

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido, que comprende un ectodominio de proteína G de la rabia, en donde el ectodominio de proteína G de la rabia comprende una eliminación de un dominio de bucle de fusión del ectodominio de proteína G de la rabia, en donde el dominio de bucle de fusión eliminado es aproximadamente del residuo 70 al residuo 200 del ectodominio de la proteína G de la rabia, numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 53; o

en donde el dominio de bucle de fusión eliminado es de aproximadamente el residuo 50 a aproximadamente el residuo 180, de aproximadamente el residuo 70 a aproximadamente el residuo 180, de aproximadamente el residuo 80 a aproximadamente el residuo 180, de aproximadamente el residuo 90 a aproximadamente el residuo 180, o de aproximadamente el residuo 100 a aproximadamente el residuo 180; de aproximadamente el residuo 50 a aproximadamente el residuo 190, de aproximadamente el residuo 70 a aproximadamente el residuo 190, de aproximadamente el residuo 80 a aproximadamente el residuo 190, de aproximadamente el residuo 90 a aproximadamente el residuo 190, o de aproximadamente el residuo 100 a aproximadamente el residuo 190; aproximadamente residuo 50 a aproximadamente residuo 200, aproximadamente residuo 70 a aproximadamente residuo 200, aproximadamente residuo 80 a aproximadamente residuo 200, aproximadamente residuo 90 a aproximadamente residuo 200, o aproximadamente residuo 100 a aproximadamente residuo 200; aproximadamente residuo 50 a aproximadamente residuo 210, aproximadamente residuo 70 a aproximadamente residuo 210, aproximadamente residuo 80 a aproximadamente residuo 210, aproximadamente residuo 90 a aproximadamente residuo 210, o aproximadamente residuo 100 a aproximadamente residuo 210; aproximadamente residuo 50 a aproximadamente residuo 220, aproximadamente residuo 70 a aproximadamente residuo 220, aproximadamente residuo 80 a aproximadamente residuo 220, aproximadamente residuo 90 a aproximadamente residuo 220, o aproximadamente residuo 100 a aproximadamente residuo 220 del ectodominio de la proteína G de la rabia, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 53.

2. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el dominio de bucle de fusión eliminado es el residuo 66 al residuo 207 del ectodominio de la proteína G de la rabia,

numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 53.

3. El polipéptido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el ectodominio de la proteína G de la rabia comprende un primer segmento polipeptídico unido a un segundo segmento polipeptídico,

en donde el primer segmento polipeptídico comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con los residuos 20-65 de SEQ ID NO: 53; y

en donde el segundo segmento polipeptídico comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con los residuos 208-417 de SEQ ID NO: 53.

4. El polipéptido de la reivindicación 3, en donde el polipéptido es una proteína de fusión que comprende, en orden N a C terminal, el primer segmento polipeptídico, un conector polipeptídico y el segundo segmento polipeptídico.

5. El polipéptido de la reivindicación 4, en donde el ectodominio de la proteína G de la rabia comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 77-81.

6. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido comprende un dominio de multimerización.

7. El polipéptido de la reivindicación 6, en donde el dominio de multimerización es un dominio de trimerización.

8. El polipéptido de la reivindicación 7, en donde el dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con FoldOn (SEQ ID NO: 58).

9. El polipéptido de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el dominio de multimerización comparte al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al

menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad con una secuencia de polipéptido seleccionada entre las SEQ ID NO: 1, 4, 5, 7, 9, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 34, 36, 37, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51, en donde los residuos de interfaz identificados en la **Tabla 3** se conservan.

10. El polipéptido de la reivindicación 9, en donde el dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-50A (SEQ ID NO: 7).

11. El polipéptido de la reivindicación 10, en donde el dominio de multimerización es I53-50A- Δ cys (SEQ ID NO: 67).

12. El polipéptido de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 93-96.

13. El polipéptido de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-dn5B (SEQ ID NO: 75).

14. El polipéptido de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con SEQ ID NO: 101 o SEQ ID NO: 102.

15. El polipéptido de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el dominio de multimerización es un polipéptido de ferritina capaz de formar una partícula de ferritina.

16. El polipéptido de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con Construcción F-ferritina (SEQ ID NO: 103).

17. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16, en donde el dominio de multimerización es un dominio de formación de partículas.
18. Una nanopartícula, que comprende un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
19. La nanopartícula de la reivindicación 18, en donde el polipéptido comprende el ectodominio de la proteína G de la rabia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
20. La nanopartícula de la reivindicación 18 o 19, en donde la nanopartícula es una partícula similar a un virus basada en proteínas (pbVLP) o nanoestructura.
21. La nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde la nanopartícula carece de un componente lipídico.
22. La nanopartícula de la reivindicación 18, en donde la nanopartícula comprende un componente lipídico.
23. La nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde la nanopartícula comprende un segundo componente polipeptídico.
24. La nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde la nanopartícula comprende un segundo componente polipeptídico y el primer componente polipeptídico, y en donde la nanopartícula es una nanopartícula autoensamblable que comprende el primer y el segundo componente polipeptídico dispuestos simétricamente con simetría de grupo puntual.
25. La nanopartícula de la reivindicación 23, en donde:
 - (a) el primer componente polipeptídico comprende el polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y el primer componente polipeptídico forma un primer complejo homomérico a través del dominio de multimerización del polipéptido;
 - (b) el segundo componente polipeptídico comprende un segundo dominio de multimerización, y el segundo componente polipeptídico forma un segundo complejo homomérico a través del segundo dominio de multimerización del polipéptido;
 - (c) el primer complejo homomérico y el segundo complejo homomérico se ensamblan para formar la nanopartícula con simetría de grupo puntual;
 - (d) la nanopartícula carece de otros componentes polipeptídicos; y/o
 - (e) la nanopartícula carece de componentes lipídicos.
26. La nanopartícula de la reivindicación 25, en donde la nanopartícula tiene simetría

icosaédrica.

