones, el enlazador es rico en residuos de serina (Ser o S). En algunas realizaciones, el enlazador es rico en residuos de glicina y serina. En algunas realizaciones, el enlazador tiene uno o más pares de residuos de glicina-serina (GS), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más pares de GS. En algunas realizaciones, el enlazador tiene una o más secuencias de Gly-Gly-Gly-Ser (GGGS), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más secuencias de GGGS. En algunas realizaciones, el enlazador tiene una o más secuencias de Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (GGGGS), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más secuencias de GGGGS. En algunas realizaciones, el enlazador tiene una o más secuencias de Gly-Gly-Ser-Gly (GGSG), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más secuencias de GGSG. En algunas realizaciones, el enlazador es GSAAAGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 3). En algunas realizaciones, el enlazador es GGGSGGGS (SEQ ID NO: 4).

El "Notch nativo o natural" pretende abarcar todas las formas conocidas de receptores Notch. En los humanos, se conocen 4 formas de Notch. Joanna Pancewicz: BMC Cancer 11 (1): 502 · Noviembre de 2011. La familia humana de Notch incluye cuatro receptores y cinco ligandos.

- 5 En algunas realizaciones, el polipéptido del receptor Notch quimérico contiene toda o una porción de Notch1, Notch2, Notch3 o Notch4 humanos. En algunas realizaciones, el polipéptido del receptor Notch quimérico contiene toda o una parte de SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, o SEQ ID NO: 28. En algunas realizaciones, una "porción" de Notch comprende los tres dominios
- 10 NLR, el dominio de transmembrana y un fragmento citosólico corto que incluye la Señal de Localización Nuclear nativa (NLS) de Notch.

**Preproteína humana del locus neurogénico Notch de proteína homóloga 1
NP_060087.3 (SEQ ID NO: 24)**

MPPLLAPLLCLALLPALAARGPRCSQPGETCLNGGKCEAANGTEACVCGGAFVGPQCQDPN

15 PCLSTPCKNAGTCHVVDRRGVADYACSCALGFSGPLCLTPLDNACLTPCRNNGGTCDLLTL
TEYKCRCPPGWSGKSCQQADPCASNPCANGGQCLPFEASYICHCPPSFHGPTCRQDVNECG
QKPGLCRHGGTCHNEVGSYRCVCRATHTGPNCRPYVPCSPSPCQNGGTCRPTGDVTHECA
CLPGFTGQNCENIDDCPGNNCKNGGACVDGVNTYNCRCPPPEWTGQYCTEDVDECQLMPNA
CQNGGTCHNTHGGYNCVCVNGWTGEDCSENIDDCASAACFHGATCHDRVASFYCECPHGRT

20 GLLCHLNDACISNPCNEGSNCDTNPVNGKAICTCPSGYTGPACSQDVDECSLGANPCEHAG
KCINTLGSEFECQCLQGYTGPRCEIDVNECVSNPCQNDATCLDQIGEFQCICMPGYEGVHCE
VNTDECASSPCLHNGRCLDKINEFQCECPTGFTGHLQYDVDECASTPCKNGAKCLDGPNT
YTCVCTEGYTGTHCEVDIDECDPDPCHYGSKDGVATFTCLCRPGYTGHHCETNINECSSQ
PCRHGGTCQDRDNAYLCFCLKGTTGPNCEINLDDCASSPCDSGTCLDKIDGYECACEPGYT

25 GSMCNINIDECAGNPCHNGGTCEDEGINGFTCRCPGEGYHDPTCLSEVNECNSNPCVHGACRD
SLNGYKCDGDPGWSGTNCDINNNECESNPCVNGGTCKDMTSGYVCTCREGFGSPNCQTNIN
ECASNPCLNQGTICDDVAGYKCNCLLPYTGATCEVVLAPCAPSPCRNNGGECRQSEDIYESFS
CVCPTGWQQTCEVDINECVLSPCRHGASCQNTHTGGYRCHCQAGYSGRNCETDIDDCRPNP
CHNGGSCTDGINTAFCDCLPGFRGTFCCEEDINECASDPCRNGANCTDCVDSYTCTCPAGFS

30 GIHCENNTPDCTESSCFNGGTCTVDGINSFTCLCPPGFTGSYCQHDVNECDSQPCLHGGTCQ
DGCGSYRCTCPQGYTGPNQNLVHWCDSPPCKNGGKQWQTHQYRCECPSGWTGLYCDVPS
VSCEVAAQRQGVQDVARLCQHGGCLVDAGNTHHCRCQAGYTGSYCEDLVDECSPSPCQNGAT
CTDYLGGYSCKCVAGYHGVNCSEEIDECLSHPCQNGGTCLDLPNQTYKCSGPRGTQGVHCEI
NVDDCNPPVDPVSRSPKCFNNGTCTVDQVGGYSCTCPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDARGT

35 QNCVQRVNDFHCECRAGHTGRRCESVINGCKGKPKNGGTCAVASNTARGFICKCPAGFEG
ATCENDARTCGSLRCLNGGTCTISGPRSPTCLCLGPFTGPECQFPASSPCLGGNPCYNQGTCT

EPTSESPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSFGGGAGRDIPPLIEEACELPECQEDAGNKVCS
 LQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDQCRAE
 GQCNPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVVVVLMPPEQLR
 NSSFHFLRELSRVLHTNVVFKRDAHGQQMIFPYYGREEELRKHPIKRAAEGWAAPDALLGQ
 5 VKASLLPGGSEGGRRRRELDPMVGRSIVYLEIDNRQCVQASSQCFQSATDVAAFLGALAS
 LGSLNIPYKIEAVQSETVEPPPPAQLHFMVAAAAFVLLFFVGCGLLSRKRRRQHGLWLF
 PEGFKVSEASKKKRREPLGEDSVGLKPLKNASDGALMDDNQNEWGDEDLETKKFRFEEPVV
 LPDLDDQTDHRQWTQQHLDAADLRMSAMAPTPPQGEVDADCMDVNVVRGPDGFTPLMIASCS
 GGGLETGNSEEEEDAPAVISDFIYQGASLHNQTDRTGETALHLAARYSRSDAAKRLLLEASA
 10 DANIQDNMGRTPLHAAVSADAQGVFQILIRNRATDL DARMHDGTTPLILAAARLAVEGMLED
 LINSHADVNAVDDLKGSALHWAAAVNNVDAAVVLLKNGANKDMQNNREETPLFLAAREGSY
 ETAKVLLDHFANRDI TDHMDRLPRDIAQERMHHDIVRLLDEYNLVRSPQLHGAPLGGTPTL
 SPPLCSPNGYLGSLKPGVQGGKVRKPSSKGLACGSKEAKDLKARRKKSQDGKGCLLDSSGM
 LSPVDSLESPHGYLSDVASPPLLSPFPQQSPSVPLNHLPGMPDTHLGIGHLNVAAPPEMAA
 15 LGGGRLAFETGPRLSHLPVASGTSTVLGSSSGGALNFTVGGSTSLNGQCEWLSRLQSGM
 VPNQYNPLRGSVAPGPLSTQAPSLQHGMVGPLHSSLAASALSQMMSYQGLPSTRLATQPHL
 VQTQQVQPQNLQMQQQNLQPANIQQQSLQPPPPPPQPHLGVSSAASGHLGRSFLSGEPSQ
 ADVQPLGPSSLAVHTILPQESPALPTSLPSSLVPPVTAAQFLTPPSQHSYSSPVDNTPSHQ
 LQVPEHPFLTPSPESPDQWSSSSPHSNVSDWSEGVSSPPTSMQSQIARIPEAFK

20 **Isoforma 1 de la preproteína humana del locus neurogénico Notch de proteína
 homóloga 2 NP_077719.2 (SEQ ID NO: 25)**

MPALRPALLWALLALWLCCAAPAHALQCRDGYEPCVNEGMCVITYHNGTGYCKCPEGFLGEY
 CQHRDPCEKNRCQNGGTCVAQAMLGKATCRCASGFTGEDCQYSTSHPCFVSRPCLNGGTCH
 MLSRDTYECTCQVGFTGKECQWTDACL SHPCANGSTCTTVANQFSCKCLTGFTGQKCETDV
 25 NECDIPGHCQHGGTCLNLPGSYQCQCPQGFTGQYCDSLYVPCAPSPCVNGGTCRQTGDFTF
 ECNCLPGFEGSTCERNIDDCPNHRCQNGGVCVDGVNTYNCRCPPQWTGQFCTEDVDECLLQ
 PNACQNGGTCANRNGGYGCVCVNGWSGDDCSENIDDAFASCTPGSTCIDRVASFSCMCPE
 GKAGLLCHLDDACISNPCHKGALCDTNPLNGQYICTCPQGYKGADCTEDVDECAMANSNPC
 EHAGKCVNTDGAFFHCECLKGYAGPRCEMDINECHSDPCQNDATCLDKIGGFTCLCMPGFKG
 30 VHCELEINECQSNPCVNNGQCVDKVNRFOCLCPPGFTGPVCQIDIDDCSSTPCLNGAKCID
 HPNGYECQCATGFTGVLCEENIDNCDPDPCHHGQCQDGIDSYTCICNPGYMGAI CSDQIDE
 CYSSPCLNDGRCIDLVNGYQCNCQPGTSGVNCEINFDDCASNPCIHGICMDGINRYSCVCS
 PGFTGQRCNIDIDECASNPCRKGATCINGVNGFRCICPEGPHHPSCYSQVNECLSNPCIHG
 NCTGGLSGYKCLCDAGWVGINCEVDKNECLSNPCQNGGTCDNLVNGYRCTCKKGFKGYNCQ
 35 VNIDECASNPCLNQGTCTFDDISGYTCHCVLPYTGNKCQTVLAPCSPNPCENAAVCKESP NF
 ESYTCLCAPGWQQRCTIDIDECISKPCMNHGLCHNTQGSYMCECPPGFSGMDCCEEDIDDC
 LANPCQNGGSCMDGVNTFSCCLCPGFTGDKCQTD MNECLSEPCKNGGTCS DYVNSYTCKCQ

AGFDGVHCENNINECTESSCFNGGTCVDGINSFSCLCPVGFTGSFCLHEINECSSHPCLNE
 GTCVDGLGTYRCSCPLGYTGKNCQTLVNLCRSRSPCKNKGTCVQKKAESQCLCPSGWAGAYC
 DVPNVSCDIAASRRGVLVEHLCQHSGVCINAGNTHYCQCPLGYTGSYCEEQLDECASNPCQ
 HGATCSDFIGGYRCECVPGYQGVNCEYEVEDECQNQPCQNGGTCIDLNVNHFKCSCPPGTRGL
 5 LCEENIDDCARGPHCLNGGQCMDRIGGYSCRLPGFAGERCEGDINECLSNPCSSEGS LDC
 IQLTNDYLCVCRSAFTGRHCETFVDVCPQMPCLNNGGTCAVASNMPDGFICRCPPGFSGARC
 QSSCGQVKCRKGEQCVHTASGPRCFCPSPRDCESGCASSPCQHGGSCHPQRQPPYYSCQCA
 PPFSGSRCELYTAPPSTPPATCLSQYCADKARDGVCDEACNSHACQWDGGDCSLTMENPWA
 NCSSPLPCWDYINNQCDEL CNTVECLFDNFECQGN SKTCKYDKYCADHFKDNHCDQGCNSE
 10 ECGWDGLDCAADQPENLAEGTLVIVVLMPP EQLLQDARSFLRALG TLLHTNLRIKRDSQGE
 LMVYPYYGEKSAAMKKQRMTRRSLPGEQE QE VAGSKVFLEIDNRQCVQDS DHCFKNTDAAA
 ALLASHAIQGTLSYPLVSVVSESLTPERTQLLYLLAVAVVIILFIILLGVIMAKRKRKHGS
 LWLPEGFTLRRDASNHKRREPVGQDAVGLKNLSVQVSEANLIGTGTSEHWVDDEGPQPKKV
 KAEDEALLSEEDDPIDRRPWTQQHLEAADIRRTPSLALT PPQAEQEVDVLDVNV RGPDGCT
 15 PLMLASLRGGSSDLSD EDEDAEDSSANIITDLVYQGASLQAQTDRTGEMALHLAARYSRAD
 AAKRLLDAGADANAQDNMGR CPLHAAVAADAQGVFQILIRNRVTDLDARMNDGTTPLILAA
 RLAVEGMVAELINCQADVNAVDDHGKSALHWAAVNNVEATLLLLKNGANRDMQDNKEETP
 LFLAAREGSYEA AKILLDHFANRDITDHMDRLPRDVARDRMHHDIVRL LDEYNVTPSPPGT
 VLTSALSPVICGPNRSFLSLKHTPMGKKSRRPSAKSTMPTSLPNLAKEAKDAKGSRRKKSL
 20 SEKVQLSESSVTLSPVDSLES PHTYVSDTTSSPMITSPGILQASPNPMLATAAPPAPVHAQ
 HALSFSNLHEMQPLAHGASTVLP SVSQLLSHHHIVSPGSGSAGSL SRLHPVPVPADWMNRM
 EVNETQYNEMFGMVLAPAE GTHPGIAPQSRPPEGKHITTPREPLPPIVTFQLIPKGSIAQP
 AGAPQPQSTCPPAVAGPLPTMYQIPEMARLPSVAFPTAMMPQQDGQVAQTILPAYHFPFAS
 VGKYPTPPSQHSYASSNAAERTPSHSGHLQGEHPYLTSPESP DQWSSSSPHSASDWS DVT
 25 TSPTPGGAGGGQRGPGTHMSEPPHNNMQVYA

Isoforma 2 del precursor humano del locus neurogénico Notch de proteína homóloga 2 NP_001186930.1 (SEQ ID NO: 26)

MPALRPALLWALLALWLCCAAPAHALQCRDGYEPCVNEGMCV TYHNGTGYCKCPEGFLGEY
 CQHRDPCEKNRCQNGGTCVAQAMLGKATCRCASGFTGEDCQYSTSHPCFVSRPCLNGGTCH
 30 MLSRDTYECTCQVGFTGKECQWTDACL SHPCANGSTCTTVANQF SCKCLTGFTGQKCETDV
 NECDIPGHCQHGGTCLNLP GSYQCQCPQGFTGQYCDSLYVPCAPSPCVNGGTCRQTGDFTF
 ECNCLPGFEGSTCERNIDDCPNHRCQNGGVCVDGVNTYNCRCPPQWTGQFCTEDVDECLLQ
 PNACQNGGTCANRN GGYGCVCVNGWSGDDCSENIDDCAFASCTPGSTCIDRVASFSCMCPE
 GKAGLLCHLDDACISNPCHKGALCDTNPLNGQYICTCPQGYKGADCTEDVDECAMANSNPC
 35 EHAGKCVNTDGA FHCECLKGYAGPRCEMDINECHSDPCQNDATCLDKIGGFTCLCMPGFKG
 VHCELEINECQSNPCVNNGQCVDKVNRFQCLCPPGFTGPVCQIDIDDCSSTPCLNGAKCID
 HPNGYECQCATGFTGVLCEENIDNCDPDPCHHGQCQDGIDSYTCICNPGYMGAI CSDQIDE

CYSSPCLNDGRCIDLNVNGYQCNCQPGTSGVNCEINFDDCASNPCIHGICMDGINRYSCVCS
 PGFTGQRCNIDIDECASNPCRKGATCINGVNGFRCICPEGPHHPSCYSQVNECLSNPCIHG
 NCTGGLSGYKCLCDAGWVGINCEVDKNECLSNPCQNGGTCDNLVNGYRCTCKKGFKGYNCQ
 VNIDECASNPCLNQGTCTFDDISGYTCHCVLPYTGKNCQTVLAPCSPNPCENAAVCKESPNT
 5 ESYTCLCAPGWQQRCTIDIDECISKPCMNHGLCHNTQGSYMCECPPGFSGMDCEEDIDDC
 LANPCQNGGSCMDGVNTFSCCLCLPGFTGDKCQTMNECLSEPCKNGGTCSYVNSYTCKCQ
 AGFDGVHCENNINECTESSCFNGGTCTVDGINSFSCCLCPVGFTGSFCLHEINECSSHPCLNE
 GTCVDGLGTYRCSCLPGYTGKNCQTLVNLCRSRSPCKNKGTCVQKKAESQCLCPSGWAGAYC
 DVPNVSCDIAASRRGVLVEHLCQHSGVCINAGNTHYCQCPLGYTGSYCEEQLDECASNPCQ
 10 HGATCSDFIGGYRCECVPGYQGVNCEYEVEDECQNQPCQNGGTCTIDLNVNHFKCSCPPGTRGM
 KSSLISIFHPGHCLKL

**Precursor humano del locus neurogénico Notch de proteína homóloga 3
NP_000426.2 (SEQ ID NO: 27)**

MGPARGRRRRRRPMSPPPPPPVRALPLLLLLAGPGAAAPPCLDGSPCANGGRCTQLPSR
 15 EAACLCPPGWVGERCQLEDPCCHSGPCAGRGVCQSSVVAGTARFSCRCPRGFRGPDCSLPDP
 CLSSPCAHGARCSVGPDGRFLCSCPPGYQGRSCRSDVDECRVGEPCRHHGGTCLNTPGSFRC
 QCPAGYTGPLCENPAVPCAPSPCRNGGTCTRQSGDLTYDCACLPGFEGQNCENVDDCPGHR
 CLNGGTCTVDGVNTYNCQCPPEWTGQFCTEDVDECQLQPNACHNGGTCTFNTLGGHSCVCVNG
 WTGESCSQNIDDCATAVCFHGATCHDRVASFYCACPMGKTGLLCHLDDACVSNPCHEDAIC
 20 DTNPVNGRAICTCPPGFTGGACDQDVDECSIGANPCEHLGRCVNTQGSFLCQCGRGYTGPR
 CETDVNECLSGPCRNOATCLDRIGQFTCICMAGFTGTyceVDIDECQSSPCVNGGVCKDRV
 NGFSTCTPSGFSGSTCQLDVDECASTPCRNGAKCVDQPDGYECRCAEGFEGTLCDRNVDDC
 SPDPCHHGRCVDGIAFSACAPGYTGTRCESQVDECRSQPCRHHGKCLDLVDKYLRCRPS
 GTTGVNCEVNIDDCASNPCTFGVCRDGINRYDCVCQPGFTGPLCNVEINECASSPCGEGGS
 25 CVDGENGFRLCPPGSLPPLCLPPSHPCAHEPCSHGICYDAPGGFRCVCEPGWSGPRCSQS
 LARDACESQPCRAGGTCS SDGMGFHCTCPPGVQGRQCELLSPCTPNPCEHHGRCESAPGQL
 PVCSCPQGWQGPRCQQDVDECA GPAPCGPHGICTNLAGSFSTCHGGYTGPSCDQDINDCD
 PNPCLNGGSCQDGVGSFSCSCLPGFAGPRCARDVDECLSNPCGPGTCTDHVASFTCTCPPG
 YGGFHCEQDL PDCSPSSCFNGGTCTVDGVNSFSCLCRPGYTGAHCQHEADPCLSRPCLHGGV
 30 CSAAHPGFRCTCLESFTGPQCQTLVDWCSRQPCQNGGRCVQTGAYCLCPPGWSGRLCDIRS
 LPCREAAAQIGVRLEQLCQAGGQCVDEDEDSSHYCVCPEGRTGSHCEQEVDPCLAQPCQHGGT
 CRGYMGGYMCECLPGYNGDNCEDDVDECASQPCQHGGSCIDL VARYLCSCPPGTGLVLCEI
 NEDDCGPGPPLDSGPRCLHNGTCDLVGGFRCTCPPGYTGLRCEADINECRSGACHAAHTR
 DCLQDPGGGFRCLCHAGFSGPRCQTVLSPCESQPCQHGGQCRPSPGPGGGLTFTCHCAQPF
 35 WGPRCERVARSCRELQCPVGVPCQQT PRGPRCACPPGLSGPSCRSFPGSPPGASNASCAA
 PCLHGGSCRPA PLAPFFRCACAQGWTPRCEAPAAPEVSEEPRCPRAACQAKRGDQRCDR
 ECNSPGCGWDGGDCSLSVGDPWRQCEALQCWRLFNNSRCDPACSSPACLYDNFDCHAGGRE

