

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 205**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/67** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/EP2013/000937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13143699**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13716727 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2831241**

54 Título: **Moléculas artificiales de ácido nucleico para la expresión mejorada de proteínas o péptidos**

30 Prioridad:

**27.03.2012 WO PCT/EP2012/001336**  
**08.06.2012 WO PCT/EP2012/002447**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2018**

73 Titular/es:

**CUREVAC AG (100.0%)**  
**Paul-Ehrlich-Str. 15**  
**72076 Tübingen, DE**

72 Inventor/es:

**THESS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 654 205 T3

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

## DESCRIPCIÓN

**Moléculas artificiales de ácido nucleico para la expresión mejorada de proteínas o péptidos**

- 5 La invención se refiere a moléculas artificiales de ácido nucleico que comprenden un elemento 5'UTR derivado de la 5'UTR de un gen TOP, un marco de lectura abierto y un tallo-bucle de histona y opcionalmente un elemento 3'UTR, una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación. La invención se refiere también a un vector que comprende un elemento 5'UTR derivado de la 5'UTR de un gen TOP, un marco de lectura abierto y/o un punto de clonación y un tallo-bucle de histona, a una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico artificial o el
- 10 vector y a un kit que comprende la molécula de ácido nucleico artificial, el vector y/o la composición farmacéutica, preferentemente para su uso en el campo de la terapia génica y/o de la vacunación genética.

- La terapia génica y la vacunación genética pertenecen a los métodos más prometedores y de desarrollo rápido de la medicina moderna. Pueden proporcionar opciones sumamente específicas e individuales para la terapia de una gran variedad de enfermedades. En particular, las enfermedades genéticas heredadas pero también las enfermedades autoinmunitarias, cancerosas o relacionadas con tumores, así como enfermedades inflamatorias, pueden ser el
- 15 objetivo de tales procedimientos de tratamiento. También se prevé prevenir la aparición (temprana) de tales enfermedades mediante estas aproximaciones.

- El razonamiento conceptual principal detrás de la terapia génica es la modulación apropiada de la expresión génica deteriorada asociada a condiciones patológicas de enfermedades específicas. La expresión génica patológicamente alterada puede resultar en una falta o sobreproducción de productos génicos esenciales, por ejemplo factores de señalización como hormonas, factores de mantenimiento, enzimas metabólicas, proteínas estructurales o similares. La expresión génica alterada no solo puede deberse a la regulación errónea de la transcripción y/o la traducción, sino también a mutaciones dentro del ORF que codifica una proteína particular. Pueden provocarse mutaciones patológicas por ejemplo por aberración cromosómica o por mutaciones más específicas, tales como mutaciones
- 20 puntuales o de desplazamiento de marco, todas dando como resultado una funcionalidad limitada y potencialmente una pérdida total de la función del producto génico. Sin embargo, la regulación errónea de la transcripción o traducción también puede aparecer cuando las mutaciones afectan a genes que codifican proteínas implicadas en la maquinaria transcripcional o traduccional celular. Tales mutaciones pueden conducir a la regulación por incremento o decremento patológica de genes que son – como tales – funcionales. Genes que codifican productos génicos que ejercen tales funciones reguladoras pueden ser, por ejemplo, factores de transcripción, receptores de señal, proteínas mensajeras o similares. Sin embargo, la pérdida de función de tales genes que codifican proteínas reguladoras bajo ciertas circunstancias se puede revertir por la introducción artificial de otros factores que actúan además aguas abajo del producto génico deteriorado. Tales defectos génicos también pueden ser compensados por la terapia génica mediante la sustitución del propio gen afectado.

- 35 La vacunación genética permite provocar una respuesta inmunitaria deseada para los antígenos seleccionados, tales como componentes característicos superficiales bacterianos, partículas virales, antígenos tumorales o similares. Generalmente, la vacunación es uno de los logros fundamentales de la medicina moderna. Sin embargo, las vacunas efectivas están actualmente disponibles solo para una pequeña variedad de enfermedades. Por consiguiente, las infecciones que no son prevenibles por la vacunación afectan aún millones de personas cada año.