27. La nanopartícula de la reivindicación 26, en donde:

el primer dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-50A (SEQ ID NO: 7) o I53-50A Δ Cys (SEQ ID NO: 67); y

el segundo dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-50B (SEQ ID NO: 8) o I53-50B.4PosT1 (SEQ ID NO: 34).

28. La nanopartícula de la reivindicación 26, en donde:

el primer dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-dn5B (SEQ ID NO: 75); y

el segundo dominio de multimerización comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-dn5A (SEQ ID NO: 74).

29. La nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, en donde:

el primer componente de polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con SEQ ID NO: 93-96; y

el segundo componente de polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-50B (SEQ ID NO: 8) o I53-50B.4PosT1 (SEQ ID NO: 34).

30. La nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, en donde:

el primer componente de polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al

menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con SEQ ID NO: 101-102; y

el segundo componente de polipéptido comparte al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con I53-dn5A (SEQ ID NO: 74).

31. Una composición farmacéutica para uso como vacuna, que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 30 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un adyuvante.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica comprende una emulsión de aceite en agua.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en donde la composición farmacéutica comprende una emulsión de aceite en agua basada en escualeno.

35. La composición farmacéutica según la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica comprende un inmunoestimulante del receptor tipo Toll (TLR).

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica comprende escualeno, SLA, GLA, R848, IMQ, 3M-052, CpG, saponina (QS21) o combinaciones de ellos.

37. Un polinucleótido, que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 30.

38. Un vector, que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica cualquier polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 30.

39. Un método para generar una respuesta inmune en un sujeto a un sujeto infectado con el virus de la rabia, que comprende:

administrar el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 29, la composición farmacéutica de cualquiera de las

reivindicaciones 30 a 35, el polinucleótido de la reivindicación 36 o el vector de la reivindicación 37 en una cantidad eficaz para generar una respuesta inmunitaria.

40. Un método para inmunizar a un sujeto contra la infección por rabia a un sujeto infectado con el virus de la rabia, que comprende:

administrar el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 29, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35, el polinucleótido de la reivindicación 36 o el vector de la reivindicación 37 en una cantidad eficaz para generar una respuesta inmunitaria.

41. Un método para proporcionar profilaxis posterior a la exposición a un sujeto infectado con el virus de la rabia, que comprende:

administrar el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 29, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35, el polinucleótido de la reivindicación 36 o el vector de la reivindicación 37 en una cantidad eficaz para generar una respuesta inmunitaria.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en donde la respuesta inmune comprende una respuesta inmune humoral.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42, en donde la respuesta inmune comprende una respuesta de anticuerpos policlonales contra una proteína G de la rabia.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, en donde la respuesta inmune comprende una respuesta de anticuerpos neutralizantes al virus de la rabia.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 44, en donde el método genera una respuesta inmune protectora al virus de la rabia.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 45, en donde el método genera anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 46, en donde el paso de administración comprende inyección intramuscular o inyección subcutánea.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 47, en donde el método da como resultado la producción de anticuerpos neutralizantes específicos de la rabia en el sujeto que los necesita.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 48, en donde el método da como resultado un aumento de los anticuerpos neutralizantes específicos de la rabia en el sujeto

que los necesita de al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 3 veces, al menos aproximadamente 4 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces o al menos aproximadamente 25 veces en comparación con los anticuerpos neutralizantes específicos de la rabia en el mismo sujeto antes del paso de administración.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 49, en donde el método genera un título neutralizante de al menos 0,5 UI/mL en una prueba rápida de inhibición del foco fluorescente (RFFIT) y/o una prueba de neutralización de anticuerpos de virus fluorescentes (FAVN).

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 50, en donde el sujeto es un animal no humano.

52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, en donde el sujeto es un animal de compañía.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 52, en donde el sujeto es un humano.

54. Una célula huésped, que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 30.

55. Un método de fabricación de una vacuna, que comprende:
cultivar la célula huésped de la reivindicación 51 en un medio de cultivo de manera que la célula huésped secreta un primer componente polipeptídico en el medio de cultivo;
purificar el primer componente polipeptídico del medio de cultivo;
mezclar el primer componente polipeptídico con un segundo componente polipeptídico, en donde el primer y el segundo componente polipeptídico se autoensamblan para formar una nanopartícula; y/o
purificar la nanopartícula.

56. Un kit que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, la nanopartícula de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 30, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36, el polinucleótido de la reivindicación 37 o el vector de la reivindicación 38.