RTCNPVYEKYCADHFADGRCDQGCNTEECGWDGLDCASEVPALLARGVLVLTVLLPPEELL
 RSSADFLQRLSAILRTSLRFRLDAHQQAMVFPYHRPSPGSEPRARRELAPEVIGSVVMLEI
 DNRLCLQSPENDHCFPDAQSAADYLGALSAVERLDFPYPLRDVRGEPLEPPEPSVPLLPLL
 VAGAVLLLVLVLGVMVARRKREHSTLWFPEGFSLHKDVASGHKGRREPVGQDALGMKNMA
 5 KGESLMGEVATDWMDETECPKRLKVEEPPGMGAEAEVDCRQWTQHHLVAADIRVAPAMALT
 PPQGDADADGMDVNVVRGPDGFTPLMLASFCCGALEPMPTEEDEADDTASIIISDLICQGAQ
 LGARTDRTGETALHLAARYARADAAKRLLDAGADTNAQDHSGRTPHHTAVTADAQGVFQIL
 IRNRSTDLDARMADGSTALILAAARLAVEGMVEELIASHADVNAVDELGKSALHWAAAVNNV
 EATLALLKNGANKMDMQDSKEETPLFLAAREGSYEAAKLLLDHFANREITDHLDRLPDVAQ
 10 ERLHQDIVRLLDQPSGPRSPPGPHGLGPLLCPPGAFLPGLKAAQSGSKKSRRPPGKAGLGP
 QGPRGRGKKLTLACPGPLADSSVTLSPVDSLDSRPFGGPPASPGGFPLEGPYAAATATAV
 SLAQLGPGRAGLGRQPPGGCVLSLGLLNPFVAVPLDWARLPPPAPPGPSFLLPLAPGPQLL
 NPGTPVSPQERPPPYLAVPGHGEEYPAAGAHSSPPKARFLRVPSEHPYLTPSPESPEHWAS
 PSPPSLSDWSESTPSPATATGAMATTTGALPAQPLPLSVPSLAQAQTQLGPQPEVTPKRQ
 15 VLA

**Preproteína humana del locus neurogénico Notch de proteína homóloga 4
NP_004548.3 (SEQ ID NO: 28)**

MQPPSLLLLLLLLLLLLLVCVSVVRPRGLLCGSFPEPCANGGTCLSLSLGQGTCCAPGFLGET
 CQFPDPCQNAQLCQNGGSCQALLPAPLGLPSSPSPLTPSFLCTCLPGFTGERCQAKLEDPC
 20 PPSFCSKRGRCHIQASGRPQCSCMPGWTGEQCQLRDFCSANPCVNNGVCLATYPQIQCHCP
 PGFEGHACERDVNECFQDPGPCPKGTSCHNTLGSFQCLCPVGQEGPRCEL RAGPCPPRGCS
 NGGTCQLMPEKDSTFHLCLCPPGFIGPDCEVNPDCVSHQCQNGGTCQDGLDITYTCLCPET
 WTGWDCSEDVDECETQGPPHCRNGGTCQNSAGSFHCVCVSGWGGTSCEENLDDCIAATCAP
 GSTCIDRVGSFSCLCPPGRTGLLCHLEDMCLSQPCHGDAQCSTNPLTGSTLCLCPGYSGP
 25 TCHQDLDECLMAQQGPSPCEHGGSCLNTPGSFNCLCPPGYTGSRCADHNECLSQPCHPGS
 TCLDLLATFHCLCPPGLEQLCEVETNECASAPCLNHADCHDLLNGFQCICLPGFSGRCE
 EDIDECRSSPCANGGQCQDQPGAFHCKCLPGFEGPRCQTEVDECLSDPCPVGASCLDLPGA
 FFCLCPSGFTGQLCEVPLCAPNLCQPKQICKDQKDKANCLCPDGSPGCAPPEDNCTCHHGH
 CQRSSCVCDVGTGPECEAELGGCISAPCAHGGTCYPQPSGYNCTCPTGYTGPTCSEEMTA
 30 CHSGPCLNGGSCNPSPGGYYCTCPPSHTGPQCQTSTDYCVSAPCFNGGTCVNRPGTFSCLC
 AMGFQGP RCEGKLRPSCADSPCRNRATCQDSPQGPRCLCPTGYTGGSCQTLMDLCAQKPCP
 RNSHCLQTGPSFHCLCLQGWTGPLCNLPLSSCQKAALSQGIDVSSLCHNGGLCVDSGPSYF
 CHCPPGFQGSCLQDHVNPCESRPCQNGATCMAQPSGYLCQCAPGYDGQNSKELDACQSQP
 CHNHGTCTPKPGGFHCACPPGFVGLRCEGDVDECLDQPCHPGTGAACHSLANAFYCQCLPG
 35 HTGQWCEVEIDPCHSQPCFHGGTCEATAGSPLGFICHCPKGFEGPTCSHRAPSCGFHHCHH
 GGLCLPSPKPGFP RACLSGYGGPDCLTPPAPKGC GPPSPCLYNGSCSETTGLGGPGFRC
 SCPHSSPGPRCQKPGAKGCEGRSGDGACDAGCSGPGGNWDGGDCSLGVPDPWKGCPSHSRC

WLLFRDQGCHPQCDSEECLEFDGYDCETPPACTPAYDQYCHDHFHNGHCEKGCNTAECGWDG
 GDCRPEDGDPEWGPSLALLVVLSPPALDQQLFALARVLSLTLRVGLWVRKDRDGRDMVYPY
 PGARAEKLGGRDPTYQERAAQTQPLGKETDLSAGFVVVMGVDLSRCGPDHPASRCPW
 DPGLLLRFLAAMAAGALEPLLPGLLAVHHPHAGTAPPANQLPWPVLCSPVAGVILLALGA
 5 LVLQLIRRRRREHGALWLPFGFTRRPRTQSAPHRRRPPLGEDSIGLKALKPKAEVDEEDGV
 VMCSGP EEGEEVGQAEETGPPSTCQLWSLSGGCGALPQAAMLTPPQSEMEAPDLDTGRPD
 GVTPLMSAVCCGEVQSGTFQGAWLGCPEPWEPLLDGGACPQAHTVGTGETPLHLAARFSRP
 TAARRLLEAGANPNQPDRAGRTPHAAVAADAREVCQLLLRSRQTAVDARTEDGTTPLMLA
 ARLAVEDLVEELIAAQADVGARDKWGKTALHWAAAVNNARAARSLQAGADKDAQDNREQT
 10 PLFLAAREGAVEVAQLLLGLGAARELRDQAGLAPADVAHQRNHWDLLTLLLEGAGPPEARHK
 ATPGREAGPFPRTVSVSVPPHGGGALPRCRTLSAGAGPRGGGACLQARTWSVDLAARGG
 GAYSHCRSLSGVGAGGGPTPRGRRFSAGMRGPRPNPAIMRGRYGVAAGRGGRVSTDDWPCD
 WVALGACGSASNIPIPPCLTPSPERGSPQLDCGPPALQEMPINQGGEGKK

En algunas realizaciones, el núcleo Notch del polipéptido del receptor Notch
 15 quimérico contiene una porción de SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO:
 26, SEQ ID NO: 27, o SEQ ID NO: 28. En algunos formas de realización, el
 polipéptido del receptor Notch quimérico contiene 50 a 1000 aminoácidos de SEQ
 ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, o SEQ ID NO: 28. En
 algunas realizaciones, el polipéptido del receptor Notch quimérico contiene de 50 a
 20 900 aminoácidos, de 100 a 800 aminoácidos, de 200 a 700 aminoácidos, de 300 a
 600 aminoácidos, de 400 a 500 aminoácidos de la SEQ ID N°: 24, SEQ ID N°: 25,
 SEQ ID N°: 26, SEQ ID NO: 27, o SEQ ID NO: 28. En algunas realizaciones, el
 polipéptido del receptor Notch quimérico contiene los aminoácidos 1374 a 1734 de
 SEQ ID NO: 27.

En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de Notch, como se describe
 en este documento, es al menos 80% idéntica a una secuencia de aminoácidos
 correspondiente en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO:
 27, o SEQ ID NO: 28. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de
 Notch es 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,
 30 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a una secuencia de aminoácidos
 correspondiente en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO:
 27 o SEQ ID NO: 28. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de
 Notch, como se describe en este documento, puede variar de la secuencia de
 aminoácidos de SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID N°: 26, SEQ ID N°: 27, o
 35 SEQ ID N°: 28 por 1 a 50 aminoácidos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 aminoácidos.

En algunas realizaciones, la secuencia de ARNm de Notch, como se describe en la presente memoria, es la SEQ ID NO: 29, la SEQ ID NO: 30, la SEQ ID NO: 31, la
5 SEQ ID NO: 32, o la SEQ ID NO: 33.

ARNm humano de Notch 1 (NOTCH1) NM_017617.4 (SEQ ID NO: 29)

ATGCCGCCGCTCCTGGCGCCCCTGCTCTGCCTGGCGCTGCTGCCCGCGCTCGCCGCACGAG
GCCCCGCGATGCTCCCAGCCCCGGTGAGACCTGCCTGAATGGCGGGAAGTGTGAAGCGGCCAA
TGGCACGGAGGCCTGCGTCTGTGGCGGGGCCTTCGTGGGCCCCGCGATGCCAGGACCCCAAC
10 CCGTGCCTCAGCACCCCCTGCAAGAACGCCGGGACATGCCACGTGGTGGACCGCAGAGGCG
TGGCAGACTATGCCTGCAGCTGTGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCCCTCTGCCTGACACCCCCT
GGACAATGCCTGCCTCACCAACCCCCTGCCGCAACGGGGGCACCTGCGACCTGCTCACGCTG
ACGGAGTACAAGTGCCGCTGCCCGCCCCGGCTGGTCAGGGAAATCGTGCCAGCAGGCTGACC
CGTGCGCCTCCAACCCCCTGCGCCAACGGTGGCCAGTGCCTGCCCTTCGAGGCCTCCTACAT
15 CTGCCACTGCCCACCCAGCTTCCATGGCCCCACCTGCCGGCAGGATGTCAACGAGTGTGGC
CAGAAGCCCCGGGCTTTGCCGCCACGGAGGCACCTGCCACAACGAGGTGGGCTCCTACCGCT
GCGTCTGCCGCGCCACCCACACTGGCCCCAACTGCGAGCGGCCCTACGTGCCCTGCAGCCC
CTCGCCCCTGCCAGAACGGGGGCACCTGCCGCCCCACGGGCGACGTCACCCACGAGTGTGCC
TGCCTGCCAGGCTTCACCGGCCAGAACTGTGAGGAAAATATCGACGATTGTCCAGGAAACA
20 ACTGCAAGAACGGGGGTGCCTGTGTGGACGGCGTGAACACCTACAACCTGCCGCTGCCCGCC
AGAGTGGACAGGTCAGTACTGTACCGAGGATGTGGACGAGTGCCAGCTGATGCCAAATGCC
TGCCAGAACGGCGGGACCTGCCACAACACCCACGGTGGCTACAACCTGCGTGTGTGTCAACG
GCTGGACTGGTGAGGACTGCAGCGAGAACATTGATGACTGTGCCAGCGCCGCCTGCTTCCA
CGGCGCCACCTGCCATGACCGTGTGGCCTCCTTCTACTGCGAGTGTCCCCATGGCCGCACA
25 GGTCTGCTGTGCCACCTCAACGACGCATGCATCAGCAACCCCCTGTAACGAGGGCTCCAAC
GCGACACCAACCCTGTCAATGGCAAGGCCATCTGCACCTGCCCTCGGGGTACACGGGCCC
GGCCTGCAGCCAGGACGTGGATGAGTGCTCGCTGGGTGCCAACCCCCTGCGAGCATGCGGGC
AAGTGCATCAACACGCTGGGCTCCTTCGAGTGCCAGTGTCTGCAGGGCTACACGGGCCCCC
GATGCGAGATCGACGTCAACGAGTGCCTCTCGAACCCGTGCCAGAACGACGCCACCTGCCT
30 GGACCAGATTGGGGAGTTCCAGTGCATCTGCATGCCCGGCTACGAGGGTGTGCACTGCGAG
GTCAACACAGACGAGTGTGCCAGCAGCCCCCTGCCTGCACAATGGCCGCTGCCTGGACAAGA
TCAATGAGTTCCAGTGCAGAGTGCCCCACGGGCTTCACTGGGCATCTGTGCCAGTACGATGT
GGACGAGTGTGCCAGCACCCCCTGCAAGAATGGTGCCAAGTGCCCTGGACGGACCCAACACT
TACACCTGTGTGTGCACGGAAGGGTACACGGGGACGCACTGCGAGGTGGACATCGATGAGT
35 GCGACCCCGACCCCTGCCACTACGGCTCCTGCAAGGACGGCGTCGCCACCTTCACCTGCCT
CTGCCGCCCAGGCTACACGGGCCACCACTGCGAGACCAACATCAACGAGTGCTCCAGCCAG

CCCTGCCGCCACGGGGGCACCTGCCAGGACCGCGACAACGCCTACCTCTGCTTCTGCCTGA
 AGGGGACCACAGGACCCAACTGCGAGATCAACCTGGATGACTGTGCCAGCAGCCCCTGCGA
 CTCGGGCACCTGTCTGGACAAGATCGATGGCTACGAGTGTGCCTGTGAGCCGGGCTACACA
 GGGAGCATGTGTAACATCAACATCGATGAGTGTGCGGGCAACCCCTGCCACAACGGGGGCA
 5 CCTGCGAGGACGGGCATCAATGGCTTCACCTGCCGCTGCCCCGAGGGCTACCACGACCCAC
 CTGCCTGTCTGAGGTCAATGAGTGCAACAGCAACCCCTGCGTCCACGGGGCCTGCCGGGAC
 AGCCTCAACGGGTACAAGTGC GACTGTGACCCTGGGTGGAGTGGGACCAACTGTGACATCA
 ACAACAATGAGTGTGAATCCAACCCTTGTGTCAACGGCGGCACCTGCAAAGACATGACCAG
 TGGCTACGTGTGCACCTGCCGGGAGGGCTTCAGCGGTCCCAACTGCCAGACCAACATCAAC
 10 GAGTGTGCGTCCAACCCATGTCTGAACCAGGGCACGTGTATTGACGACGTTGCCGGGTACA
 AGTGCAACTGCCTGCTGCCCTACACAGGTGCCACGTGTGAGGTGGTGCTGGCCCCGTGTGC
 CCCCAGCCCCTGCAGAAACGGCGGGGAGTGCAGGCAATCCGAGGACTATGAGAGCTTCTCC
 TGTGTCTGCCCCACGGGCTGGCAAGGGCAGACCTGTGAGGTGACATCAACGAGTGC GTTC
 TGAGCCCCGTGCCGGCACGGCGCATCCTGCCAGAACACCCACGGCGGCTACCGCTGCCACTG
 15 CCAGGCCGGCTACAGTGGGCGCAACTGCGAGACCGACATCGACGACTGCCGGCCCAACCCG
 TGTCAACAACGGGGGCTCCTGCACAGACGGCATCAACACGGCCTTCTGCGACTGCCTGCCCG
 GCTTCCGGGGCACTTTCTGTGAGGAGGACATCAACGAGTGTGCCAGTGACCCCTGCCGCAA
 CGGGGCCAACTGCACGGACTGCGTGGACAGCTACACGTGCACCTGCCCCGCGAGGCTTCAGC
 GGGATCCACTGTGAGAACAAACACGCCTGACTGCACAGAGAGCTCCTGCTTCAACGGTGGCA
 20 CCTGCGTGGACGGCATCAACTCGTTACCTGCCTGTGTCCACCCGGCTTCACGGGCAGCTA
 CTGCCAGCACGATGTCAATGAGTGC GACTCACAGCCCCTGCCTGCATGGCGGCACCTGTCAG
 GACGGCTGCGGCTCCTACAGGTGCACCTGCCCCAGGGCTACACTGGCCCCAACTGCCAGA
 ACCTTGTGCACTGGTGTGACTCCTCGCCCTGCAAGAACGGCGGCAAATGCTGGCAGACCCA
 CACCCAGTACCGCTGCGAGTGCCCCAGCGGCTGGACCGGCCTTTACTGCGACGTGCCCAGC
 25 GTGTCTGTGAGGTGGCTGCGCAGCGACAAGGTGTTGACGTTGCCCGCCTGTGCCAGCATG
 GAGGGCTCTGTGTGGACGCGGGCAACACGCACCACTGCCGCTGCCAGGCGGGCTACACAGG
 CAGCTACTGTGAGGACCTGGTGGACGAGTGCTCACCCAGCCCCTGCCAGAACGGGGCCACC
 TGCACGGACTACCTGGGCGGCTACTCCTGCAAGTGC GTGGCCGGCTACCACGGGGTGAACT
 GCTCTGAGGAGATCGACGAGTG CCTCTCCACCCCTGCCAGAACGGGGGCACCTGCCTCGA
 30 CCTCCCCAACACCTACAAGTGCTCCTGCCACGGGGCACTCAGGGTGTGCACTGTGAGATC
 AACGTGGACGACTGCAATCCCCCGTTGACCCCGTGTCCCGGAGCCCCAAGTGCTTTAACA
 ACGGCACCTGCGTGGACCAGGTGGGCGGCTACAGCTGCACCTGCCCGCCGGGCTTCGTGGG
 TGAGCGCTGTGAGGGGGATGTCAACGAGTGCTGTCCAATCCCTGCGACGCCC GTGGCACC
 CAGAACTGCGTGCAGCGCGTCAATGACTTCCACTGCGAGTGCCGTGCTGGTCACACCGGGC
 35 GCCGCTGCGAGTCCGT CATCAATGGCTGCAAAGGCAAGCCCTGCAAGAATGGGGGCACCTG
 CGCCGTGGCCTCCAACACCGCCCGCGGGTT CATCTGCAAGTGCCCTGCGGGCTTCGAGGGC
 GCCACGTGTGAGAATGACGCTCGTACCTGCGGCAGCCTGCGCTGCCTCAACGGCGGCACAT
 GCATCTCCGGCCCGCGCAGCCCCACCTGCCTGTGCCTGGGCCCCTTCACGGGCCCCGAATG

CCAGTTCCCGGCCAGCAGCCCCCTGCCTGGGCGGCAACCCCTGCTACAACCAGGGGACCTGT
 GAGCCCACATCCGAGAGCCCCTTCTACCGTTGCCTGTGCCCCGCCAAATTCAACGGGCTCT
 TGTGCCACATCCTGGACTACAGCTTCGGGGGTGGGGCCGGGCGCGACATCCCCCGCCGCT
 GATCGAGGAGGCGTGCGAGCTGCCCCAGTGCCAGGAGGACGCGGGCAACAAGGTCTGCAGC
 5 CTGCAGTGCAACAACCACGCGTGCGGCTGGGACGGCGGTGACTGCTCCCTCAACTTCAATG
 ACCCCTGGAAGAACTGCACGCAGTCTCTGCAGTGCTGGAAGTACTTCAGTGACGGCCACTG
 TGACAGCCAGTGCAACTCAGCCGGCTGCCTCTTCGACGGCTTTGACTGCCAGCGTGCGGAA
 GGCCAGTGCAACCCCTGTACGACCAGTACTGCAAGGACCACTTCAGCGACGGGCACTGCG
 ACCAGGGCTGCAACAGCGCGGAGTGCGAGTGGGACGGGCTGGACTGTGCGGAGCATGTACC
 10 CGAGAGGCTGGCGGCCGGCACGCTGGTGGTGGTGGTGTGATGCCGCCGGAGCAGCTGCGC
 AACAGCTCCTTCCACTTCCTGCGGGAGCTCAGCCGCGTGCTGCACACCAACGTGGTCTTCA
 AGCGTGACGCACACGGCCAGCAGATGATCTTCCCCTACTACGGCCGCGAGGAGGAGCTGCG
 CAAGCACCCCATCAAGCGTGCCGCCGAGGGCTGGGCCGCACCTGACGCCCTGCTGGGCCAG
 GTGAAGGCCTCGCTGCTCCCTGGTGGCAGCGAGGGTGGGCGGCGGCGGAGGGAGCTGGACC
 15 CCATGGACGTCCGCGGCTCCATCGTCTACCTGGAGATTGACAACCGGCAGTGTGTGCAGGC
 CTCCTCGCAGTGCTTCCAGAGTGCCACCGACGTGGCCGCATTCTTGGGAGCGCTCGCCTCG
 CTGGGCAGCCTCAACATCCCCTACAAGATCGAGGCCGTGCAGAGTGAGACCGTGGAGCCGC
 CCCC GCCGGCGCAGCTGCACTTCATGTACGTGGCGGCGGCCGCTTTGTGCTTCTGTTCTT
 CGTGGGCTGCGGGGTGCTGCTGTCCCGCAAGCGCCGGCGGCAGCATGGCCAGCTCTGGTTT
 20 CCTGAGGGCTTCAAAGTGTCTGAGGCCAGCAAGAAGAAGCGGCGGGAGCCCCCTCGGCGAGG
 ACTCCGTGGGCCTCAAGCCCCCTGAAGAACGCTTCAGACGGTGCCCTCATGGACGACAACCA
 GAATGAGTGGGGGACGAGGACCTGGAGACCAAGAAGTTCCGGTTCGAGGAGCCCGTGGTT
 CTGCCTGACCTGGACGACCAGACAGACCACCGGCAGTGGACTCAGCAGCACCTGGATGCCG
 CTGACCTGCGCATGTCTGCCATGGCCCCCACACCGCCCCAGGGTGAGGTTGACGCCGACTG
 25 CATGGACGTCAATGTCCGCGGGCCTGATGGCTTACCCCCGCTCATGATCGCCTCCTGCAGC
 GGGGGCGGCCTGGAGACGGGCAACAGCGAGGAAGAGGAGGACGCGCCGGCCGTCATCTCCG
 ACTTCATCTACCAGGGCGCCAGCCTGCACAACCAGACAGACCGCACGGGCGAGACCGCCTT
 GCACCTGGCCGCCCCGCTACTCACGCTCTGATGCCGCCAAGCGCCTGCTGGAGGCCAGCGCA
 GATGCCAACATCCAGGACAACATGGGCCGCACCCCGCTGCATGCGGCTGTGTCTGCCGACG
 30 CACAAGGTGTCTTCCAGATCCTGATCCGGAACCGAGCCACAGACCTGGATGCCCGCATGCA
 TGATGGCACGACGCCACTGATCCTGGCTGCCCCGCTGGCCGTGGAGGGCATGCTGGAGGAC
 CTCATCAACTCACACGCCGACGTCAACGCCGTAGATGACCTGGGCAAGTCCGCCCTGCACT
 GGGCCGCCGCGGTGAACAATGTGGATGCCGCAGTTGTGCTCCTGAAGAACGGGGCTAACAA
 AGATATGCAGAACAAACAGGGAGGAGACACCCCTGTTTCTGGCCGCCCGGGAGGGCAGCTAC
 35 GAGACCGCCAAGGTGCTGCTGGACCACTTTGCCAACCGGGACATCACGGATCATATGGACC
 GCCTGCCGCGCGACATCGCACAGGAGCGCATGCATCACGACATCGTGAGGCTGCTGGACGA
 GTACAACCTGGTGCAGCCCCGAGCTGCACGGAGCCCCGCTGGGGGGCACGCCACCCTG
 TCGCCCCGCTCTGCTCGCCCAACGGCTACCTGGGCAGCCTCAAGCCCGGCGTGCAAGGGCA