- 40 Normalmente, las vacunas se pueden subdividir en vacunas de “primera”, “segunda” y “tercera” generación. Las vacunas de “primera generación” son típicamente vacunas del organismo completo. Se basan en patógenos vivos y atenuados o exterminados, por ejemplo virus, bacterias o similares. La desventaja principal de las vacunas vivas y atenuadas es el riesgo de una reversión a las variantes que ponen en peligro la vida. Así, aunque atenuados, tales patógenos aún pueden conllevar intrínsecamente riesgos impredecibles. Los patógenos exterminados no pueden ser tan efectivos como sería deseable para generar una respuesta inmunitaria específica. A fin de minimizar estos riesgos, se desarrollaron vacunas de “segunda generación”. Éstas son típicamente vacunas subunidad que consisten en antígenos definidos o componentes proteicos recombinantes que se derivan de patógenos.

- Las vacunas genéticas, es decir vacunas para la vacunación genética, se entienden usualmente como vacunas de “tercera generación”. Se componen típicamente de moléculas de ácido nucleico genéticamente diseñadas que permiten la expresión de fragmentos (antígeno) de péptidos o proteínas característica para un patógeno o un antígeno tumoral *in vivo*. Las vacunas genéticas son expresadas cuando se administran a un paciente y son captadas por las células competentes. La expresión de los ácidos nucleicos administrados da como resultado la producción de proteínas codificadas. En caso de que estas proteínas sean reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario del paciente, se desencadena una respuesta inmunitaria.

- 55 Como se puede derivar de lo anterior, ambos métodos, la terapia génica y la vacunación genética, se basan esencialmente en la administración de moléculas de ácido nucleico a un paciente y en la transcripción y/o traducción subsecuente de la información genética codificada. Alternativamente, la vacunación genética o terapia génica también pueden comprender métodos que incluyen el aislamiento de células del cuerpo específicas de un paciente a

tratar, subtransfección *in vitro* subsecuente de tales células y re-administración de las células tratadas al paciente.

5 Como moléculas de ácido nucleico para la administración en el contexto de la terapia génica o la vacunación genética se puede utilizar ADN y ARN. El ADN es conocido por ser relativamente estable y fácil de manejar. Sin embargo, el uso de ADN conlleva el riesgo de una inserción indeseada de los fragmentos de ADN administrados en el genoma del paciente, dando como resultado una potencial pérdida de la función de los genes deteriorados. Como riesgo adicional, puede producirse la generación indeseada de anticuerpos anti-ADN. Otra desventaja es el nivel de expresión limitado del péptido o proteína codificada que se logra en la administración de ADN y su transcripción/traducción. Entre otras razones, el nivel de expresión del ADN administrado será dependiente de la presencia de los factores de transcripción específicos que regulan la transcripción de ADN. En ausencia de tales factores, la transcripción de ADN no producirá cantidades satisfactorias de ARN. Como resultado, el nivel de péptido o proteína traducida obtenidos es limitado.

10 Cuando se utiliza ARN en lugar de ADN para la terapia o la vacunación genética, el riesgo de la integración y generación genómica indeseada de anticuerpos anti-ADN se minimiza o se evita. Sin embargo, el ARN se considera una especie molecular más bien inestable que puede ser degradado fácilmente por ARNsas ubicuas.

15 La degradación de ARN *in vivo* contribuye a la regulación del tiempo de vida media del ARN. El efecto se consideró y ensayó para afinar la regulación de la expresión génica eucariótica (Friedel y col., Conserved principles of mammalian transcriptional regulation revealed by RNA half-life, Nucleic Acid Research, 2009, 1-12). Por consiguiente, cada ARNm de origen natural tiene una vida media individual dependiendo del gen del cual se deriva el ARNm. Contribuye a la regulación del nivel de expresión de este gen. Los ARN inestables sin importantes para llevar a cabo la expresión génica transitoria en distintos puntos en el tiempo. Sin embargo, los ARN de larga vida pueden estar asociados a la acumulación de distintas proteínas o a la expresión continua de genes. *In vivo*, la vida media de los ARNm también puede ser dependiente de factores ambientales, tales como tratamiento hormonal, como se ha demostrado, por ejemplo, para el factor I de crecimiento similar a la insulina, actina y ARNm de albúmina (Johnson y col. Newly synthesized RNA: Simultaneous measurement in intact cells of transcription rates and RNA stability of insulin-like growth factor I, actin, and albumin in growth hormone-stimulated hepatocytes, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 88, pp. 5287-5291, 1991).