AGAAGGTCCGCAAGCCCAGCAGCAAAGGCCTGGCCTGTGGAAGCAAGGAGGCCAAGGACCT
 CAAGGCACGGAGGAAGAAGTCCCAGGACGGCAAGGGCTGCCTGCTGGACAGCTCCGGCATG
 CTCTCGCCCGTGGACTCCCTGGAGTCACCCCATGGCTACCTGTCAGACGTGGCCTCGCCGC
 CACTGCTGCCCTCCCCGTTCCAGCAGTCTCCGTCCGTGCCCCCTCAACCACCTGCCTGGGAT
 5 GCCCGACACCCACCTGGGCATCGGGCACCTGAACGTGGCGGCCAAGCCCGAGATGGCGGCG
 CTGGGTGGGGGCGGCCGGCTGGCCTTTGAGACTGGCCACCTCGTCTCTCCCACCTGCCTG
 TGGCCTCTGGCACCAGCACCGTCCTGGGCTCCAGCAGCGGAGGGGCCCTGAATTTCACTGT
 GGGCGGGTCCACCAGTTTGAATGGTCAATGCGAGTGGCTGTCCCGGCTGCAGAGCGGCATG
 GTGCCGAACCAATACAACCTCTGCGGGGGAGTGTGGCACCAGGCCCCCTGAGCACACAGG
 10 CCCCCCTCCCTGCAGCATGGCATGGTAGGCCCGCTGCACAGTAGCCTTGCTGCCAGCGCCCT
 GTCCCAGATGATGAGCTACCAGGGCCTGCCCAGCACCCGGCTGGCCACCCAGCCTCACCTG
 GTGCAGACCCAGCAGGTGCAGCCACAAACTTACAGATGCAGCAGCAGAACCTGCAGCCAG
 CAAACATCCAGCAGCAGCAAAGCCTGCAGCCGCCACCACCACCACCACAGCCGCACCTTGG
 CGTGAGCTCAGCAGCCAGCGGCCACCTGGGCCGGAGCTTCCTGAGTGGAGAGCCGAGCCAG
 15 GCAGACGTGCAGCCACTGGGCCCCAGCAGCCTGGCGGTGCACACTATTCTGCCCCAGGAGA
 GCCCCGCCCTGCCACGTGCGCTGCCATCCTCGCTGGTCCCACCCGTGACCGCAGCCCAGTT
 CCTGACGCCCCCCTCGCAGCACAGCTACTCCTCGCCTGTGGACAACACCCCCAGCCACCAG
 CTACAGGTGCCTGAGCACCCCTTCCTCACCCCGTCCCCTGAGTCCCCTGACCAGTGGTCCA
 GCTCGTCCCCGCATTCCAACGTCTCCGACTGGTCCGAGGGCGTCTCCAGCCCTCCCACCAG
 20 CATGCAGTCCCAGATCGCCCGCATTCCGGAGGCCTTCAAGTAAACGGCGCGCCCCACGAGA
 CCCCCGGCTTCCTTTTCCCAAGCCTTCGGGCGTCTGTGTGCGCTCTGTGGATGCCAGGGCCGA
 CCAGAGGAGCCTTTTTTAAACACATGTTTTTATACAAAATAAGAACGAGGATTTTAATTTT
 TTTTAGTATTTATTTATGTACTTTTTATTTTACACAGAAACACTGCCTTTTTTATTTATATGT
 ACTGTTTTATCTGGCCCCAGGTAGAACTTTTATCTATTCTGAGAAAACAAGCAAGTTCTG
 25 AGAGCCAGGGTTTTCTACGTAGGATGAAAAGATTCTTCTGTGTTTATAAAATATAAACAA
 AGATTCATGATTTATAAATGCCATTTATTTATTGATTCCTTTTTTCAAAATCCAAAAAGAA
 ATGATGTTGGAGAAGGGAAGTTGAACGAGCATAGTCCAAAAAGCTCCTGGGGCGTCCAGGC
 CGCGCCCTTTCCCCGACGCCACCCAACCCAAGCCAGCCCGGCCGCTCCACCAGCATCAC
 CTGCCTGTTAGGAGAAGCTGCATCCAGAGGCAAACGGAGGCAAAGCTGGCTCACCTTCCGC
 30 ACGCGGATTAATTTGCATCTGAAATAGGAAACAAGTGAAAGCATATGGGTTAGATGTTGCC
 ATGTGTTTTAGATGGTTTCTTGCAAGCATGCTTGTGAAAATGTGTTCTCGGAGTGTGTATG
 CCAAGAGTGCACCCATGGTACCAATCATGAATCTTTGTTTTCAGGTTCAGTATTATGTAGTT
 GTTCGTTGGTTATACAAGTTCTTGGTCCCTCCAGAACCACCCGGCCCCCTGCCCGTTCTT
 GAAATGTAGGCATCATGCATGTCAAACATGAGATGTGTGGACTGTGGCACTTGCTGGGTC
 35 ACACACGGAGGCATCCTACCCTTTTTCTGGGGAAAGACACTGCCTGGGCTGACCCCGGTGGC
 GGCCCCAGCACCTCAGCCTGCACAGTGTCCCCAGGTTCCGAAGAAGATGCTCCAGCAACA
 CAGCCTGGGCCCCAGCTCGCGGGACCCGACCCCCCGTGGGCTCCCGTGTTTTGTAGGAGAC
 TTGCCAGAGCCGGGCACATTGAGCTGTGCAACGCCGTGGGCTGCGTCCTTTGGTCCTGTCC

CCGCAGCCCTGGCAGGGGGCATGCGGTCGGGCAGGGGCTGGAGGGAGGCGGGGGCTGCCCT
 TGGGCCACCCCTCCTAGTTTGGGAGGAGCAGATTTTGGCAATACCAAGTATAGCCTATGGC
 AGAAAAATGTCTGTAAATATGTTTTTAAAGGTGGATTTTGTTTAAAAAATCTTAATGAAT
 GAGTCTGTTGTGTGTCATGCCAGTGAGGGACGTCAGACTTGGCTCAGCTCGGGGAGCCTTA
 5 GCGGCCCATGCACTGGGGACGCTCCGCTGCCGTGCCGCCTGCACTCCTCAGGGCAGCCTCC
 CCGGGCTCTACGGGGGCCGCGTGGTGCCATCCCCAGGGGGCATGACCAGATGCGTCCCAAG
 ATGTTGATTTTTACTGTGTTTTATAAAATAGAGTGATGTTTACAGAAAAAGACTTTAAAAG
 TGATCTACATGAGGAAGTGTAGATGATGATTTTTTTTCATCTTTTTTGTAACTGATTTGC
 AATAAAAATGATACTGATGGTGATCTGGCTTCCAAAAAATAAAAAAAAAA

**10 ARNm humano de Notch 2 (NOTCH2), variante de transcripción, NM_024408.3
 (SEQ ID NO: 30)**

GCTTGCGGTGGGAGGAGGCGGCTGAGGCGGAAGGACACACGAGGCTGCTTCGTTGCACACC
 CGAGAAAGTTTCAGCCAACTTCGGGCGGCGGCTGAGGCGGCGGCCGAGGAGCGGCGGACT
 CGGGGCGCGGGGAGTCGAGGCATTTGCGCCTGGGCTTCGGAGCGTAGCGCCAGGGCCTGAG
 15 CCTTTGAAGCAGGAGGAGGGGAGGAGAGAGTGGGGCTCCTCTATCGGGACCCCTCCCCAT
 GTGGATCTGCCCAGGCGGCGGCGGCGGCGGAGGAGGCGACCGAGAAGATGCCCCG
 CCTGCGCCCCGCTCTGCTGTGGGCGCTGCTGGCGCTCTGGCTGTGCTGCGCGGCCCCCGCG
 CATGCATTGCAGTGTGAGATGGCTATGAACCCTGTGTAAATGAAGGAATGTGTGTTACCT
 ACCACAATGGCACAGGATACTGCAAATGTCCAGAAGGCTTCTTGGGGGAATATTGTCAACA
 20 TCGAGACCCCTGTGAGAAGAACCGCTGCCAGAATGGTGGGACTTGTGTGGCCAGGCCATG
 CTGGGGAAAGCCACGTGCCGATGTGCCTCAGGGTTTACAGGAGAGGACTGCCAGTACTCAA
 CATCTCATCCATGCTTTGTGTCTCGACCCTGCCTGAATGGCGGCACATGCCATATGCTCAG
 CCGGGATACCTATGAGTGACCTGTCAAGTCGGGTTTACAGGTAAGGAGTGCCAATGGACG
 GATGCCTGCCTGTCTCATCCCTGTGCAAATGGAAGTACCTGTACCACTGTGGCCAACCAGT
 25 TCTCCTGCAAATGCCTCACAGGCTTCACAGGGCAGAAATGTGAGACTGATGTCAATGAGTG
 TGACATTCCAGGACACTGCCAGCATGGTGGCACCTGCCTCAACCTGCCTGGTTCCTACCAG
 TGCCAGTGCCCTCAGGGCTTCACAGGCCAGTACTGTGACAGCCTGTATGTGCCCTGTGCAC
 CCTCACCTTGTGTCAATGGAGGCACCTGTGCGCAGACTGGTGACTTCACTTTTGAGTGCAA
 CTGCCTTCCAGGTTTTGAAGGGAGCACCTGTGAGAGGAATATTGATGACTGCCCTAACCAC
 30 AGGTGTCAGAATGGAGGGGTTTGTGTGGATGGGGTCAACACTTACAAGTCCCGCTGTCCCC
 CACAATGGACAGGACAGTTCTGCACAGAGGATGTGGATGAATGCCTGCTGCAGCCCAATGC
 CTGTCAAAATGGGGGCACCTGTGCCAACCAGCAATGGAGGCTATGGCTGTGTATGTGTCAAC
 GGCTGGAGTGGAGATGACTGCAGTGAGAACATTGATGATTGTGCCTTCGCCTCCTGTACTC
 CAGGCTCCACCTGCATCGACCGTGTGGCCTCCTTCTCTTGCATGTGCCAGAGGGGAAGGC
 35 AGGTCTCCTGTGTCTATCTGGATGATGCATGCATCAGCAATCCTTGCCACAAGGGGGCACTG
 TGTGACACCAACCCCTAAATGGGCAATATATTTGCACCTGCCACAAGGCTACAAAGGGG
 CTGACTGCACAGAAGATGTGGATGAATGTGCCATGGCCAATAGCAATCCTTGTGAGCATGC

AGGAAAATGTGTGAACACGGATGGCGCCTTCCACTGTGAGTGTCTGAAGGGTTATGCAGGA
 CCTCGTTGTGAGATGGACATCAATGAGTGCCATTGAGACCCCTGCCAGAATGATGCTACCT
 GTCTGGATAAGATTGGAGGCTTCACATGTCTGTGCATGCCAGGTTTCAAAGGTGTGCATTG
 TGAATTAGAAATAAATGAATGTCAGAGCAACCCTTGTGTGAACAATGGGCAGTGTGTGGAT
 5 AAAGTCAATCGTTTCCAGTGCCTGTGTCCTCCTGGTTTCACTGGGCCAGTTTGCCAGATTG
 ATATTGATGACTGTTCCAGTACTCCGTGTCTGAATGGGGCAAAGTGTATCGATCACCCGAA
 TGGCTATGAATGCCAGTGTGCCACAGGTTTCACTGGTGTGTTGTGTGAGGAGAACATTGAC
 AACTGTGACCCCGATCCTTGCCACCATGGTCAGTGTGAGGATGGTATTGATTCCTACACCT
 GCATCTGCAATCCCGGGTACATGGGCGCCATCTGCAGTGACCAGATTGATGAATGTTACAG
 10 CAGCCCTTGCTGAACGATGGTCGCTGCATTGACCTGGTCAATGGCTACCAGTGCAACTGC
 CAGCCAGGCACGTCAGGGGTAAATTGTGAAATTAATTTTGATGACTGTGCAAGTAACCCTT
 GTATCCATGGAATCTGTATGGATGGCATTAAATCGCTACAGTTGTGTCTGCTCACCAGGATT
 CACAGGGCAGAGATGTAACATTGACATTGATGAGTGTGCCTCCAATCCCTGTGCAAGGGT
 GCAACATGTATCAACGGTGTGAATGGTTTCCGCTGTATATGCCCCGAGGGACCCCATCACC
 15 CCAGCTGCTACTCACAGGTGAACGAATGCCTGAGCAATCCCTGCATCCATGGAACTGTAC
 TGGAGGTCTCAGTGGATATAAGTGTCTCTGTGATGCAGGCTGGGTTGGCATCAACTGTGAA
 GTGGACAAAAATGAATGCCTTTCGAATCCATGCCAGAATGGAGGAACTTGTGACAATCTGG
 TGAATGGATACAGGTGTACTTGCAAGAAGGGCTTTAAAGGCTATAACTGCCAGGTGAATAT
 TGATGAATGTGCCTCAAATCCATGCCTGAACCAAGGAACCTGCTTTGATGACATAAGTGGC
 20 TACTTGGCACTGTGTGCTGCCATACACAGGCAAGAATTGTCAGACAGTATTGGCTCCCT
 GTTCCCCAAACCCTTGTGAGAATGCTGCTGTTTGCAAAGAGTCACCAAATTTTGAGAGTTA
 TACTTGCTTGTGTGCTCCTGGCTGGCAAGGTGAGCGGTGTACCATTGACATTGACGAGTGT
 ATCTCCAAGCCCTGCATGAACCATGGTCTCTGCCATAACACCCAGGGCAGCTACATGTGTG
 AATGTCCACCAGGCTTCAGTGGTATGGACTGTGAGGAGGACATTGATGACTGCCTTGCCAA
 25 TCCTTGCCAGAATGGAGGTTCTGTATGGATGGAGTGAATACTTTCTCCTGCCTCTGCCTT
 CCGGGTTTCACTGGGGATAAGTGCCAGACAGACATGAATGAGTGTCTGAGTGAACCCTGTA
 AGAATGGAGGGACCTGCTCTGACTACGTCAACAGTTTACTTGCAAGTGCCAGGCAGGATT
 TGATGGAGTCCATTGTGAGAACACATCAATGAGTGCCTGAGAGCTCCTGTTTCAATGGT
 GGCACATGTGTTGATGGGATTAACCTCTCTTGCTTGTGCCCTGTGGGTTTCACTGGAT
 30 CCTTCTGCCTCCATGAGATCAATGAATGCAGCTCTCATCCATGCCTGAATGAGGGAACGTG
 TGTGATGGCCTGGGTACCTACCGCTGCAGCTGCCCCCTGGGCTACACTGGGAAAACTGT
 CAGACCCCTGGTGAATCTCTGCAGTCGGTCTCCATGTAAAAACAAAGGTACTTGCGTTCAGA
 AAAAAGCAGAGTCCCAGTGCCTATGTCCATCTGGATGGGCTGGTGCCTATTGTGACGTGCC
 CAATGTCTCTTGTGACATAGCAGCTCCAGGAGAGGTGTGCTTGTGTAACACTTGTGCCAG
 35 CACTCAGGTGTCTGCATCAATGCTGGCAACACGCATTACTGTCAGTGCCCCCTGGGCTATA
 CTGGGAGCTACTGTGAGGAGCAACTCGATGAGTGTGCGTCCAACCCCTGCCAGCACGGGGC
 AACATGCAGTGACTTCATTGGTGGATACAGATGCGAGTGTGTCCCAGGCTATCAGGGTGTC
 AACTGTGAGTATGAAGTGGATGAGTGCCAGAATCAGCCCTGCCAGAATGGAGGCACCTGTA