20 Para la terapia y la vacunación genética, se desea un ARN usualmente estable. Es decir, por una parte, debido al hecho de que el producto codificado por la secuencia de ARN se acumulará *in vivo*. Por otra parte, el ARN tiene que mantener su integridad estructural y funcional cuando se prepara para una forma de dosificación adecuada durante su almacenamiento y cuando se administra. Así, se ha decidido una atención considerable a proporcionar moléculas de ARN estables para la terapia o la vacunación genética a fin de prevenir su degradación o deterioro temprano.

30 Se ha reportado que el contenido G/C de las moléculas de ácido nucleico puede influir en su estabilidad. Así, los ácidos nucleicos que comprenden una cantidad incrementada de residuos guanina (G) y/o citosina (C) pueden ser funcionalmente más estables que aquellos que contienen una gran cantidad de nucleótidos adenina (A) y timina (T) o uracilo (U). En este contexto, la WO02/098443 proporciona una composición farmacéutica que contiene un ARNm que está estabilizado por modificaciones de secuencia en la región traducida. Tal modificación de secuencia tiene la ventaja de la degeneración del código genético. Por consiguiente, los codones que contienen una combinación menos favorable de nucleótidos (menos favorable en términos de estabilidad de ARN) se pueden sustituir por codones alternativos sin alterar la secuencia de aminoácidos codificada. Este método de estabilización de ARN está limitado por las condiciones de la secuencia de nucleótidos específica de cada molécula de ARN individual, que no puede dejar el espacio de la secuencia de aminoácidos deseada. Igualmente, ese procedimiento se restringe a las regiones de codificación del ARN.

45 Como una opción alternativa para la estabilización del ARNm, se ha descubierto que las moléculas de ARNm eucariótica de origen natural contienen elementos de estabilización característicos. Por ejemplo, pueden comprender las llamadas regiones no traducidas (UTR) en su extremo 5' (5'UTR) y/o en su extremo 3' (3'UTR), así como otras características estructurales, tal como una estructura 5'-cap o una cola 3'-poli(A). Ambas, 5'UTR y 3'UTR se transcriben típicamente del ADN genómico y son así un elemento del ARNm prematuro. Los aspectos estructurales característicos del ARNm maduro, tal como la 5'-cap y la cola 3'-poli(A) (también llamada cola poli(A) o secuencia poli(A)) normalmente se agregan al ARNm transcrito (prematuro) durante el procesamiento del ARNm.

50 Una cola 3'-poli(A) es típicamente un tramo de secuencia monótono de nucleótidos de adenina unidos al extremo 3' del ARNm transcrito. Puede comprender hasta aproximadamente 400 nucleótidos de adenina. Se descubrió que la longitud de tal cola 3'-poli(A) es un elemento potencialmente crítico para la estabilidad del ARNm individual.

55 Casi todos los ARNm eucarióticos terminan en tal secuencia poli(A) que se agrega a su extremo 3' por la maquinaria de escisión/poliadenilación ubicua. La presencia de una secuencia poli(A) en el extremo es una de las características más reconocibles de los ARNm eucarióticos. Después de la escisión, la mayoría de pre-ARNm, con la

excepción de los transcritos de histona dependientes de replicación, adquieren una cola poliadenilada. En este contexto, el procesamiento en el extremo 3' es un proceso co-transcripcional nuclear que promueve el transporte de los ARNm del núcleo al citoplasma y afecta a la estabilidad y la traducción de los ARNm. La formación de este extremo 3' se debe a una reacción de dos etapas dirigida por la maquinaria de escisión/poliadenilación y depende de la presencia de dos elementos de secuencia en los precursores de ADNm (pre-ARNm); un hexanucleótido sumamente conservado AAUAAA (señal de poliadenilación) y una secuencia rica en G/U aguas abajo. En una primera etapa, los pre-ARNm se escinden entre estos dos elementos. En una segunda etapa estrechamente acoplada a la primera etapa, el extremo 3' recientemente formado se extiende por la adición de una secuencia poli(A) consistente en 200–250 adenilatos que afecta subsecuentemente a todos los aspectos del metabolismo del ARNm, incluyendo la exportación, estabilidad y traducción del ARNm (Dominski, Z. y W. F. Marzuff (2007), *Gene* 396(2): 373-90).

La única excepción conocida a esta regla son los ARNm de histona dependientes de replicación, que terminan en un tallo-bucle de histona en lugar de una secuencia poli(A). Secuencias tallo-bucle de histona ilustrativas se describen en Lopez y col. (Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), *RNA* (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308).