TTGACCTTGTGAACCATTTCAAGTGCTCTTGCCCACCAGGCACTCGGGGCCTACTCTGTGA
 AGAGAACATTGATGACTGTGCCCGGGGTCCCCATTGCCTTAATGGTGGTCAGTGCATGGAT
 AGGATTGGAGGCTACAGTTGTCGCTGCTTGCCCTGGCTTTGCTGGGGAGCGTTGTGAGGGAG
 ACATCAACGAGTGCCCTCTCCAACCCCTGCAGCTCTGAGGGCAGCCTGGACTGTATACAGCT
 5 CACCAATGACTACCTGTGTGTTTGCCGTAGTGCCTTTACTGGCCGGCACTGTGAAACCTTC
 GTCGATGTGTGTCCCCAGATGCCCTGCCTGAATGGAGGGACTTGTGCTGTGGCCAGTAACA
 TGCCTGATGGTTTCATTTGCCGTTGTCCCCCGGGATTTTCCGGGGCAAGGTGCCAGAGCAG
 CTGTGGACAAGTGAAATGTAGGAAGGGGGAGCAGTGTGTGCACACCGCCTCTGGACCCCGC
 TGCTTCTGCCCCAGTCCCCGGGACTGCGAGTCAGGCTGTGCCAGTAGCCCCCTGCCAGCACG
 10 GGGGCAGCTGCCACCCTCAGCGCCAGCCTCCTTATTACTCCTGCCAGTGTGCCCCACCATT
 CTCGGGTAGCCGCTGTGAACTCTACACGGCACCCCCCAGCACCCCTCCTGCCACCTGTCTG
 AGCCAGTATTGTGCCGACAAAGCTCGGGATGGCGTCTGTGATGAGGCCTGCAACAGCCATG
 CCTGCCAGTGGGATGGGGGTGACTGTTCTCTCACCATGGAGAACCCCTGGGGCCAACTGCTC
 CTCCCCACTTCCCTGCTGGGATTATATCAACAACCAGTGTGATGAGCTGTGCAACACGGTC
 15 GAGTGCCTGTTTGACAACTTTGAATGCCAGGGGAACAGCAAGACATGCAAGTATGACAAAT
 ACTGTGCAGACCACTTCAAAGACAACCACTGTGACCAGGGGTGCAACAGTGAGGAGTGTGG
 TTGGGATGGGCTGGACTGTGCTGCTGACCAACCTGAGAACCTGGCAGAAGGTACCCTGGTT
 ATTGTGGTATTGATGCCACCTGAACAACCTGCTCCAGGATGCTCGCAGCTTCTTGCGGGCAC
 TGGGTACCCTGCTCCACACCAACCTGCGCATTAAGCGGGACTCCCAGGGGGAACTCATGGT
 20 GTACCCCTATTATGGTGAGAAGTCAGCTGCTATGAAGAAACAGAGGATGACACGCAGATCC
 CTTCCCTGGTGAACAAGAACAGGAGGTGGCTGGCTCTAAAGTCTTTCTGGAAATTGACAACC
 GCCAGTGTGTTCAAGACTCAGACCACTGCTTCAAGAACACGGATGCAGCAGCAGCTCTCCT
 GGCCTCTCACGCCATACAGGGGACCCTGTCATACCCTCTTGTGTCTGTGTCAGTGAATCC
 CTGACTCCAGAACGCACTCAGCTCCTCTATCTCCTTGCTGTTGCTGTTGTCATCATTCTGT
 25 TTATTATTCTGCTGGGGTAATCATGGCAAACGAAAGCGTAAGCATGGCTCTCTCTGGCT
 GCCTGAAGGTTTCACTCTTCGCCGAGATGCAAGCAATCACAAGCGTCGTGAGCCAGTGGGA
 CAGGATGCTGTGGGGCTGAAAAATCTCTCAGTGCAAGTCTCAGAAGCTAACCTAATTGGTA
 CTGGAACAAGTGAACACTGGGTGATGATGAAGGGCCCCAGCCAAAGAAAGTAAAGGCTGA
 AGATGAGGCCTTACTCTCAGAAGAAGATGACCCCATTGATCGACGGCCATGGACACAGCAG
 30 CACCTTGAAGCTGCAGACATCCGTAGGACACCATCGCTGGCTCTCACCCCTCCTCAGGCAG
 AGCAGGAGGTGGATGTGTTAGATGTGAATGTCCGTGGCCCAGATGGCTGCACCCCATTGAT
 GTTGGCTTCTCTCCGAGGAGGCAGCTCAGATTTGAGTGATGAAGATGAAGATGCAGAGGAC
 TCTTCTGCTAACATCATCACAGACTTGGTCTACCAGGGTGCCAGCCTCCAGGCCCAGACAG
 ACCGGACTGGTGAGATGGCCCTGCACCTTGCAGCCCGCTACTCACGGGCTGATGCTGCCAA
 35 GCGTCTCCTGGATGCAGGTGCAGATGCCAATGCCAGGACAACATGGGCCGCTGTCCACTC
 CATGCTGCAGTGGCAGCTGATGCCCAAGGTGTCTTCCAGATTCTGATTCGCAACCGAGTAA
 CTGATCTAGATGCCAGGATGAATGATGGTACTACACCCCTGATCCTGGCTGCCCCGCTGGC
 TGTGGAGGGAATGGTGGCAGAACTGATCAACTGCCAAGCGGATGTGAATGCAGTGGATGAC

CATGGAAAATCTGCTCTTCACTGGGCAGCTGCTGTCAATAATGTGGAGGCAACTCTTTTGT
 TGTTGAAAAATGGGGCCAACCGAGACATGCAGGACAACAAGGAAGAGACACCTCTGTTTCT
 TGCTGCCCCGGGAGGGGAGCTATGAAGCAGCCAAGATCCTGTTAGACCATTTTGCCAATCGA
 GACATCACAGACCATATGGATCGTCTTCCCCGGGATGTGGCTCGGGATCGCATGCACCATG
 5 ACATTGTGCGCCTTCTGGATGAATACAATGTGACCCCAAGCCCTCCAGGCACCGTGTTGAC
 TTCTGCTCTCTCACCTGTCATCTGTGGGCCCAACAGATCTTTCCTCAGCCTGAAGCACACC
 CCAATGGGCAAGAAGTCTAGACGGCCCAGTGCCAAGAGTACCATGCCTACTAGCCTCCCTA
 ACCTTGCCAAGGAGGCAAAGGATGCCAAGGGTAGTAGGAGGAAGAAGTCTCTGAGTGAGAA
 GGTCCAACGTCTGAGAGTTCAGTAACTTTATCCCCTGTTGATTCCCTAGAATCTCCTCAC
 10 ACGTATGTTTCCGACACCACATCCTCTCCAATGATTACATCCCCTGGGATCTTACAGGCCT
 CACCCAACCCCTATGTTGGCCACTGCCGCCCCCTCCTGCCCCAGTCCATGCCCAGCATGCACT
 ATCTTTTTTCTAACCTTCATGAAATGCAGCCTTTGGCACATGGGGCCAGCACTGTGCTTCCC
 TCAGTGAGCCAGTTGCTATCCCACCACCACATTGTGTCTCCAGGCAGTGGCAGTGCTGGAA
 GCTTGAGTAGGCTCCATCCAGTCCCAGTCCCAGCAGATTGGATGAACCGCATGGAGGTGAA
 15 TGAGACCCAGTACAATGAGATGTTTGGTATGGTCCTGGCTCCAGCTGAGGGCACCCATCCT
 GGCATAGCTCCCCAGAGCAGGCCACCTGAAGGGAAGCACATAACCACCCCTCGGGAGCCCT
 TGCCCCCATTGTGACTTTCCAGCTCATCCCTAAAGGCAGTATTGCCCAACCAGCGGGGGC
 TCCCCAGCCTCAGTCCACCTGCCCTCCAGCTGTTGCGGGCCCCCTGCCACCATGTACCAG
 ATTCAGAAATGGCCCGTTTGGCCAGTGTGGCTTTCCCCACTGCCATGATGCCCCAGCAGG
 20 ACGGGCAGGTAGCTCAGACCATTTCTCCAGCCTATCATCCTTTCCAGCCTCTGTGGGCAA
 GTACCCACACCCCCCTTCACAGCACAGTTATGCTTCCTCAAATGCTGCTGAGCGAACACCC
 AGTCACAGTGGTCACCTCCAGGGTGAGCATCCCTACCTGACACCATCCCCAGAGTCTCCTG
 ACCAGTGGTCAAGTTCATCACCCCACTCTGCTTCTGACTGGTCAGATGTGACCACCAGCCC
 TACCCCTGGGGGTGCTGGAGGAGGTGAGCGGGGACCTGGGACACACATGTCTGAGCCACCA
 25 CACAACAACATGCAGGTTTATGCGTGAGAGAGTCCACCTCCAGTGTAGAGACATAACTGAC
 TTTTGTAATGCTGCTGAGGAACAAATGAAGGTCATCCGGGAGAGAAATGAAGAAATCTCT
 GGAGCCAGCTTCTAGAGGTAGGAAAGAGAAGATGTTCTTATTCAGATAATGCAAGAGAAGC
 AATTTCGTCAGTTTCACTGGGTATCTGCAAGGCTTATTGATTATTCTAATCTAATAAGACAA
 GTTTGTGGAATGCAAGATGAATACAAGCCTTGGGTCCATGTTTACTCTCTTCTATTTGGA
 30 GAATAAGATGGATGCTTATTGAAGCCCAGACATTCTTGCAGCTTGGACTGCATTTTAAGCC
 CTGCAGGCTTCTGCCATATCCATGAGAAGATTCTACACTAGCGTCCTGTTGGGAATTATGC
 CCTGGAATTCTGCCTGAATTGACCTACGCATCTCCTCCTCCTTGGACATTCTTTTGTCTTC
 ATTTGGTGCTTTTGGTTTTGCACCTCTCCGTGATTGTAGCCCTACCAGCATGTTATAGGGC
 AAGACCTTTGTGCTTTTGTATCATTCTGGCCCATGAAAGCAACTTTGGTCTCCTTTCCCCTC
 35 CTGTCTTCCCGGTATCCCTTGGAGTCTCACAAGGTTTACTTTGGTATGGTTCTCAGCACAA
 ACCTTTCAAGTATGTTGTTTCTTTGGAAAATGGACATACTGTATTGTGTTCTCCTGCATAT
 ATCATTCCTGGAGAGAGAAGGGGAGAAGAATACTTTTCTTCAACAAATTTTGGGGGCAGGA
 GATCCCTTCAAGAGGCTGCACCTTAATTTTTCTTGTCTGTGTGCAGGTCTTCATATAAACT

TTACCAGGAAGAAGGGTGTGAGTTTGTGTTTTTCTGTGTATGGGCCTGGTCAGTGTAAG
 TTTTATCCTTGATAGTCTAGTTACTATGACCCTCCCCACTTTTTTAAAACCAGAAAAAGGT
 TTGGAATGTTGGAATGACCAAGAGACAAGTTAACTCGTGCAAGAGCCAGTTACCCACCCAC
 AGGTCCCCCTACTTCCTGCCAAGCATTCCATTGACTGCCTGTATGGAACACATTTGTCCCA
 5 GATCTGAGCATTCTAGGCCTGTTTCACTCACTCACCAGCATATGAACTAGTCTTAACTG
 TTGAGCCTTTTCCTTTCATATCCACAGAAGACACTGTCTCAAATGTTGTACCCTTGCCATTT
 AGGACTGAACTTTCCTTAGCCCAAGGGACCCAGTGACAGTTGTCTTCCGTTTGTGAGATGA
 TCAGTCTCTACTGATTATCTTGCTGCTTAAAGGCCTGCTCACCAATCTTTCTTTCACACCG
 TGTGGTCCGTGTTACTGGTATACCCAGTATGTTCTCACTGAAGACATGGACTTTATATGTT
 10 CAAGTGCAGGAATTGGAAAGTTGGACTTGTTTTCTATGATCCAAAACAGCCCTATAAGAAG
 GTTGGAAAAGGAGGAACTATATAGCAGCCTTTGCTATTTTCTGCTACCATTTCTTTTCCTC
 TGAAGCGGCCATGACATTCCTTTGGCAACTAACGTAGAACTCAACAGAACATTTTCCTT
 TCCTAGAGTCACCTTTTAGATGATAATGGACAACTATAGACTTGCTCATTGTTGAGACTGA
 TTGCCCCTCACCTGAATCCACTCTCTGTATTCATGCTCTTGGCAATTTCTTTGACTTTCTT
 15 TTAAGGGCAGAAGCATTTTAGTTAATTGTAGATAAAGAATAGTTTTCTTCCTCTTCTCCTT
 GGGCCAGTTAATAATTGGTCCATGGCTACACTGCAACTTCCGTCCAGTGCTGTGATGCCCA
 TGACACCTGCAAAATAAGTTCTGCCTGGGCATTTTGTAGATATTAACAGGTGAATTCCCGA
 CTCTTTTGGTTTGAATGACAGTTCTCATTCTTCTATGGCTGCAAGTATGCATCAGTGCTT
 CCCACTTACCTGATTTGTCTGTGCGTGGCCCCATATGGAACCCCTGCGTGTCTGTTGGCAT
 20 AATAGTTTACAAATGGTTTTTTTTCAGTCCTATCCAAATTTATTGAACCAACAAAAATAATTA
 CTTCTGCCCTGAGATAAGCAGATTAAAGTTTGTTCATTCTCTGCTTTATTCTCTCCATGTGG
 CAACATTCTGTCAGCCTCTTTCATAGTGTGCAACATTTTATCATTCTAAATGGTGACTCT
 CTGCCCTTGGACCCATTTATTATTACAGATGGGGAGAACCTATCTGCATGGACCTCTGTG
 GACCACAGCGTACCTGCCCCCTTCTGCCCTCCTGCTCCAGCCCCACTTCTGAAAGTATCAG
 25 CTACTGATCCAGCCACTGGATATTTTATATCCTCCCTTTTCTTAAAGCACAAATGTCAGACC
 AAATTGCTTGTTTCTTTTTCTTGGACTACTTTAATTTGGATCCTTTGGGTTTGGAGAAAGG
 GAATGTGAAAGCTGTCATTACAGACAACAGGTTTTCAGTGATGAGGAGGACAACACTGCCTT
 TCAAACCTTTTTACTGATCTCTTAGATTTTAAAGAACTCTTGAATTGTGTGGTATCTAATAAA
 AGGGAAGGTAAGATGGATAATCACTTTCTCATTTGGGTTCTGAATTGGAGACTCAGTTTTT
 30 ATGAGACACATCTTTTATGCCATGTATAGATCCTCCCCTGCTATTTTTGGTTTATTTTTAT
 TGTATATAAATGCTTTTCTTTCTTTGACTCCTCTTCTGCCTGCCTTTGGGGATAGGTTTTTT
 GTTTGTTTATTTGCTTCCTCTGTTTTGTTTTAAGCATCATTTTCTTATGTGAGGTGGGGAA
 GGGAAAGGTATGAGGGAAAGAGAGTCTGAGAATTAAATATTTTAGTATAAGCAATTGGCT
 GTGATGCTCAAATCCATTGCATCCTCTTATTGAATTTGCCAATTTGTAATTTTGCATAAT
 35 AAAGAACCAAAGGTGTAATGTTTTGTTGAGAGGTGGTTTAGGGATTTTGGCCCTAACCAAT
 ACATTGAATGTATGATGACTATTTGGGAGGACACATTTATGTACCCAGAGGCCCCCACTAA
 TAAGTGGTACTATGGTTACTTCCTTGTGTACATTTCTCTTAAAGTGATATTATATCTGTT
 TGTATGAGAAACCCAGTAACCAATAAAATGACCGCATATTCCTGACTAAACGTAGTAAGGA

AAATGCACACTTTGTTTTTACTTTTCCGTTTCATTCTAAAGGTAGTTAAGATGAAATTTAT
 ATGAAAGCATTTTTTATCACAAAATAAAAAAGGTTTGCCAAGCTCAGTGGTGTGTATTTTT
 TATTTTCCAATACTGCATCCATGGCCTGGCAGTGTTACCTCATGATGTCATAATTTGCTGA
 GAGAGCAAATTTTCTTTTCTTTCTGAATCCCACAAAGCCTAGCACCAAACCTCTTTTTTTC
 5 TTCCTTTAATTAGATCATAAATAAATGATCCTGGGGAAAAAGCATCTGTCAAATAGGAAAC
 ATCACAAAACCTGAGCACTCTTCTGTGCACTAGCCATAGCTGGTGACAAACAGATGGTTGCT
 CAGGGACAAGGTGCCTTCCAATGGAAATGCGAAGTAGTTGCTATAGCAAGAATTGGGAACT
 GGGATATAAGTCATAATATTAATTATGCTGTTATGTAAATGATTGGTTTGTAACATTCCTT
 AAGTGAAATTTGTGTAGAACTTAATATACAGGATTATAAAATAATATTTTGTGTATAAATT
 10 TGTATAAGTTCACATTCATACATTTATTTATAAAGTCAGTGAGATATTTGAACATGAAAA
 AAAAAA

ARNm humano de Notch 2 (NOTCH2), variante de transcripción NM_001200001.1 (SEQ ID NO: 31)

GCTTGCGGTGGGAGGAGGCGGCTGAGGCGGAAGGACACACGAGGCTGCTTCGTTGCACACC
 15 CGAGAAAGTTTCAGCCAAACCTCGGGCGGCGGCTGAGGCGGCGGCCGAGGAGCGGCGGACT
 CGGGGCGCGGGGAGTCGAGGCATTTGCGCCTGGGCTTCGGAGCGTAGCGCCAGGGCCTGAG
 CCTTTGAAGCAGGAGGAGGGGAGGAGAGAGTGGGGCTCCTCTATCGGGACCCCTCCCCAT
 GTGGATCTGCCCAGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGAGGAGGCGACCGAGAAGATGCCCGC
 CCTGCGCCCCGCTCTGCTGTGGGCGCTGCTGGCGCTCTGGCTGTGCTGCGCGGCCCCCGCG
 20 CATGCATTGCAGTGTCGAGATGGCTATGAACCCTGTGTAAATGAAGGAATGTGTGTTACCT
 ACCACAATGGCACAGGATACTGCAAATGTCCAGAAGGCTTCTTGGGGGAATATTGTCAACA
 TCGAGACCCCTGTGAGAAGAACCGCTGCCAGAATGGTGGGACTTGTGTGGCCAGGCCATG
 CTGGGGAAAGCCACGTGCCGATGTGCCTCAGGGTTTACAGGAGAGGACTGCCAGTACTCAA
 CATCTCATCCATGCTTTGTGTCTCGACCCTGCCTGAATGGCGGCACATGCCATATGCTCAG
 25 CCGGGATACCTATGAGTGCACCTGTCAAGTCGGGTTTACAGGTAAGGAGTGCCAATGGACG
 GATGCCTGCCTGTCTCATCCCTGTGCAAATGGAAGTACCTGTACCACTGTGGCCAACCACT
 TCTCCTGCAAATGCCTCACAGGCTTCACAGGGCAGAAATGTGAGACTGATGTCAATGAGTG
 TGACATTCCAGGACACTGCCAGCATGGTGGCACCTGCCTCAACCTGCCTGGTTCCCTACCAG
 TGCCAGTGCCCTCAGGGCTTCACAGGCCAGTACTGTGACAGCCTGTATGTGCCCTGTGCAC
 30 CCTCACCTTGTGTCAATGGAGGCACCTGTGCGCAGACTGGTGACTTCACTTTTGAGTGCAA
 CTGCCTTCCAGGTTTTTGAAGGGAGCACCTGTGAGAGGAATATTGATGACTGCCCTAACCAC
 AGGTGTCAGAATGGAGGGGTTTGTGTGGATGGGGTCAACACTTACAACCTGCCGCTGTCCCC
 CACAATGGACAGGACAGTTCTGCACAGAGGATGTGGATGAATGCCTGCTGCAGCCCAATGC
 CTGTCAAAATGGGGGCACCTGTGCCAACCGCAATGGAGGCTATGGCTGTGTATGTGTCAAC
 35 GGCTGGAGTGGAGATGACTGCAGTGAGAACATTGATGATTGTGCCTTCGCCTCCTGTACTC
 CAGGCTCCACCTGCATCGACCGTGTGGCCTCCTTCTCTTGCATGTGCCAGAGGGGAAGGC
 AGGTCTCCTGTGTCATCTGGATGATGCATGCATCAGCAATCCTTGCCACAAGGGGGCACTG

TGTGACACCAACCCCTAAATGGGCAATATATTTGCACCTGCCCACAAGGCTACAAAGGGG
 CTGACTGCACAGAAGATGTGGATGAATGTGCCATGGCCAATAGCAATCCTTGTGAGCATGC
 AGGAAAATGTGTGAACACGGATGGCGCCTTCCACTGTGAGTGTCTGAAGGGTTATGCAGGA
 CCTCGTTGTGAGATGGACATCAATGAGTGCCATTCAGACCCCTGCCAGAATGATGCTACCT
 5 GTCTGGATAAGATTGGAGGCTTCACATGTCTGTGCATGCCAGGTTTCAAAGGTGTGCATTG
 TGAATTAGAAATAAATGAATGTCAGAGCAACCCTTGTGTGAACAATGGGCAGTGTGTGGAT
 AAAGTCAATCGTTTCCAGTGCCTGTGTCTCCTGGTTTCACTGGGCCAGTTTGCCAGATTG
 ATATTGATGACTGTTCCAGTACTCCGTGTCTGAATGGGGCAAAGTGTATCGATCACCCGAA
 TGGCTATGAATGCCAGTGTGCCACAGGTTTCACTGGTGTGTTGTGTGAGGAGAACATTGAC
 10 AACTGTGACCCCGATCCTTGCCACCATGGTCAGTGTGAGGATGGTATTGATTCCTACACCT
 GCATCTGCAATCCCGGGTACATGGGCGCCATCTGCAGTGACCAGATTGATGAATGTTACAG
 CAGCCCTTGCCTGAACGATGGTCGCTGCATTGACCTGGTCAATGGCTACCAGTGCAACTGC
 CAGCCAGGCACGTCAGGGGTAAATTGTGAAATTAATTTTGATGACTGTGCAAGTAACCCTT
 GTATCCATGGAATCTGTATGGATGGCATTAAATCGCTACAGTTGTGTCTGCTCACCAGGATT
 15 CACAGGGCAGAGATGTAACATTGACATTGATGAGTGTGCCTCCAATCCCTGTGCGCAAGGGT
 GCAACATGTATCAACGGTGTGAATGGTTTCCGCTGTATATGCCCCGAGGGACCCCATCACC
 CCAGCTGCTACTCACAGGTGAACGAATGCCTGAGCAATCCCTGCATCCATGGAACTGTAC
 TGGAGGTCTCAGTGGATATAAGTGTCTCTGTGATGCAGGCTGGGTTGGCATCAACTGTGAA
 GTGGACAAAAATGAATGCCTTTCGAATCCATGCCAGAATGGAGGAACTTGTGACAATCTGG
 20 TGAATGGATACAGGTGTACTTGCAAGAAGGGCTTTAAAGGCTATAACTGCCAGGTGAATAT
 TGATGAATGTGCCTCAAATCCATGCCTGAACCAAGGAACCTGCTTTGATGACATAAGTGGC
 TACTTGGCACTGTGTGCTGCCATAACAGGCAAGAATTGTCAGACAGTATTGGCTCCCT
 GTTCCCCAAACCCTTGTGAGAATGCTGCTGTTTGCAAAGAGTCACCAAATTTTGAGAGTTA
 TACTTGCTTGTGTGCTCCTGGCTGGCAAGGTCAGCGGTGTACCATTGACATTGACGAGTGT
 25 ATCTCCAAGCCCTGCATGAACCATGGTCTCTGCCATAACACCCAGGGCAGCTACATGTGTG
 AATGTCCACCAGGCTTCAGTGGTATGGACTGTGAGGAGGACATTGATGACTGCCTTGCCAA
 TCCTTGCCAGAATGGAGGTTCTGTATGGATGGAGTGAATACTTTCTCCTGCCTCTGCCTT
 CCGGGTTTCACTGGGGATAAGTGCCAGACAGACATGAATGAGTGTCTGAGTGAACCTGTGA
 AGAATGGAGGGACCTGCTCTGACTACGTCAACAGTTACTTGTCAAGTGCCAGGCAGGATT
 30 TGATGGAGTCCATTGTGAGAACAAACATCAATGAGTGCCTGAGAGCTCCTGTTTCAATGGT
 GGCACATGTGTTGATGGGATTAACCTCCTTCTCTTGCTTGTGCCCTGTGGGTTTCACTGGAT
 CTTTCTGCCTCCATGAGATCAATGAATGCAGCTCTCATCCATGCCTGAATGAGGGAACGTG
 TGTGATGGCCTGGGTACCTACCGCTGCAGCTGCCCCCTGGGCTACACTGGGAAAACTGT
 CAGACCCCTGGTGAATCTCTGCAGTCGGTCTCCATGTAAAAACAAAGGTACTTGCGTTCAGA
 35 AAAAAGCAGAGTCCCAGTGCCTATGTCCATCTGGATGGGCTGGTGCCTATTGTGACGTGCC
 CAATGTCTCTTGTGACATAGCAGCCTCCAGGAGAGGTGTGCTTGTGTAACACTTGTGCCAG
 CACTCAGGTGTCTGCATCAATGCTGGCAACACGCATTACTGTCAGTGCCCCCTGGGCTATA
 CTGGGAGCTACTGTGAGGAGCAACTCGATGAGTGTGCGTCCAACCCCTGCCAGCACGGGGC

AACATGCAGTGACTTCATTGGTGGATACAGATGCGAGTGTGTCCCAGGCTATCAGGGTGTC
 AACTGTGAGTATGAAGTGGATGAGTGCCAGAATCAGCCCTGCCAGAATGGAGGCACCTGTA
 TTGACCTTGTGAACCATTTCAAGTGCTCTTGCCCACCAGGCACTCGGGGTATGAAATCATC
 CTTATCCATTTTCCATCCAGGGCATTGTCTTAAGTTATAAATCCATTCTTAGTGTTTCAGGG
 5 GATTTTATAAAATTAAAGATAGGAAGACTAGCTTCATTCCAAGCATTTAGTTCTACATCCT
 AGTAATTCAAGCCATTTTATTCTCCCATCTCTTGCTAGCTCTGATGTTGTGGTTTATGTTG
 TCAGTTTTATCTGGTTGTTTGGCATCTTGATATTCCATGAAACACAGAATATGGAAGGGAT
 ACAACATTAGCATAACATTAAAAAATTAGCCTGGTCAGTAAGATTTCTTGTTGCTTCACAG
 AAAAGCAACTAATGGCCTCTAAAATAACAATTTACATTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10 ARNm humano de Notch 3 (NOTCH3) NM_000435.2 (SEQ ID NO: 32)

GCGGCGCGGAGGCTGGCCCCGGGACGCGCCCGGAGCCCAGGGAAGGAGGGAGGAGGGGAGGG
 TCGCGGCCGCGCCCATGGGGCCGGGGGCCCGTGGCCGCCGCCGCCGCGCTCGCCCGATGT
 CGCCGCCACCGCCACCGCCACCCGTGCGGGCGCTGCCCCTGCTGCTGCTGCTAGCGGGGCC
 GGGGGCTGCAGCCCCCCCCTTGCCTGGACGGAAGCCCGTGTGCAAATGGAGGTCGTTGCACC
 15 CAGCTGCCCTCCCGGGAGGCTGCCTGCCTGTGCCCGCCTGGCTGGGTGGGTGAGCGGTGTC
 AGCTGGAGGACCCCTGTCACTCAGGCCCCCTGTGCTGGCCGTGGTGTCTGCCAGAGTTCAGT
 GGTGGCTGGCACCGCCCGATTCTCATGCCGGTGCCCCCGTGGCTTCCGAGGCCCTGACTGC
 TCCCTGCCAGATCCCTGCCTCAGCAGCCCTTGTGCCACGGTGCCCGCTGCTCAGTGGGGC
 CCGATGGACGCTTCCTCTGCTCCTGCCACCTGGCTACCAGGGCCGCAGCTGCCGAAGCGA
 20 CGTGGATGAGTGCCGGGTGGGTGAGCCCTGCCGCCATGGTGGCACCTGCCTCAACACACCT
 GGCTCCTTCCGCTGCCAGTGTCCAGCTGGCTACACAGGGCCACTATGTGAGAACCCCGCGG
 TGCCCTGTGCACCCTCACCATGCCGTAACGGGGGCACCTGCAGGCAGAGTGGCGACCTCAC
 TTACGACTGTGCCTGTCTTCCTGGGTTTGAGGGTCAGAATTGTGAAGTGAACGTGGACGAC
 TGTCCAGGACACCGATGTCTCAATGGGGGGACATGCGTGGATGGCGTCAACACCTATAACT
 25 GCCAGTGCCCTCCTGAGTGGACAGGCCAGTTCTGCACGGAGGACGTGGATGAGTGTGAGCT
 GCAGCCCAACGCCTGCCACAATGGGGGTACCTGCTTCAACACGCTGGGTGGCCACAGCTGC
 GTGTGTGTCAATGGCTGGACAGGCGAGAGCTGCAGTCAGAATATCGATGACTGTGCCACAG
 CCGTGTGCTTCCATGGGGCCACCTGCCATGACCGCGTGGCTTCTTTCTACTGTGCCTGCCC
 CATGGGCAAGACTGGCCTCCTGTGTACCTGGATGACGCCTGTGTGTCAGCAACCCCTGCCAC
 30 GAGGATGCTATCTGTGACACAAATCCGGTGAACGGCCGGGCCATTTGCACCTGTCTCTCCG
 GCTTCACGGGTGGGGCATGTGACCAGGATGTGGACGAGTGCTCTATCGGCGCCAACCCCTG
 CGAGCACTTGGGCAGGTGCGTGAACACGCAGGGCTCCTTCCTGTGCCAGTGCGGTCGTGGC
 TACACTGGACCTCGCTGTGAGACCGATGTCAACGAGTGTCTGTGCGGGGCCCTGCCGAAACC
 AGGCCACGTGCCTCGACCGCATAGGCCAGTTCACCTGTATCTGTATGGCAGGCTTCACAGG
 35 AACCTATTGCGAGGTGGACATTGACGAGTGTGAGAGTAGCCCCTGTGTCAACGGTGGGGTC
 TGCAAGGACCGAGTCAATGGCTTCAGCTGCACCTGCCCCTCGGGCTTCAGCGGCTCCACGT
 GTCAGCTGGACGTGGACGAATGCGCCAGCACGCCCTGCAGGAATGGCGCCAAATGCGTGGA

CCAGCCCGATGGCTACGAGTGCCGCTGTGCCGAGGGCTTTGAGGGCACGCTGTGTGATCGC
 AACGTGGACGACTGCTCCCCTGACCCATGCCACCATGGTCGCTGCGTGGATGGCATCGCCA
 GCTTCTCATGTGCCTGTGCTCCTGGCTACACGGGCACACGCTGCGAGAGCCAGGTGGACGA
 ATGCCGCAGCCAGCCCTGCCGCCATGGCGGCAAATGCCTAGACCTGGTGGACAAGTACCTC
 5 TGCCGCTGCCCTTCTGGGACCACAGGTGTGAACTGCGAAGTGAACATTGACGACTGTGCCA
 GCAACCCCTGCACCTTTGGAGTCTGCCGTGATGGCATCAACCGCTACGACTGTGTCTGCCA
 ACCTGGCTTCACAGGGCCCCCTTTGTAACGTGGAGATCAATGAGTGTGCTTCCAGCCCATGC
 GGCGAGGGAGGTTCTGTGTGGATGGGGAAAATGGCTTCCGCTGCCTCTGCCCGCCTGGCT
 CCTTGCCCCCACTCTGCCTCCCCCGAGCCATCCCTGTGCCCATGAGCCCTGCAGTCACGG
 10 CATCTGCTATGATGCACCTGGCGGGTTCCGCTGTGTGTGTGAGCCTGGCTGGAGTGGCCCC
 CGCTGCAGCCAGAGCCTGGCCCCGAGACGCCTGTGAGTCCCAGCCGTGCAGGGCCGGTGGGA
 CATGCAGCAGCGATGGAATGGGTTTCCACTGCACCTGCCCGCCTGGTGTCCAGGGACGTCA
 GTGTGAACTCCTCTCCCCCTGCACCCCGAACCCCTGTGAGCATGGGGGCCGCTGCGAGTCT
 GCCCCTGGCCAGCTGCCTGTCTGCTCCTGCCCCCAGGGCTGGCAAGGCCACGATGCCAGC
 15 AGGATGTGGACGAGTGTGCTGGCCCCGCACCCTGTGGCCCTCATGGTATCTGCACCAACCT
 GGCAGGGAGTTTCAGCTGCACCTGCCATGGAGGGTACACTGGCCCTTCCTGCGATCAGGAC
 ATCAATGACTGTGACCCCAACCCATGCCTGAACGGTGGCTCGTGCCAAGACGGCGTGGGCT
 CCTTTTCCTGCTCCTGCCTCCCTGGTTTCGCCGGCCCACGATGCGCCCGCGATGTGGATGA
 GTGCCTGAGCAACCCCTGCGGCCCCGGGCACCTGTACCGACCACGTGGCCTCCTTCACCTGC
 20 ACCTGCCCCGCCAGGCTACGGAGGCTTCCACTGCGAACAGGACCTGCCCCACTGCAGCCCCA
 GCTCCTGCTTCAATGGCGGGACCTGTGTGGACGGCGTGAACTCGTTTCAGCTGCCTGTGCCG
 TCCCGGCTACACAGGAGCCCACTGCCAACATGAGGCAGACCCCTGCCTCTCGCGGCCCTGC
 CTACACGGGGGCGTCTGCAGCGCCGCCACCCTGGCTTCCGCTGCACCTGCCTCGAGAGCT
 TCACGGGCCCCGAGTGCCAGACGCTGGTGGATTGGTGCAGCCGCCAGCCTTGTCAAAACGG
 25 GGGTCGCTGCGTCCAGACTGGGGCCTATTGCCTTTGTCCCCCTGGATGGAGCGGACGCCTC
 TGTGACATCCGAAGCTTGCCCTGCAGGGAGGCCGCAGCCCAGATCGGGGTGCGGCTGGAGC
 AGCTGTGTCAGGCGGGTGGGCAGTGTGTGGATGAAGACAGCTCCCACTACTGCGTGTGCCC
 AGAGGGCCGCTACTGGTAGCCACTGTGAGCAGGAGGTGGACCCCTGCTTGGCCCAGCCCTGC
 CAGCATGGGGGGACCTGCCGTGGCTATATGGGGGGCTACATGTGTGAGTGTCTTCCTGGCT
 30 ACAATGGTGATAACTGTGAGGACGACGTGGACGAGTGTGCCTCCCAGCCCTGCCAGCACGG
 GGGTTCATGCATTGACCTCGTGGCCCGCTATCTCTGCTCCTGTCCCCCAGGAACGCTGGGG
 GTGCTCTGCGAGATTAATGAGGATGACTGCGGCCCAGGCCACCGCTGGACTCAGGGCCCC
 GGTGCCTACACAATGGCACCTGCGTGGACCTGGTGGGTGGTTTCCGCTGCACCTGTCCCCC
 AGGATACACTGGTTTTCGCTGCGAGGCAGACATCAATGAGTGTGCTCAGGTGCCTGCCAC
 35 GCGGCACACACCCGGGACTGCCTGCAGGACCCAGGCGGAGGTTTCCGTTGCCTTTGTTCATG
 CTGGCTTCTCAGGTCCTCGCTGTCAGACTGTCCTGTCTCCCTGCGAGTCCCAGCCATGCCA
 GCATGGAGGCCAGTGCCGTCTAGCCCGGGTCCTGGGGGTGGGCTGACCTTCACCTGTCAC
 TGTGCCCAGCCGTTCTGGGGTCCGCGTTGCGAGCGGGTGGCGCGCTCCTGCCGGGAGCTGC

AGTGCCCGGTGGGCGTCCCATGCCAGCAGACGCCCCGCGGGCCGCGCTGCGCCTGCCCCC
 AGGGTTGTCTGGGACCCCTCCTGCCGCAGCTTCCCGGGGTCGCCGCCGGGGGCCAGCAACGCC
 AGCTGCGCGGCCGCCCCCTGTCTCCACGGGGGCTCCTGCCGCCCCGCGCCGCTCGCGCCCT
 TCTTCCGCTGCGCTTGCGCGCAGGGCTGGACCGGGCCGCGCTGCGAGGCGCCCGCCGCGGC
 5 ACCCGAGGTCTCGGAGGAGCCGCGGTGCCCCGCGCGCCGCTGCCAGGCCAAGCGCGGGGAC
 CAGCGCTGCGACCGCGAGTGCAACAGCCCAGGCTGCGGCTGGGACGGCGGGCGACTGCTCGC
 TGAGCGTGGGCGACCCCTGGCGGCAATGCGAGGCGCTGCAGTGCTGGCGCCTCTTCAACAA
 CAGCCGCTGCGACCCCGCCTGCAGCTCGCCCGCCTGCCTCTACGACAACCTTCGACTGCCAC
 GCCGGTGGCCGCGAGCGCACTTGCAACCCGGTGTACGAGAAGTACTGCGCCGACCACTTTG
 10 CCGACGGCCGCTGCGACCAGGGCTGCAACACGGAGGAGTGCGGCTGGGATGGGCTGGATTG
 TGCCAGCGAGGTGCCGGCCCTGCTGGCCCCGCGCGTGCTGGTGCTCACAGTGCTGCTGCCG
 CCAGAGGAGCTACTGCGTTCCAGCGCCGACTTCTGTCAGCGGCTCAGCGCCATCCTGCGCA
 CCTCGCTGCGCTTCCGCCTGGACGCGCACGGCCAGGCCATGGTCTTCCCTTACCACCGGCC
 TAGTCCTGGCTCCGAACCCCGGGCCCGTCGGGAGCTGGCCCCCGAGGTGATCGGCTCGGTA
 15 GTAATGCTGGAGATTGACAACCGGCTCTGCCTGCAGTCGCCTGAGAATGATCACTGCTTCC
 CCGATGCCCAGAGCGCCGCTGACTACCTGGGAGCGTTGTCAGCGGTGGAGCGCCTGGACTT
 CCCGTACCACTGCGGGACGTGCGGGGGGAGCCGCTGGAGCCTCCAGAACCCAGCGTCCCG
 CTGCTGCCACTGCTAGTGGCGGGCGCTGTCTTGCTGCTGGTCATTCTCGTCTTGGGTGTCA
 TGGTGGCCCCGGCGCAAGCGCGAGCACAGCACCCCTCTGGTTCCCTGAGGGCTTCTCACTGCA
 20 CAAGGACGTGGCCTCTGGTCACAAGGGCCGGCGGGAACCCGTGGGCCAGGACGCGCTGGGC
 ATGAAGAACATGGCCAAGGGTGAGAGCCTGATGGGGGAGGTGGCCACAGACTGGATGGACA
 CAGAGTGCCCAGAGGCCAAGCGGCTAAAGGTAGAGGAGCCAGGCATGGGGGCTGAGGAGGC
 TGTGGATTGCCGTCAGTGGACTCAACACCATCTGGTTGCTGCTGACATCCGCGTGGCACCA
 GCCATGGCACTGACACCACCACAGGGCGACGCAGATGCTGATGGCATGGATGTCAATGTGC
 25 GTGGCCCAGATGGCTTCACCCCGCTAATGCTGGCTTCCTTCTGTGGGGGGGCTCTGGAGCC
 AATGCCAACTGAAGAGGATGAGGCAGATGACACATCAGCTAGCATCATCTCCGACCTGATC
 TGCCAGGGGGCTCAGCTTGGGGCACGGACTGACCGTACTGGCGAGACTGCTTTGCACCTGG
 CTGCCCCGTTATGCCCCGTGCTGATGCAGCCAAGCGGCTGCTGGATGCTGGGGCAGACACCAA
 TGCCCAGGACCACTCAGGCCGCACTCCCCTGCACACAGCTGTACAGCCGATGCCCAGGGT
 30 GTCTTCCAGATTCTCATCCGAAACCGCTCTACAGACTTGGATGCCCCGATGGCAGATGGCT
 CAACGGCACTGATCCTGGCGGCCCCGCTGGCAGTAGAGGGCATGGTGGAAGAGCTCATCGC
 CAGCCATGCTGATGTCAATGCTGTGGATGAGCTTGGGAAATCAGCCTTACACTGGGCTGCG
 GCTGTGAACAACGTGGAAGCCACTTTGGCCCTGCTCAAAAATGGAGCCAATAAGGACATGC
 AGGATAGCAAGGAGGAGACCCCCCTATTCTGGCCGCCCGCGAGGGCAGCTATGAGGCTGC
 35 CAAGCTGCTGTTGGACCACTTTGCCAACCGTGAGATCACCGACCACCTGGACAGGCTGCCG
 CGGGACGTAGCCCAGGAGAGACTGCACCAGGACATCGTGCGCTTGCTGGATCAACCCAGTG
 GGCCCCGAGCCCCCCCCGGTCCCCACGGCCTGGGGCCTCTGCTCTGTCTTCCAGGGGCCTT
 CCTCCCTGGCCTCAAAGCGGCACAGTCGGGGTCCAAGAAGAGCAGGAGGCCCCCGGGAAG