Los tallo-bucle en los pre-ARNm de histona están seguidos típicamente por una secuencia rica en purina conocida como elemento aguas abajo de histona (HDE). Estos pre-ARNm se procesan en el núcleo por una escisión endonucleolítica individual de aproximadamente 5 nucleótidos aguas abajo del tallo-bucle, catalizada por el U7 snRNP mediante apareamiento de bases del U7 snRNA con HDE.

Debido al requisito de empaquetar el ADN recién sintetizado en cromatina, la síntesis de histona es regulada en concierto con el ciclo celular. La síntesis incrementada de proteínas de histona durante la fase S se logra por la activación transcripcional de los genes de histona, así como la regulación pos-transcripcional de los niveles de ARNm de histona. Se podría demostrar que el tallo-bucle de histona es esencial para todas las etapas pos-transcripcionales de la regulación de la expresión de histona. Es necesario para el procesamiento eficiente la exportación del ARNm en el citoplasma, su carga en los polirribosomas y la regulación de la estabilidad del ARNm.

En el contexto anterior, se identificó una proteína de 32 kDa asociada al tallo-bucle de histona en el extremo 3' de los mensajes de histona tanto en el núcleo como en el citoplasma. El nivel de expresión de esta proteína de unión a tallo-bucle (SLBP) es un ciclo celular regulado y es más alto durante la fase S, cuando los niveles de ARNm de histona se incrementan. La SLBP es necesaria para el procesamiento eficiente del extremo 3' del pre-ARNm de histona por U7 snRNP. Después de la terminación del procesamiento, la SLBP permanece asociada al tallo-bucle en el extremo de los ARNm de histona maduros y estimula su traducción en las proteínas de histona en el citoplasma. (Dominski, Z. and W. F. Marzuff (2007), *Gene* 396(2): 373-90). De forma interesante, el dominio de unión a ARN de SLBP se conserva en metazoarios y protozoarios (Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), *RNA* (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308) y se podría demostrar que su unión a la secuencia tallo-bucle de histona es dependiente de la estructura tallo-bucle y que el sitio de unión mínima contiene al menos 3 nucleótidos 5' y 2 nucleótidos 3' del tallo-bucle (Pandey, N. B., y col. (1994), *Molecular and Cellular Biology*, 14(3), 1709-1720 y Williams, A. S., & Marzuff, W. F., (1995), *Nucleic Acids Research*, 23(4), 654-662).

Incluso aunque los genes de histona se clasifican generalmente como “dependientes de replicación”, dando origen al ARNm que termina en un tallo-bucle de histona, o como “tipo de reemplazo”, dando origen a un ARNm que lleva una cola poli(A), en cambio, los ARNm de origen natural que contienen tanto un tallo-bucle de histona como una poli(A) u oligo(A) 3' del mismo se identifican solo en algunos casos muy raros. Sanchez y col. examinaron el efecto de las colas oligo(A) de origen natural adjuntas a 3' del tallo-bucle de histona del ARNm de histona durante la ovogénesis de *Xenopus* utilizando luciferasa como proteína reporter y descubriendo que la cola oligo(A) es una parte activa del mecanismo de represión de la traducción que silencia el ARNm de histona durante la ovogénesis y su eliminación es parte del mecanismo que activa la traducción de los ARNm de histona (Sanchez, R. y W. F. Marzuff (2004), *Mol Cell Biol* 24(6): 2513-25).

Además, se han investigado los requisitos para la regulación de las histonas dependientes de replicación en el nivel del procesamiento de pre-ARNm y la estabilidad del ARNm utilizando constructos artificiales que codifican la proteína marcadora alfa-globina, en base al hecho de que el gen de globina contiene intrones en oposición a los genes de histona sin intrones. Para este propósito se generaron constructos donde una secuencia de codificación de alfa-globina se siguió de una señal tallo-bucle de histona (tallo-bucle de histona seguido por el elemento aguas abajo de histona) y una señal de poliadenilación (Whitelaw, E., y col. (1986). *Nucleic Acids Research*, 14(17), 7059-7070; Pandey, N. B., & Marzuff, W. F. (1987). *Molecular and Cellular Biology*, 7(12), 4557-4559; Pandey, N. B., y col. (1990). *Nucleic Acids Research*, 18(11), 3161-3170).