GCGGGGCTGGGGCCGCAGGGGCCCCGGGGGCGGGGCAAGAAGCTGACGCTGGCCTGCCCCG
 GCCCCCTGGCTGACAGCTCGGTACGCTGTCGCCCCGTGGACTCGCTGGACTCCCCGCGGCC
 TTTCGGTGGGCCCCCTGCTTCCCCTGGTGGCTTCCCCCTTGAGGGGCCCTATGCAGCTGCC
 ACTGCCACTGCAGTGTCTCTGGCACAGCTTGGTGGCCCAGGCCGGGCGGGTCTAGGGCGCC
 5 AGCCCCCTGGAGGATGTGTACTCAGCCTGGGCCTGCTGAACCCTGTGGCTGTGCCCCTCGA
 TTGGGCCCCGGCTGCCCCACCTGCCCCCTCAGGCCCTCGTTCCTGCTGCCACTGGCGCCG
 GGACCCCAGCTGCTCAACCCAGGGACCCCCGTCTCCCCGCAGGAGCGGCCCCCGCCTTACC
 TGGCAGTCCCAGGACATGGCGAGGAGTACCCGGCGGGCTGGGGCACACAGCAGCCCCCAA
 GGCCCCGCTTCCTGCGGGTTCACAGTGAGCACCCCTTACCTGACCCCATCCCCGAATCCCCT
 10 GAGCACTGGGCCAGCCCCCTCACCTCCCTCCCTCTCAGACTGGTCCGAATCCACGCCTAGCC
 CAGCCACTGCCACTGGGGCCATGGCCACCACCACTGGGGCACTGCCTGCCAGCCACTTCC
 CTTGTCTGTTCCCAGCTCCCTTGCTCAGGCCAGACCCAGCTGGGGCCCCAGCCGGAAGTT
 ACCCCCAAGAGGCAAGTGTTGGCCTGAGACGCTCGTCAGTTCTTAGATCTTGGGGGCCTAA
 AGAGACCCCCGTCCTGCCTCCTTTCTTTCTCTGTCTCTTCCTTCCTTTTAGTCTTTTTCAT
 15 CCTCTTCTCTTTCCACCAACCTCCTGCATCCTTGCCCTGCAGCGTGACCGAGATAGGTCA
 TCAGCCCAGGGCTTCAGTCTTCCTTTATTTATAATGGGTGGGGGCTACCACCCACCTCTC
 AGTCTTGTGAAGAGTCTGGGACCTCCTTCTTCCCCACTTCTCTCTTCCCTCATTCCTTTCT
 CTCTCCTTCTGGCCTCTCATTTCTTACACTCTGACATGAATGAATTATTATTATTTTAT
 TTTTCTTTTTTTTTTTTACATTTTGTATAGAAACAAATTCATTTAAACAAACTTATTATTAT
 20 TATTTTTTACAAAATATATATATGGAGATGCTCCCTCCCCCTGTGAACCCCCAGTGCCCC
 CGTGGGGCTGAGTCTGTGGGCCCATTTCGGCCAAGCTGGATTCTGTGTACCTAGTACACAGG
 CATGACTGGGATCCCGTGTACCGAGTACACGACCCAGGTATGTACCAAGTAGGCACCCTTG
 GGCGCACCCACTGGGGCCAGGGGTGCGGGGAGTGTTGGGAGCCTCCTCCCCACCCACCTC
 CCTCACTTCACTGCATTCCAGATGGGACATGTTCCATAGCCTTGCTGGGGAAGGGCCCACT
 25 GCCAACTCCCTCTGCCCCAGCCCCACCCTTGCCCATCTCCCTTTGGGAACTAGGGGGCTGC
 TGGTGGGAAATGGGAGCCAGGGCAGATGTATGCATTCCCTTTGTGTCCCTGTAAATGTGGGA
 CTACAAGAAGAGGAGCTGCCTGAGTGGTACTTTCTCTTCCCTGGTAATCCTCTGGCCCAGCC
 TCATGGCAGAATAGAGGTATTTTTAGGCTATTTTTGTAATATGGCTTCTGGTCAAAATCCC
 TGTGTAGCTGAATTCCCAAGCCCTGCATTGTACAGCCCCCACTCCCCTCACCACTAATA
 30 AAGGAATAGTTAACTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

ARNm humano de Notch 4 (NOTCH4) NM_004557.3 (SEQ ID NO: 33)

AGACGTGAGGCTTGCAGCAGGCCGAGGAGGAAGAAGAGGGGCAGTGGGAGCAGAGGAGGTG
 GCTCCTGCCCCAGTGAGAGCTCTGAGGGTCCCTGCCTGAAGAGGGACAGGGACCGGGGCTT
 GGAGAAGGGGCTGTGGAATGCAGCCCCCTTCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 35 GCTATGTGTCTCAGTGGTCAGACCCAGAGGGCTGCTGTGTGGGAGTTCCCAAGACCCTGT
 GCCAATGGAGGCACCTGCCTGAGCCTGTCTCTGGGACAAGGGACCTGCCAGTGTGCCCCTG
 GCTTCCTGGGTGAGACGTGCCAGTTTCCTGACCCCTGCCAGAACGCCAGCTCTGCCAAAA

TGGAGGCAGCTGCCAAGCCCTGCTTCCCGCTCCCCTAGGGCTCCCCAGCTCTCCCTCTCCA
 TTGACACCCAGCTTCTTGTGCACTTGCCTCCCTGGCTTCACTGGTGAGAGATGCCAGGCCA
 AGCTTGAAGACCCTTGTCTCCCTCCTTCTGTTCCAAAAGGGGCCGCTGCCACATCCAGGC
 CTCGGGCGCCACAGTGCTCCTGCATGCCTGGATGGACAGGTGAGCAGTGCCAGCTTCGG
 5 GACTTCTGTTTACGCCAACCCATGTGTTAATGGAGGGGTGTGTCTGGCCACATACCCCCAGA
 TCCAGTGCCACTGCCCACCGGGCTTCGAGGGCCATGCCTGTGAACGTGATGTCAACGAGTG
 CTTCAGGACCCAGGACCCTGCCCCAAAGGCACCTCCTGCCATAACACCCTGGGCTCCTTC
 CAGTGCCCTCTGCCCTGTGGGGCAGGAGGGTCCACGTTGTGAGCTGCGGGCAGGACCCTGCC
 CTCCTAGGGGCTGTTTGAATGGGGGCACCTGCCAGCTGATGCCAGAGAAAGACTCCACCTT
 10 TCACCTCTGCCTCTGTCCCCAGGTTTTCATAGGCCCAGACTGTGAGGTGAATCCAGACAAC
 TGTGTCAGCCACCAGTGTCAGAATGGGGGCACTTGCCAGGATGGGCTGGACACCTACACCT
 GCCTCTGCCCAGAAACCTGGACAGGCTGGGACTGCTCCGAAGATGTGGATGAGTGTGAGAC
 CCAGGGTCCCCCTCACTGCAGAAACGGGGGCACCTGCCAGAACTCTGCTGGTAGCTTTCAC
 TGCGTGTGTGTGAGTGGCTGGGGCGGCACAAGCTGTGAGGAGAACCTGGATGACTGTATTG
 15 CTGCCACCTGTGCCCCGGGATCCACCTGCATTGACCGGGTGGGCTCTTTCTCCTGCCTCTG
 CCCACCTGGACGCACAGGACTCCTGTGCCACTTGGAAGACATGTGTCTGAGCCAGCCGTGC
 CATGGGGATGCCCAATGCAGCACCAACCCCTCACAGGCTCCACACTCTGCCTGTGTGAGC
 CTGGCTATTTCGGGGCCACCTGCCACCAGGACCTGGACGAGTGTCTGATGGCCCAGCAAGG
 CCCAAGTCCCTGTGAACATGGCGGTTTCTGCCTCAACACTCCTGGCTCCTTCAACTGCCTC
 20 TGTCCACCTGGCTACACAGGCTCCCGTTGTGAGGCTGATCACAATGAGTGCCTCTCCCAGC
 CCTGCCACCCAGGAAGCACCTGTCTGGACCTACTTGCCACCTTCCACTGCCTCTGCCCCGC
 AGGCTTAGAAGGGCAGCTCTGTGAGGTGGAGACCAACGAGTGTGCCTCAGCTCCCTGCCTG
 AACCACGCGGATTGCCATGACCTGCTCAACGGCTTCCAGTGCATCTGCCTGCCTGGATTCT
 CCGGCACCCGATGTGAGGAGGATATCGATGAGTGCAGAAGCTCTCCCTGTGCCAATGGTGG
 25 GCAGTGCCAGGACCAGCCTGGAGCCTTCCACTGCAAGTGTCTCCCAGGCTTTGAAGGGCCA
 CGCTGTCAAACAGAGGTGGATGAGTGCCTGAGTGACCCATGTCCCGTTGGAGCCAGCTGCC
 TTGATCTTCCAGGAGCCTTCTTTTGCCTCTGCCCCCTCTGGTTTCACAGGCCAGCTCTGTGA
 GGTTCCCCTGTGTGCTCCCAACCTGTGCCAGCCCAAGCAGATATGTAAGGACCAGAAAGAC
 AAGGCCAACTGCCTCTGTCTGATGGAAGCCCTGGCTGTGCCCCACCTGAGGACAACCTGCA
 30 CCTGCCACCACGGGCACTGCCAGAGATCCTCATGTGTGTGTGACGTGGGTTGGACGGGGCC
 AGAGTGTGAGGCAGAGCTAGGGGGCTGCATCTCTGCACCCTGTGCCCATGGGGGGACCTGC
 TACCCCCAGCCCTCTGGCTACAACCTGCACCTGCCCTACAGGCTACACAGGACCCACCTGTA
 GTGAGGAGATGACAGCTTGTCACTCAGGGCCATGTCTCAATGGCGGCTCCTGCAACCCTAG
 CCCTGGAGGCTACTACTGCACCTGCCCTCCAAGCCACACAGGGCCCCAGTGCCAAACCAGC
 35 ACTGACTACTGTGTGTCTGCCCCGTGCTTCAATGGGGGTACCTGTGTGAACAGGCCTGGCA
 CCTTCTCCTGCCTCTGTGCCATGGGCTTCCAGGGCCCCGCGCTGTGAGGGAAAGCTCCGCCC
 CAGCTGTGCAGACAGCCCCTGTAGGAATAGGGCAACCTGCCAGGACAGCCCTCAGGGTCCC
 CGCTGCCTCTGCCCCACTGGCTACACCGGAGGCAGCTGCCAGACTCTGATGGACTTATGTG

CCCAGAAGCCCTGCCCACGCAATTCCCCTGCCTCCAGACTGGGCCCTCCTTCCACTGCTT
 GTGCCTCCAGGGATGGACCGGGCCTCTCTGCAACCTTCCACTGTCCTCCTGCCAGAAGGCT
 GCACTGAGCCAAGGCATAGACGTCTCTTCCCTTTGCCACAATGGAGGCCTCTGTGTGACACA
 GCGGCCCCCTCCTATTTCTGCCACTGCCCCCCTGGATTCCAAGGCAGCCTGTGCCAGGATCA
 5 CGTGAACCCATGTGAGTCCAGGCCTTGCCAGAACGGGGCCACCTGCATGGCCCAGCCCAGT
 GGGTATCTCTGCCAGTGTGCCCCAGGCTACGATGGACAGAACTGCTCAAAGGAACTCGATG
 CTTGTCACTCCCAACCCTGTCACAACCATGGAACCTGTACTCCCAAACCTGGAGGATTCCA
 CTGTGCCTGCCCTCCAGGCTTTGTGGGGCTACGCTGTGAGGGAGACGTGGACGAGTGTCTG
 GACCAGCCCTGCCACCCACAGGCACTGCAGCCTGCCACTCTCTGGCCAATGCCTTCTACT
 10 GCCAGTGTCTGCCTGGACACACAGGCCAGTGGTGTGAGGTGGAGATAGACCCCTGCCACAG
 CCAACCCTGCTTTCATGGAGGGACCTGTGAGGCCACAGCAGGATCACCCCTGGGTTTCATC
 TGCCACTGCCCCAAGGGTTTTGAAGGCCCCACCTGCAGCCACAGGGCCCCCTTCCTGCGGCT
 TCCATCACTGCCACCACGGAGGCCTGTGTCTGCCCTCCCCTAAGCCAGGCTTCCCACCACG
 CTGTGCCTGCCTCAGTGGCTATGGGGGTCTGACTGCCTGACCCACACAGCTCCTAAAGGC
 15 TGTGGCCCTCCCTCCCCATGCCTATACAATGGCAGCTGCTCAGAGACCACGGGCTTGGGGG
 GCCCAGGCTTTCGATGCTCCTGCCCTCACAGCTCTCCAGGGCCCCGGTGTGAGAAACCCGG
 AGCCAAGGGGTGTGAGGGCAGAAGTGGAGATGGGGCCTGCGATGCTGGCTGCAGTGGCCCG
 GGAGGAACTGGGATGGAGGGGACTGCTCTCTGGGAGTCCCAGACCCCTGGAAGGGCTGCC
 CCTCCCCTCTCGGTGCTGGCTTCTCTTCCGGGACGGGCAGTGCCACCCACAGTGTGACTC
 20 TGAAGAGTGTCTGTTTGATGGCTACGACTGTGAGACCCCTCCAGCCTGCACTCCAGCCTAT
 GACCAGTACTGCCATGATCACTTCCACAACGGGCACTGTGAGAAAGGCTGCAACACTGCAG
 AGTGTGGCTGGGATGGAGGTGACTGCAGGCCTGAAGATGGGGACCCAGAGTGGGGGCCCTC
 CCTGGCCCTGCTGGTGGTACTGAGCCCCCAGCCCTAGACCAGCAGCTGTTTGCCCTGGCC
 CGGGTGCTGTCCCTGACTCTGAGGGTAGGACTCTGGGTAAGGAAGGATCGTGATGGCAGGG
 25 ACATGGTGTACCCCTATCCTGGGGCCCCGGGCTGAAGAAAAGCTAGGAGGAACTCGGGACCC
 CACCTATCAGGAGAGAGCAGCCCCCTCAAACGCAGCCCCCTGGGCAAGGAGACCGACTCCCTC
 AGTGCTGGGTTTGTGGTGGTCATGGGTGTGGATTTGTCCCGCTGTGGCCCTGACCACCCGG
 CATCCCGCTGTCCCTGGGACCCCTGGGCTTCTACTCCGCTTCCTTGCTGCGATGGCTGCAGT
 GGGAGCCCTGGAGCCCCCTGCTGCCTGGACCACTGCTGGCTGTCCACCCTCATGCAGGGACC
 30 GCACCCCTGCCAACCAGCTTCCCTGGCCTGTGCTGTGCTCCCCAGTGGCCGGGGTGATTTC
 TCCTGGCCCTAGGGGCTCTTCTCGTCCCTCCAGCTCATCCGGCGTCGACGCCGAGAGCATGG
 AGCTCTCTGGCTGCCCCCTGGTTTTCACTCGACGGCCTCGGACTCAGTCAGCTCCCCACCGA
 CGCCGGCCCCCACTAGGCGAGGACAGCATTTGGTCTCAAGGCACTGAAGCCAAAGGCAGAAG
 TTGATGAGGATGGAGTTGTGATGTGCTCAGGCCCTGAGGAGGGAGAGGAGGTGGGCCAGGC
 35 TGAAGAAACAGGCCCACCCTCCACGTGCCAGCTCTGGTCTCTGAGTGGTGGCTGTGGGGCG
 CTCCCTCAGGCAGCCATGCTAACTCCTCCCCAGGAATCTGAGATGGAAGCCCCTGACCTGG
 ACACCCGTGGACCTGATGGGGTGACACCCCTGATGTCAGCAGTTTGCTGTGGGGAAGTACA
 GTCCGGGACCTTCCAAGGGGCATGGTTGGGATGTCCTGAGCCCTGGGAACCTCTGCTGGAT

GGAGGGGCCTGTCCCCAGGCTCACACCGTGGGCACTGGGGAGACCCCCCTGCACCTGGCTG
 CCCGATTCTCCCGGCCAACCGCTGCCCCGCCCTCCTTGAGGCTGGAGCCAACCCCAACCA
 GCCAGACCGGGCAGGGCGCACACCCCTTCATGCTGCTGTGGCTGCTGATGCTCGGGAGGTC
 TGCCAGCTTCTGCTCCGTAGCAGACAACTGCAGTGGACGCTCGCACAGAGGACGGGACCA
 5 CACCCTTGATGCTGGCTGCCAGGCTGGCGGTGGAAGACCTGGTTGAAGAACTGATTGCAGC
 CCAAGCAGACGTGGGGGCCAGAGATAAATGGGGGAAAACCTGCGCTGCACTGGGCTGCTGCC
 GTGAACAACGCCCCGAGCCGCCCGCTCGCTTCTCCAGGCCGGAGCCGATAAAGATGCCCAGG
 ACAACAGGGAGCAGACGCCGCTATTCTGGCGGCGCGGGAAGGAGCGGTGGAAGTAGCCCA
 GCTACTGCTGGGGCTGGGGGCAGCCGAGAGCTGCGGGACCAGGCTGGGCTAGCGCCGGCG
 10 GACGTCGCTCACCAACGTAACCACTGGGATCTGCTGACGCTGCTGGAAGGGGCTGGGCCAC
 CAGAGGCCCGTCACAAAGCCACGCCGGGCCGCGAGGCTGGGCCCTTCCCGCGCGCACGGAC
 GGTGTCAGTAAGCGTGCCCCCGCATGGGGGCGGGGCTCTGCCGCGCTGCCGGACGCTGTCA
 GCCGGAGCAGGCCCTCGTGGGGGCGGAGCTTGTCTGCAGGCTCGGACTTGGTCCGTAGACT
 TGGCTGCGCGGGGGGGCGGGGCCTATTCTCATTTGCCGGAGCCTCTCGGGAGTAGGAGCAGG
 15 AGGAGGCCCGACCCCTCGCGGCCGTAGGTTTTCTGCAGGCATGCGCGGGCCTCGGCCCAAC
 CCTGCGATAATGCGAGGAAGATACGGAGTGGCTGCCGGGCGCGGAGGCAGGGTCTCAACGG
 ATGACTGGCCCTGTGATTGGGTGGCCCTGGGAGCTTGCGGTTCTGCCTCCAACATTCCGAT
 CCCGCCTCCTTGCTTACTCCGTCCCCGGAGCGGGGATCACCTCAACTTGACTGTGGTCCC
 CCAGCCCTCCAAGAAATGCCCATAAACCAAGGAGGAGAGGGTAAAAAATAGAAGAATACAT
 20 GGTAGGGAGGAATTCCAAAAATGATTACCCATTAAAAGGCAGGCTGGAAGGCCTTCCTGGT
 TTTAAGATGGATCCCCCAAATGAAGGGTTGTGAGTTTAGTTTCTCTCTTAAATGAATGT
 ATGCCCACCAGAGCAGACATCTTCCACGTGGAGAAGCTGCAGCTCTGGAAAGAGGGTTTAA
 GATGCTAGGATGAGGCAGGCCCAGTCCTCCTCCAGAAAATAAGACAGGCCACAGGAGGGCA
 GAGTGGAGTGGAAATACCCCTAAGTTGGAACCAAGAATTGCAGGCATATGGGATGTAAGAT
 25 GTTCTTTCTATATATAGGTTTCCAAAGGGTGCCCTATGATCCATTGTCCCCACTGCCAC
 AAATGGCTGACAAATATTTATTGGGCACCTACTATGTGCCAGGCACTGTGTAGGTGCTGAA
 AAGTGGCCAAGGGCCACCCCGCTGATGACTCCTTGCAATCCCTCCCCTCACAACAAAGAA
 CTCCACTGTGGGGATGAAGCGCTTCTTCTAGCCACTGCTATCGCTATTTAAGAACCCTAAA
 TCTGTCACCCATAATAAAGCTGATTTGAAGTGTTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAA

30 En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica Notch, como
 se describe en este documento, es al menos 80% idéntica a la secuencia de SEQ
 ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31. SEQ ID NO: 32, o SEQ ID NO: 33. En
 algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica Notch es 80%,
 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
 35 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 29, SEQ ID
 NO: 30, SEQ ID NO: 31. SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 33. En algunas
 realizaciones, la secuencia de ácido nucleico de Notch, como se describe en este

documento, puede variar de la secuencia de SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, o SEQ ID NO: 33 por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 o más nucleótidos.

- 5 Un "polipéptido del receptor Notch quimérico" de la presente divulgación comprende: a) un dominio extracelular que comprende un primer miembro de un par de unión específico; b) un polipéptido del receptor Notch, donde el polipéptido del receptor Notch tiene una longitud de 50 aminoácidos a 1000 aminoácidos, y comprende uno o más sitios de escisión proteolítica inducible por ligando; y c) un
10 dominio intracelular. La unión del primer miembro del par de unión específica a un segundo miembro del par de unión específico induce la escisión del polipéptido del receptor Notch en uno o más sitios de escisión proteolítica inducible por ligando, liberando de este modo el dominio intracelular. La liberación del dominio intracelular modula una actividad de una célula que produce el polipéptido del receptor Notch
15 quimérico. El dominio extracelular comprende un primer miembro de un par de unión específico; el primer miembro de un par de unión específico comprende una secuencia de aminoácidos que es heteróloga al polipéptido del receptor Notch. El dominio intracelular comprende una secuencia de aminoácidos que es heteróloga al polipéptido del receptor Notch.
- 20 El término "dominio de unión a antígeno" significa un dominio que se une específicamente a un antígeno diana. En algunos ejemplos, se puede formar un dominio de unión a antígeno a partir de los aminoácidos presentes dentro de un polipéptido de cadena única. En otros ejemplos, un dominio de unión a antígeno se puede formar a partir de aminoácidos presentes dentro de un primer polipéptido de
25 cadena única y los aminoácidos presentes en uno o más polipéptidos de cadena única adicionales (por ejemplo, un segundo polipéptido de cadena única). Ejemplos no limitantes de dominios de unión a antígeno se describen en la presente memoria, que incluyen, sin limitación, scFvs o LBDs, por sus siglas en inglés (Dominios de Unión de Ligandos) de factores de crecimiento. Se conocen en la técnica ejemplos
30 adicionales de dominios de unión a antígeno.

Como se usa en el presente documento, el término "antígeno" se refiere generalmente a un compañero de unión reconocido específicamente por un dominio de unión a antígeno descrito en este documento. Los antígenos ilustrativos incluyen diferentes clases de moléculas, tales como, pero sin limitación,
35 polipéptidos y fragmentos de péptidos de las mismas, moléculas pequeñas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. Ejemplos no limitantes de antígeno o antígenos

que pueden unirse específicamente por cualquiera de los dominios de unión a antígeno se describen en la presente memoria. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de antígeno o antígenos que pueden unirse específicamente por cualquiera de los dominios de unión a antígeno.

- 5 Los términos "anticuerpos" e "inmunoglobulina" incluyen anticuerpos o inmunoglobulinas de cualquier isotipo, fragmentos de anticuerpos que retienen la unión específica al antígeno, que incluyen, pero no se limitan a, fragmentos Fab, Fv, scFv y Fd, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena única (scAb, por sus siglas en inglés), anticuerpos de dominio único (dAb, 10 por sus siglas en inglés), anticuerpos de cadena pesada de dominio simple, anticuerpos de cadena ligera de dominio simple, nanoanticuerpos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos multiespecíficos y proteínas de fusión que comprenden una unión a antígeno (también a la que se hace referencia aquí como unión a antígeno) de un anticuerpo y una proteína que no es anticuerpo. También abarcado 15 por el término son Fab', Fv, F(ab').sub.2 y/u otros fragmentos de anticuerpo que conservan unión específica al antígeno y anticuerpos monoclonales. Se puede producir un anticuerpo monoclonal usando tecnología de producción de hibridoma, también se pueden usar otros métodos de producción conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, anticuerpos derivados de bibliotecas de presentación de 20 fagos de anticuerpos). Un anticuerpo puede ser monovalente o bivalente.

- El término "inmunoglobulina humanizada" como se usa en el presente documento se refiere a una inmunoglobulina que comprende porciones de inmunoglobulinas de origen diferente, en donde al menos una porción comprende secuencias de aminoácidos de origen humano. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado puede 25 comprender porciones derivadas de una inmunoglobulina de origen no humano con la especificidad requerida, tal como un ratón, y de secuencias de inmunoglobulina de origen humano (por ejemplo, inmunoglobulina quimérica), unidas químicamente por técnicas convencionales (por ejemplo, sintéticas) o preparado como un polipéptido contiguo usando técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, el ADN 30 que codifica las porciones de proteína del anticuerpo quimérico puede expresarse para producir una cadena polipeptídica contigua). Otro ejemplo de una inmunoglobulina humanizada es una inmunoglobulina que contiene una o más cadenas de inmunoglobulina que comprende una región determinante de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) derivada de un anticuerpo de 35 origen no humano y una región marco derivada de una cadena ligera o pesada de origen humano (por ejemplo, anticuerpos injertados con CDR con o sin cambios en

el marco). Los anticuerpos de cadena sencilla quiméricos o injertados con CDR también están abarcados por el término inmunoglobulina humanizada. Véase, por ejemplo, Cabilly et al., Patente de EE.UU. No. 4,816,567; Boss et al., Patente de EE.UU. No. 4,816,397; Neuberger, M. S. et al., WO 86/01533; Winter, Patente de EE.UU. No. 5,225,539; Ver también, Ladner et al., Patente de EE.UU. No. 4,946,778; Huston, Patente de EE.UU. No. 5,476,786; y Bird, R.E. et al., Science, 242: 423-426 (1988)), con respecto a los anticuerpos de cadena única.

El término "nanocuerpo" (Nb) se refiere al fragmento de unión a antígeno más pequeño o al dominio variable único (V.sub.HH) derivado del anticuerpo de cadena pesada de origen natural. Se derivan de anticuerpos de cadena pesada, que se ven en los camélidos. En la familia de "camélidos" se encuentran inmunoglobulinas desprovistas de cadenas ligeras de polipéptidos. Los "camélidos" comprenden los camélidos del viejo mundo (*Camelus bactrianus* y *Camelus dromedarius*) y los camélidos del nuevo mundo (por ejemplo, *Llama paccos*, *Llama glama*, *Llama guanicoe* y *Llama vicugna*). Un único anticuerpo de cadena pesada de dominio variable se denomina en la presente memoria un nanocuerpo o un anticuerpo V_{HH}.

"Fragmentos de anticuerpos" comprenden una porción de un anticuerpo intacto, por ejemplo, la región variable o de unión al antígeno del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); anticuerpos de dominio (dAb; Holt et al., Trends Biotechnol. 21: 484, 2003); moléculas de anticuerpo de cadena única; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. La digestión con papaína de anticuerpos produce dos fragmentos idénticos de unión a antígeno, llamados fragmentos "Fab", cada uno con un único sitio de unión a antígeno, y un fragmento residual "Fc", una designación que refleja la capacidad de cristalizar fácilmente. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')₂ que tiene dos sitios de combinación de antígeno y todavía es capaz de reticular el antígeno.

"Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de reconocimiento y unión de antígeno. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera en asociación estrecha, no covalente. Es en esta configuración que las tres CDRs de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno en la superficie del dímero VH-VL. Colectivamente, las seis CDR confieren especificidad de unión al antígeno al anticuerpo. Sin embargo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno)

tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque con una afinidad menor que el sitio de unión completo.

El fragmento "Fab" también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH₁) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab difieren de los fragmentos Fab' mediante la adición de unos pocos residuos en el extremo carboxilo del dominio CH₁ de la cadena pesada que incluye una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación en el presente documento para Fab' en la que el(los) residuo(s) de cisteína de los dominios constantes tiene un grupo tiol libre. Fragmentos de anticuerpo F(ab')₂ originalmente se produjeron como pares de fragmentos Fab' que tienen cisteínas bisagra entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpos.

Las "cadenas ligeras" de anticuerpos (inmunoglobulinas) de cualquier especie de vertebrado se pueden asignar a uno de dos tipos claramente distintos, denominados kappa y lambda, basándose en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, las inmunoglobulinas se pueden asignar a diferentes clases. Existen cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de estas clases se pueden dividir además en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2. Las subclases se pueden dividir además en tipos, por ejemplo, IgG2a e IgG2b.

Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena única" o "sFv" o "scFv" comprenden los dominios V_H y V_L del anticuerpo, en donde estos dominios están presentes en una cadena polipeptídica única. En algunas realizaciones, el polipéptido Fv comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios V_H y V_L, que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una revisión de sFv, ver Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994).

El término "diacuerpos" se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpos con dos sitios de unión a antígenos, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de cadena ligera (V_L) en la misma cadena polipeptídica (V_H-V_L). Los diacuerpos se describen en el documento EP 404.097; WO 93/11161; y Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 6444-6448, 1993.

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína", usados indistintamente en este documento, se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos genéticamente codificados y no codificados genéticamente, modificados química o bioquímicamente o aminoácidos derivatizados y polipéptidos que tienen cadenas principales peptídicas modificadas. El término incluye proteínas de fusión, que incluyen, pero no se limitan a, proteínas de fusión con una secuencia de aminoácidos heteróloga, fusiones con secuencias líder heterólogas y homólogas, con o sin residuos de metionina N-terminal; proteínas marcadas inmunológicamente; y similares.

- 10 Un polipéptido "aislado" es uno que se ha identificado y separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos diagnósticos o terapéuticos del polipéptido y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteináceos o no proteináceos. En algunas realizaciones, el polipéptido se purificará a más de 90%, más de 95% o más de 98%,

Los términos "receptor de antígeno quimérico" y "CAR", usados indistintamente en este documento, se refieren a moléculas artificiales multi-módulo capaces de desencadenar o inhibir la activación de una célula inmune que generalmente pero no exclusivamente comprende un dominio extracelular (por ejemplo, un dominio de unión de ligando/antígeno), un dominio de transmembrana y uno o más dominios de señalización intracelular. El término CAR no se limita específicamente a las moléculas CAR sino que también incluye variantes CAR, es decir, se describen variantes CAR, por ejemplo, en la solicitud PCT No. US2014/016527; Fedorov et al., *Sci Transl. Med.* 5(215):215ra172, 2013; Glienke et al., *Front. Pharmacol.* 6:21, 2015; Kakarla & Gottschalk, *Cancer J.* 20(2):151-155, 2014; Riddell et al., *Cancer J.* 20(2):141-144, 2014; Pegram et al., *Cancer J.* 20(2):127-33, 2014; Cheadle et al., *Immunol Rev.* 257(1):91-106, 2014; Barrett et al., *Ann. Rev. Med.* 65:333-347, 2014; Sadelain et al., *Cancer Discov.* 3(4):388-98, 2013; y Cartellieri et al., *J. Biomed. Biotechnol.* 956304, 2010; las descripciones de las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

En la presente invención, la transcripción de una secuencia de nucleótidos se activa mediante una proteína de fusión activadora transcripcional compuesta por un dominio de unión a ADN de HNF1 (por ejemplo, un dominio de unión a ADN de HNF1 humano), que se une con alta selectividad a secuencias de ADN seleccionadas, fusionadas a diferentes polipéptidos responsable de la actividad dependiente de ligando del transactivador y su actividad transcripcional (por

ejemplo, una proteína RelA humana). Las proteínas de fusión de la invención son útiles para modular el nivel de transcripción de cualquier gen objetivo unido a los sitios de unión a ADN de HNF1 seleccionados. Las proteínas de fusión se pueden usar para activar específicamente la transcripción de genes controlados por

5 promotores sensibles a HNF1 en tejidos que carecen de proteínas HNF1 y vHNF1 endógenas. Las proteínas de fusión de la invención están compuestas principalmente de elementos humanos. Las proteínas completamente humanas mitigan el riesgo de reconocimiento inmune del transactivador. Los represores también se proporcionan de manera similar.

- 10 La patente de los Estados Unidos N° 9,670,281 describe diversos receptores de Notch quiméricos, cómo construirlos y métodos para usarlos. Los ejemplos descritos a continuación que detallan cómo humanizar los receptores Notch quiméricos para tener baja inmunogenicidad pueden emplear los receptores Notch quiméricos que se muestran en la Patente de Estados Unidos N° 9,670,281, por
- 15 ejemplo, en células del linaje de monocitos/macrófagos.

Se usan ciertas abreviaturas para describir los dominios de las cuatro proteínas Notch humanas. Estos son: NEC: subunidad extracelular; NTM: subunidad transmembrana; EGF: factor de crecimiento epidérmico; HD: dominio de heterodimerización; CIE: dominio intracelular; LNR: repeticiones LNR ricas en

20 cisteína; TM: dominio de transmembrana; RAM: dominio RAM; NLS: señales de localización nuclear; ANK: dominio de repetición de anquirina; NCR: región de respuesta de cisteína; TAD: dominio de transactivación; PEST: región rica en residuos de prolina (P), glutamina (E), serina (S) y treonina (T).

Métodos

- 25 Además del uso de terapia génica, los factores de transcripción dependientes de ligandos que incorporan una DBD humanizada de la invención pueden usarse para modular la expresión de genes que están contenidos en vectores virales recombinantes y que podrían interferir con el crecimiento de los virus en las líneas celulares de empaquetamiento durante los procesos de producción. Estos virus
- 30 recombinantes pueden ser derivados de Adenovirus, Retrovirus, Lentivirus, Herpesvirus, virus Adeno-asociados y otros virus que son familiares para los expertos en la técnica. Otro uso sería proporcionar la producción a gran escala de una proteína tóxica de interés usando células cultivadas in vitro que no contienen HNF1/vHNF1 endógeno y que se han modificado para contener un ácido nucleico
- 35 que codifica el transactivador que lleva la DBD de la invención en una forma

adecuada para la expresión del transactivador en las células y un gen que codifica la proteína de interés operativamente unida a, por ejemplo, un promotor dependiente de HNF1.

5 Para inducir o reprimir la transcripción in vivo, el ligando se puede administrar al cuerpo, o a un tejido de interés (por ejemplo, mediante inyección). El cuerpo a tratar puede ser el de un animal, particularmente un mamífero, que puede ser humano o no humano, como el conejo, el conejillo de indias, la rata, el ratón u otro roedor, gato, perro, cerdo, oveja, cabra, ganado o caballo, o el cual es un pájaro, como un pollo. Las vías de administración adecuadas incluyen oral, intraperitoneal,
10 intramuscular o i.v.

Una forma conveniente de producir un polipéptido o proteína de fusión de acuerdo con la presente invención es expresar el ácido nucleico que lo codifica, mediante el uso del ácido nucleico en un sistema de expresión. Por consiguiente, la presente invención también proporciona en diversos aspectos un ácido nucleico que codifica
15 el activador o represor transcripcional de la invención, que puede usarse para la producción de la proteína codificada.

Generalmente, ya sea que codifique una proteína o componente de acuerdo con la presente invención, el ácido nucleico se proporciona como un aislado, en forma aislada y/o purificada, o libre o sustancialmente libre de material con el que está
20 asociado de forma natural, tal como ácido nucleico libre o sustancialmente libre que flanquea el gen en el genoma humano, excepto posiblemente una o más secuencias reguladoras para la expresión. El ácido nucleico puede ser total o parcialmente sintético y puede incluir ADN genómico, ADNc o ARN. Cuando el ácido nucleico de acuerdo con la invención incluye ARN, la referencia a la
25 secuencia mostrada debe interpretarse como una referencia abarcadora del equivalente de ARN, con U sustituido por T.

Las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido o proteína de fusión de acuerdo con la presente invención pueden prepararse fácilmente por el experto en la técnica usando la información y las referencias aquí contenidas y las técnicas
30 conocidas en la técnica. Sambrook, et al., A Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989-2016), y Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, (1994-2016)). Estas técnicas incluyen (i) el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para amplificar muestras de dicho ácido nucleico, por ejemplo, de fuentes
35 genómicas, (ii) síntesis química, o (iii) preparación de secuencias de ADNc. El ADN

que codifica porciones de secuencias codificadoras de longitud completa (por ejemplo, un dominio de unión a ADN o dominio regulador según sea el caso) puede generarse y usarse de cualquier manera adecuada conocida por los expertos en la técnica, incluyendo la toma de ADN codificante, identificando sitios de reconocimiento de enzima de restricción adecuados a cada lado de la porción a expresar, y cortando dicha porción del ADN. La porción puede entonces unirse operativamente a un promotor adecuado en un sistema de expresión estándar comercialmente disponible. Otro enfoque recombinante es amplificar la porción relevante del ADN con cebadores de PCR adecuados. Se pueden hacer modificaciones a la secuencia relevante, por ejemplo, usando mutagénesis dirigida al sitio, para conducir a la expresión del péptido modificado o para tener en cuenta la preferencia del codón en las células hospedadoras usadas para expresar el ácido nucleico.

Con el fin de obtener la expresión de las secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se pueden incorporar en un vector que tiene una o más secuencias de control unidas operativamente al ácido nucleico para controlar su expresión. Los vectores pueden incluir otras secuencias tales como promotores o potenciadores para dirigir la expresión del ácido nucleico insertado, secuencias de ácido nucleico de modo que el polipéptido o péptido se produzca como una fusión y/o un ácido nucleico que codifique señales de secreción de manera que el polipéptido producido en la célula huésped sea secretado por la célula. El polipéptido puede obtenerse entonces transformando los vectores en células hospedadoras en las que el vector es funcional, cultivando las células hospedadoras de manera que el polipéptido se produce y recuperando el polipéptido de las células hospedadoras o el medio circundante. Las células procariotas y eucariotas se usan para este propósito en la técnica, incluyendo cepas de *E. coli*, levadura y células eucarióticas tales como células COS o CHO.

Por lo tanto, la presente invención también abarca un método para preparar un polipéptido o proteína de fusión como se describe, incluyendo el método la expresión del ácido nucleico que codifica el producto (generalmente ácido nucleico según la invención). Esto puede lograrse convenientemente cultivando una célula huésped en cultivo, que contiene dicho vector, en condiciones apropiadas que causan o permiten la expresión del polipéptido. Los polipéptidos también se pueden expresar en sistemas in vitro.

Los sistemas para la clonación y expresión de un polipéptido en una variedad de diferentes células hospedadoras son bien conocidos. Las células hospedadoras

adecuadas incluyen bacterias, células eucariotas tales como mamíferos y levaduras, y sistemas de baculovirus. Las líneas celulares de mamífero disponibles en la técnica para la expresión de un polipéptido heterólogo incluyen células de ovario de hámster chino, células HeLa, células de riñón de hámster bebé, células
5 COS y muchas otras. Un huésped bacteriano común y preferido es *E. coli*.

Los vectores adecuados se pueden elegir o construir, conteniendo secuencias reguladoras apropiadas, que incluyen secuencias promotoras, fragmentos terminadores, secuencias de poliadenilación, secuencias potenciadoras, genes marcadores y otras secuencias según sea apropiado. Los vectores pueden ser
10 plásmidos, virales, por ejemplo, fago, o fagémido, según corresponda. Para más detalles, véase, por ejemplo, Molecular cloning: a Laboratory Manual: 4th edition, Green and Sambrook et al., 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Muchas técnicas y protocolos conocidos para la manipulación de ácido nucleico, por ejemplo, en la preparación de constructos de ácidos nucleicos, mutagénesis,
15 secuenciación, introducción de ADN en células y expresión génica, y análisis de proteínas, se describen en detalle en Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel et al., Eds., John Wiley & Sons, 2016.

Para uso en células de mamífero, las funciones de control del vector de expresión recombinante pueden proporcionarse mediante material genético vírico. Los
20 ejemplos de promotores incluyen los derivados de polioma, Adenovirus 2, citomegalovirus y SV40.

Una secuencia reguladora de un vector de expresión recombinante utilizado en la presente invención puede dirigir la expresión de un polipéptido o proteína de fusión preferentemente en un tipo de célula particular, es decir, pueden usarse elementos
25 reguladores específicos de tejido. En una realización, el vector de expresión recombinante de la invención es un plásmido. Alternativamente, un vector de expresión recombinante de la invención puede ser un virus, o una porción del mismo, que permite la expresión de un ácido nucleico introducido en el ácido nucleico viral. Por ejemplo, pueden usarse retrovirus con replicación defectuosa,
30 adenovirus y virus adenoasociados. Los protocolos para producir retrovirus recombinantes y para infectar células in vitro o in vivo con tales virus se pueden encontrar en Ausubel, et al. (supra). El genoma de un virus como el adenovirus puede manipularse de modo que codifique y exprese un transactivador o proteína represora, pero se inactiva en términos de su capacidad de replicarse en un ciclo
35 de vida viral lítico normal.

De este modo, un aspecto adicional de la presente invención proporciona una célula hospedadora que contiene ácido nucleico heterólogo como se describe en el presente documento.

Además, se puede diseñar un vector de expresión recombinante para permitir la recombinação homóloga entre el ácido nucleico que codifica el transactivador o represor y un gen objetivo en una célula huésped. Dichos vectores de recombinação homóloga pueden usarse para crear animales recombinantes homólogos que expresan una proteína de fusión de la invención.

Los ejemplos de líneas celulares de mamíferos que se pueden usar incluyen células CHO dhfr (Urlaub and Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:4216-4220, 1980), células 293 (Graham et al., *J. Gen. Virol.* 36:59, 1977) y células de mieloma como SP2 o NS0 (*Meth. Enzymol.* 73(B):3-46, 2016). Además de las líneas celulares, la invención es aplicable a células normales, tales como células a modificar para fines de terapia génica o células embrionarias modificadas para crear un animal recombinante homólogo o transgénico. Los ejemplos de tipos de células de particular interés para fines de terapia génica incluyen células madre hematopoyéticas, mioblastos, hepatocitos, linfocitos, células musculares, células neuronales y epitelio de la piel y epitelio de las vías respiratorias. Adicionalmente, para animales recombinantes homólogos o transgénicos, las células madre embrionarias y los oocitos fertilizados se pueden modificar para que contengan ácido nucleico que codifique una proteína de fusión transactivadora o represora.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Las cuatro proteínas Notch humanas (Notch 1-4) se probaron para determinar la capacidad de sus dominios centrales LNR, HD y transmembrana para liberar selectivamente un C-terminal fusionado con factor de transcripción GAL4-VP16 a su porción intracelular en respuesta a un ScFv CD19 de fusión extracelular N-

terminal unido a su antígeno relacionado. Notch2 y Notch3 humanas liberaron cantidades funcionales del factor de transcripción tras la unión del antígeno. La Notch1 humana liberó pequeñas cantidades de factor de transcripción en respuesta a la unión al antígeno, mientras que la Notch 4 humana no emitió una cantidad detectable de factor de transcripción. Notch3 humana mostró la mejor liberación funcional del factor de transcripción en respuesta a la unión al antígeno, y se utilizó para una serie de diseños.

Mejoramos aún más los dominios mínimos Notch2 y Notch3 del “núcleo” de transmembrana LIN12-HD para incluir un dominio intracelular extra corto (~ 60aa) que incluye la Señal de Localización Nuclear Notch (NLS) natural para mejorar la importación nuclear tras la autoescisión y liberación del dominio del factor de transcripción.

Con el fin de minimizar la inmunogenicidad del receptor Notch quimérico, se diseñaron y construyeron una serie de factores de transcripción humanizados sintéticos a partir de (1) un dominio de unión al ADN humano minimizado (DBD) y (2) un dominio de transactivación fuerte (TAD) minimizado. La razón para crear una quimera no natural pero humanizada es eliminar las interacciones de cofactores endógenos indeseables entre el factor de transcripción humanizado liberado por el receptor Notch quimérico y los compañeros de unión natural con los que interactuaría un factor de transcripción humano de longitud completa. Esto es para mejorar la solidez y predictibilidad de la respuesta transcripcional inducida por el receptor de antígeno quimérico en aplicaciones celulares que utilizan un receptor de antígeno humanizado.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de factores humanos de transcripción para encontrar dominios naturales de unión a ADN para satisfacer varios criterios: (1) que el dominio de unión al ADN perteneciera a un factor de transcripción que generalmente no se expresa naturalmente en el tipo de célula huésped. En la presente realización, se buscaron dominios de unión a ADN ausentes de cualquier linaje hematopoyético, que incluyen especialmente linajes linfoides y de células T; y (2) que el dominio de unión a ADN se uniera a su secuencia de ADN objetivo con afinidades altas, con una constante de disociación de o inferior a 10 nM.

Los dominios de unión a ADN se probaron en primer lugar por su capacidad de unirse a promotores sintéticos multi-sitio al expresar el dominio de unión a ADN fusionado a un dominio de transactivación natural para verificar que podía regular

al alza la GFP dirigida por el promotor sintético multi-sitio. Esto verifica que el promotor análogo diseñado-par de dominios de unión a ADN era correcto.

Los dominios de unión a ADN verificados se probaron luego como fusiones para synNotch junto con un fuerte dominio de transactivación y se ensayaron para su capacidad para regular el promotor de multi-sitio semejante que dirige la GFP tras la estimulación por antígeno externo y la liberación al núcleo.

Los ejemplos de dominios de unión a ADN humano probados con esta estrategia fueron los tomados de CRX humano (Furukawa, Takahisa, Eric M. Morrow, and Constance L. Cepko. "Crx, a novel otx-like homeobox gene, shows photoreceptor-specific expression and regulates photoreceptor differentiation." *Cell* 91.4 (1997):531-541, //doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80439-0), POU1F1 (Jacobson, Eric M., et al. "Structure of Pit-1 POU domain bound to DNA as a dimer: unexpected arrangement and flexibility." *Genes & Development* 11.2 (1997): 198-212, doi:10.1101/gad.11.2.198), HNF1A, EGR1 (Thiel, Gerald, and Giuseppe Cibelli. "Regulation of life and death by the zinc finger transcription factor Egr-1." *Journal of cellular physiology* 193.3 (2002): 287-292, DOI: 10.1002/jcp.10178), ZBTB18 (Najafabadi, Hamed S., et al. "C2H2 zinc finger proteins greatly expand the human regulatory lexicon.", *Nature biotechnology* 33.5 (2015): 555-562. doi:10.1038/nbt.3128), y ZNF528 (Najafabadi, Hamed S., et al. "C2H2 zinc finger proteins greatly expand the human regulatory lexicon." *Nature biotechnology* 33.5 (2015): 555-562, doi:10.1038/nbt.3128). Todos los dominios de unión a ADN fueron capaces de inducir una fuerte expresión de GFP bajo el control de sus promotores afines cuando se expresaron como factores de transcripción solubles. Sin embargo, solo los dominios de unión a ADN de HNF1A y EGR1 pudieron inducir la expresión detectable de GFP bajo su promotor afín cuando se expresaron y liberaron a partir de un constructo de fusión Notch quimérica. Solo una pequeña fracción de la proteína Notch quimérica expresada se auto-eliminará en respuesta a la estimulación por unión al antígeno, por lo que la concentración efectiva del factor de transcripción liberado, importado en el núcleo será mucho menor que en comparación con un factor de transcripción expresado directamente. Por lo tanto, un factor de transcripción liberado Notch quimérico debe mostrar una unión extremadamente fuerte a su promotor afín para que sea funcional.

Los Dominios de Transactivación Humanos se filtraron para determinar su actividad en el contexto de diseños Notch quiméricos expresándolos como fusiones en un dominio de unión a ADN de Gal4 y midiendo los niveles relativos de expresión de GFP bajo el control de un promotor multisitio de Gal4 afín. Estos también se

compararon contra los niveles de expresión de GFP inducidos por el dominio de transactivación de VP64 no humano.

Los ejemplos de dominios de transactivación humanos seleccionados de esta manera incluyen RelA (p65) (Wang, Weixin, et al. "The nuclear factor- κ B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells." *Clinical Cancer Research* 5.1 (1999): 119-127), YAP (Lian, Ian, et al. "The role of YAP transcription coactivator in regulating stem cell self-renewal and differentiation." *Genes & development* 24.11 (2010): 1106-1118, doi:10.1101/gad.1903310), WWTR1(TAZ) (Hong, Jeong-Ho, et al. "TAZ, a transcriptional modulator of mesenchymal stem cell differentiation." *Science* 309.5737 (2005): 1074-1078, doi: 10.1126/science.1110955), CREB3(LZIP) (Omori, Yoshihiro, et al. "CREB-H: a novel mammalian transcription factor belonging to the CREB/ATF family and functioning via the box-B element with a liver-specific expression." *Nucleic acids research* 29.10 (2001): 2154-2162, doi: //doi.org/10.1093/nar/29.10.2154), y MyoD (Weintraub, Harold, and Robert Davis. "The myoD gene family: nodal point during specification of the muscle cell lineage." *Science* 251.4995 (1991): 761, doi: 10.1126/science.1846704). De estos, los dominios de transactivación de RelA (p65), WWTR1 (TAZ) y CREB3 (LZIP) mostraron actividad en Notch quimérico. La actividad del dominio de transactivación de RelA (p65) se midió como la más fuerte para inducir la expresión de GFP.

La combinación del Dominio Notch humano de mejor rendimiento, el dominio de unión a ADN de mejor rendimiento y el Dominio de transactivación de mejor rendimiento da como resultado el diseño Notch3-HNF1a-p65 para un receptor Notch quimérico humanizado.

Las aplicaciones del receptor Notch quimérico humanizado son numerosas. Tales pueden, por ejemplo, entregar CAR o receptores de células T para tratar enfermedades. Patente de Estados Unidos No.: 9,670,281.

La referencia a las secuencias de nucleótidos o proteínas a continuación, generalmente se refiere a secuencias en el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) (ncbi.nlm.nih.gov). Las secuencias de nucleótidos son todas 5' a 3'.

Ejemplo 1. Construcción de Notch quimérico con Notch3, dominio de unión a ADN de HNF1alfa y dominio de transactivación de p65.

Las siguientes secuencias se ordenaron como fragmentos de ADN sintéticos bicatenarios (IDT gBlocks, por su nombre en inglés) u oligonucleótidos largos de cadena única (IDT ultramers, por su nombre en inglés) que se hicieron bicatenarios por hibridación con una síntesis corta de complemento 3' de oligo y de segunda cadena por polimerasa Phusion (Thermo Scientific™ Phusion™ High-Fidelity DNA Polymerase; No. de catálogo F534S).

Se pidieron cuatro piezas sintéticas de ADN de doble cadena de Integrated DNA Technologies (IDT) que contenían:

1. Péptido señal de CD8a humano 1-28 (NP_001139345 aminoácidos 1-22, (MALPVTALLLPLALLLHAARPS) (SEQ ID NO: 1)), marcador Myc (EQKLISEEDL) (SEQ ID NO: 2), Anticuerpo de célula B antihumana (CD19)), clon FMC63.
2. Núcleo Notch3 humano (gi|134244285|NP_000426.2 aminoácidos 1374-1734).
3. Enlazador flexible GS (GSAAAGGSGGSGGS) (SEQ ID N°: 3), HNF1alfa humano (gi|807201167|NP_001293108.1 aminoácidos 1-283), enlazador flexible GS (GGGSGGGS) (SEQ ID N°: 4).
4. Rel-A humano (p65) (gi|223468676|NP_068810.3 aminoácidos 1-551) más codón de parada.

Estos se diseñaron para incorporar 20nt de homología con fragmentos vecinos 5' y 3' para la recombinación in vitro mediante el sistema de clonación In-fusion (Clontech). Todos los fragmentos se ensamblaron mediante In-fusion en la cadena principal del vector cortado MluI/NotI del vector de lentivirus auto-inactivador pHR-SIN: SFFV (Addgene; Catálogo No. 79121).

Se construyó uno segundo constructo indicador ensamblando tres fragmentos sintéticos de ADNds:

1. Una secuencia de unión de ADN palindrómica repetida 4x para el dímero de dominio de unión a ADN de HNF1a, seguido inmediatamente de un promotor de CMV mínimo

atcgatGTTAATaATTAACatatatGTTAATcATTAACtatataGTTAATtAT
 TAACcgctatGTTAATgATTAACactagtaggcgtgtacgggtgggaggcctatata
 agcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgctggagacgccatccacgctgtttgacctc
 catagaagacaccgggaccgatccagc (SEQ ID NO: 34)

- 5 2. Una secuencia de Kozak (GCCGCCACC) (SEQ ID Nº: 35) y
 secuencia de codificación para EGFP.
3. Una secuencia del promotor EF1 α
4. Una secuencia de Kozak (GCCGCCACC) (SEQ ID NO: 35) y una
 secuencia de codificación para mCherry.
- 10 Estos fragmentos se diseñaron para incorporar 20-25nt adicionales de homología
 con fragmentos vecinos 5' y 3' para la recombinación in vitro mediante el sistema
 de clonación In-fusion (Clontech). Todos los fragmentos se ensamblaron mediante
 la reacción In-fusion en la cadena principal del vector MluI/NotI cortado del vector
 de lentivirus auto-inactivador pHR-SIN:SFFV.
- 15 El constructo lentiviral se cotransfectó luego en células 293T junto con los
 plásmidos de empaquetamiento virales pCMVdR8.91 y pMD2.G usando el reactivo
 de transfección FuGENE HD (Roche). Las partículas lentivirales pseudotipadas
 VSV-G anfotrópicas en el sobrenadante se recogieron 48 horas después.
- Se usaron partículas virales tanto de constructos synnotch como reporteros para
- 20 transducir simultáneamente células Jurkat o células pan-T primarias CD4+/CD8+
 de donantes humanos. Se puede encontrar una descripción extendida de los
 protocolos lentivirales en Morsut et al. *Cell*. 2016 Feb 11; 164 (4): 780-91.
- Las células Jurkat transducidas se ensayaron para su expresión 2 días después de
 la transducción, las células pan-T primarias humanas transducidas se ensayaron
- 25 para expresión 7 días después de la transducción. La expresión de el constructo
 synnotch se ensayó marcando el marcador Myc-tag expresado en superficie celular
 con anticuerpo anti-myc conjugado con alexa-647 (Cell Signaling Technology, Myc-
 Tag (9B11) Mouse mAb (Alexa Fluor® 647 Conjugate; Catálogo No 2233).
- La expresión del constructo reportero análogo para el synnotch se ensayó
- 30 observando la expresión constitutiva de mCherry producida a partir del vector
 reportero. Las células positivas dobles se clasificaron para ensayos adicionales.

Las células que expresan ambos constructos synnotch y su reportero se ensayaron para la actividad synnotch mediante la estimulación de las células durante 24 horas con perlas magnéticas recubiertas con anticuerpos anti-Myc-tag (obtenidos de Thermofisher Scientific, número de catálogo: 88842) o perlas magnéticas recubiertas con anticuerpos anti-HA-tag como control negativo (obtenido de Pierce™ Anti-HA Magnetic Beads, número de catálogo 88836). La intensidad de fluorescencia media de la expresión de EGFP del reportero en respuesta a la estimulación de unión al anticuerpo se midió para las células estimuladas frente a las células estimuladas de control negativo.

- 10 Las células que expresan ambos constructos synnotch y su reportero se ensayaron adicionalmente para la actividad synnotch mediante la estimulación de las células durante 24 horas coincidiendo con una línea celular Raji que expresa altos niveles de antígeno CD19 (American Type Culture Collection (ATCC) CCL-86™ (Raji) así como la co-incubación con líneas celulares negativas para CD19 de superficie celular. Se midió la intensidad de fluorescencia media de la expresión de EGFP del reportero co-transducido 9 en respuesta a la estimulación del antígeno unido a la célula para las células estimuladas frente a las células estimuladas de control negativo.

Ejemplo 2. Construcción de Notch quimérico con Notch3, dominio de unión a ADN de EGR1 y dominio de transactivación de p65.

La construcción del vector fue similar a la del Ejemplo 1, con la excepción de que el fragmento de ADN sintético que contiene el dominio de unión a ADN del HNF1a humano se sustituyó por el siguiente que contiene el dominio de unión al ADN de EGR1 humano:

- 25 Enlazador GS flexible (GSAAAGSGGSGGS) (SEQ ID NO: 3), EGR1 humano (genbank NP_001955 aminoácidos 333-423), Enlazador GS flexible (GGGSGGGS) (SEQ ID NO: 4)

- El constructo reportero contenía un sitio de unión 4x análogo una secuencia de unión de ADN repetida 5x para el dímero de dominio de unión a ADN de EGR1, seguido inmediatamente por un promotor de CMV mínimo:

acccggggggacagcagagatccagtttatcgatGCGTGGGCGataGCGGGGGCGtatG
CGTGGGCGattGCGGGGGCGttaGCGTGGGCGactagtaggcgtgtacggtgggag
gcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgctggagacgccatccacgctgtttgacctc
catagaagacaccgggaccgatccagc (SEQ ID NO: 34)

Ejemplo 3. Construcción de los ejemplos anteriores con el dominio de transactivación WWTR1 (TAZ).

La construcción del vector fue idéntica a la de los Ejemplos 1 y 2 con la excepción de que el fragmento de ADN sintético que contiene el dominio de transactivación de RelA humana (p65) se reemplazó por el siguiente que contiene el dominio de transactivación de WWTR1 humano:

WWTR1 humano (TAZ) (Genpept NP_056287.1 aminoácidos 165-395) más codón de parada.

Ejemplo 4. Construcción de los ejemplos anteriores con dominio de transactivación de CREB3 (LZIP).

La construcción del vector fue idéntica a la de los Ejemplos 1 y 2 con la excepción de que el fragmento de ADN sintético que contiene el dominio de transactivación de RelA humana (p65) se reemplazó por el siguiente que contiene el dominio de transactivación de CREB3 humano (LZIP):

CREB3 humano (LZIP) (Genpept NP_006359.3 aminoácidos 1-95) más codón de parada.

Ejemplo 5 Construcción de los ejemplos anteriores usando el dominio Notch 2 humano.

La construcción del vector fue idéntica a la de los ejemplos anteriores con la excepción de que el fragmento de ADN sintético que contiene los dominios minimizados humanos linch-HD-NLS se reemplazó por el siguiente fragmento que contiene los dominios minimizados LIN12-HD-NLS de Notch humano 2: núcleo de Notch2 humano (gi|24041035|NP_077719.2) aminoácidos 1413-1780.

Ejemplo 6. Transducción de macrófagos derivados de monocitos con Notch quimérico hecho de Notch3, el dominio de unión a ADN de HNF1alfa, y el dominio de transactivación de p65.

Notch 1 de ratón y las proteínas humanas Notch 3 se probaron para la capacidad de sus dominios centrales LNR, HD y transmembrana para liberar selectivamente un factor de transcripción, Gal4-VP64 para la proteína Notch de ratón o HNF1a-p65 para la proteína humana Notch, que era C-terminal fusionada a la porción intracelular de la proteína, en respuesta a la unión de la porción de fusión de scFv CD19 extracelular N-terminal de cada proteína a su antígeno afín en macrófagos

derivados de monocitos humanos. La proteína quimérica Notch humana se construyó como se describe en este documento. La proteína quimérica Notch de ratón se construyó como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 9,670,281.

- 5 Los constructos lentivirales se co-transfectaron en células 293T junto con los plásmidos de empaquetamiento virales pCMV-dR8.91 y pMD2.G, así como el plásmido pVpx usando el reactivo de transfección FuGENE HD (Roche). Las partículas lentivirales pseudotipadas VSV-G anfotrópicas en el sobrenadante se recogieron 48 horas después. Las células Jurkat se infectaron con diferentes diluciones de sobrenadante viral y 7 días después de la infección, y las VCN se determinaron usando la dd PCR.

- 15 Los macrófagos humanos se derivaron de monocitos aislados de sangre humana adulta sana recién aislada (en 8 horas) (AllCells Inc.). Las células de monocitos CD14+ se enriquecieron a partir de sangre utilizando selección negativa de RosetteSep (STEMCELL Technologies, Cocktail de Enriquecimiento de Monocitos Humanos RosetteSep™, No. de Catálogo 15028). Las células CD14+ se diferenciaron en macrófagos como se describió previamente (Hrecka et al., Nature 2011). Brevemente, se colocaron células CD14% en placas de 24 pocillos a una densidad de 3×10^5 células/ml en 1 ml de medio. El medio estaba compuesto por 20 Dulbecco's Modified Eagle Media suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivo, 2 mM L-glutamina, 100 u/ml de Penicilina-G, 100 ug/ml de estreptomicina, 10 ng/ml de factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, Miltenyi Biotec) desde el día 0 hasta 2 y luego de a 20 ng/mL desde el día 2 en adelante.

- 25 Se usaron partículas virales de los constructos synNotch y reporteros para transducir simultáneamente células de macrófago derivadas de monocitos de donantes humanos 4 días después del aislamiento. Las células se transdujeron a través de un rango de multiplicidad de infecciones (0,1 a 1) con Notch3 humano, dominio de unión a ADN de HNF1a y dominio de transactivación p65 (hNotch3/HNF1a/p65) o el Notch 1 de ratón, dominio de unión a ADN de Gal4 y 30 dominio de transactivación de VP64 (mNotch1/Gal4/VP64). Una descripción extendida de protocolos lentivirales se puede encontrar en Morsut L, et al. *Cell*. 2016 Feb 11; 164 (4): 780-91.

- 35 Las células mieloides primarias humanas transducidas se ensayaron para expresión 7 días después de la transducción por citometría de flujo. La expresión del constructo synNotch en células mieloides se ensayó marcando las células

mieloides con un anticuerpo anti-CD14+PE-Cy7 (BD Biosciences, anticuerpo anti CD14 humano de ratón PE-CyTM7 (Clone M5E2 (RUO)), No. de catálogo 557907) así como también el marcador Myc-tag expresado en la superficie celular con un anticuerpo anti-myc conjugado con alexa-647 (Cell Signaling Technology, Myc-Tag 5 (9B11) Mouse mAb (Alexa Fluor® 647 Conjugate; Catálogo No. 2233).

La expresión del constructo reportero afín para synNotch se probó midiendo la expresión constitutiva de mCherry producida a partir del vector indicador mediante citometría de flujo.

10 Las células se ensayaron para la actividad synNotch estimulando las células durante 24 horas co-cultivando con una línea celular Daudi que expresa altos niveles de antígeno CD19 (American Type Culture Collection (ATCC) CCL-213TM células (células Daudi)) así como células líneas negativas para CD19 de superficie celular.

15 La intensidad de fluorescencia de la expresión de EGFP del reportero co-transducido en respuesta a la estimulación del antígeno unido a la célula se midió para estos macrófagos derivados de monocitos CD14+ cuando se estimuló con células CD19+ positivas al antígeno frente a las células estimuladas con control negativo.

20 En general, en macrófagos derivados de monocitos, el receptor Notch humanizado quimérico, Notch3-HNF1a-p65 humano, indujo la expresión no regulada del constructo reportero. Los componentes Notch, dominio de unión a DNA y dominio de transactivación de la proteína eran funcionales en macrófagos. El receptor Notch quimérico de ratón, Notch1-Gal4-VP64, no indujo la expresión selectiva de GFP en respuesta a una fusión de scFv CD19 extracelular N-terminal a su antígeno afín en 25 comparación con un control negativo sin ninguna expresión de CD19. Ver, Figs. 2, 3A, 3B, 4, 5A y 5B.