También, se demostró que la 3'UTR del ARNm de  $\alpha$ -globina puede ser un factor importante para la estabilidad bien conocida de un ARNm de  $\alpha$ -globina (Rodgers y col., *Regulated  $\alpha$ -globin RNAm decay is a cytoplasmic event proceeding through 3'-to-5' exosome-dependent decapping*, *RNA*, 8, pp. 1526-1537, 2002). La 3'UTR de un ARNm

de  $\alpha$ -globina está obviamente implicado en la formación de un complejo de ribonucleoproteína específico, un  $\alpha$ -complejo, cuya presencia se correlaciona con la estabilidad del ARNm *in vitro* (Wang y col., An ARNm stability complex functions with poli(A)-binding protein to stabilize ARNm *in vitro*, Molecular and Cellular biology, Vol 19, No. 7, Julio de 1999, p. 4552-4560).

- 5 Independientemente de los factores que afectan a la estabilidad del ARNm, la traducción efectiva de las moléculas de ácido nucleico administradas por las células o tejidos diana es crucial para cualquier procedimiento que utiliza moléculas de ácido nucleico para la terapia génica o vacunación genética. Junto con la regulación de la estabilidad, también la traducción de la mayoría de ARNm se regula por características estructurales similares a UTR, cap 5' y cola 3'-poli(A). En este contexto, se ha reportado que la longitud de la cola poli(A) puede desempeñar una función importante también en la eficiencia traduccional. La estabilización de los elementos 3', sin embargo, también puede tener un efecto atenuante en la traducción.

Otros elementos reguladores que pueden tener influencia en los niveles de expresión se pueden encontrar en la 5'UTR. Por ejemplo, se ha reportado que la 5'UTR del ARNm de leptina está implicada en la regulación de su traducción (Chakrabarti P. y col., The Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Regulates Leptin Biosynthesis in Adipocytes at the Level of Translation: The Role of the 5'-Untranslated Region in the Expression of Leptin Messenger Ribonucleic Acid; Molecular Endocrinology, 2008, 22(10):2260-2267). Además se ha informado que la síntesis de proteínas particulares, por ejemplo proteínas que pertenecen al aparato traduccional, se pueden regular no solo a nivel transcripcional sino también a nivel traducción. Por ejemplo, la traducción de las proteínas codificadas por los llamados "genes TOP" se pueden subregular por la represión traduccional. Aquí, el término "gen TOP" se refiere a un gen que corresponde a un ARNm caracterizado por la presencia de una secuencia TOP en el extremo 5' y, en la mayoría de casos, por una regulación de traducción asociada al crecimiento (Iadevaia y col., All translation elongation factors and the e, f, and h subunits of translation initiation factor 3 are encoded by 5'-terminal oligopyrimidine (TOP) ARNMs; RNA, 2008, 14:1730-1736). En este contexto, una secuencia TOP – también llamada "tracto de oligopirimidina 5'-terminal" consiste típicamente en residuos C en el sitio cap, seguido por una secuencia no interrumpida de hasta 13 o aún más pirimidinas (Avni y col., Vertebrate mRNAs with a 5'-terminal pyrimidine tract are candidates for translational repression in quiescent cells: characterization of the translational cis-regulatory element, Molecular and Cellular Biology, 1994, p. 3822-3833). Se indica que estas secuencias TOP están presentes en muchos ARNm que codifican componentes de la maquinaria traduccional y son responsables de la represión selectiva de la traducción de estos ARNm que contienen TOP debido a la detección del crecimiento (Meyuhas y col., Translational Control of Ribosomal Protein mRNAs in Eukaryotes, Translational Control. Cold Spring Harbor Monograph Archive. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996, p. 363–388). El mecanismo de regulación de la traducción del ARNm de TOP es también objeto de otro estudio, donde se indica que la traducción del ARNm de TOP puede modularse mediante el enlace al autoantígeno La en la región no traducida 5' de dicho ARNm (Zhu J., Binding of the La autoantigen to the 5' untranslated region of a chimeric human translation elongation factor 1 A reporter mRNA inhibits translation *in vitro*; Biochemica et Biophysica Acta, 2001, 1521:19-29). Los resultados obtenidos en otro estudio indican que la longitud de una 3'-UTR también puede jugar un papel en la regulación de la traducción de los ARNm 5'TOP (Ledda, M. y col., Effect of 3' UTR length on the translational regulation of 5'-terminal oligopyrimidine mRNAs; Gene, 2005, 344:213-220).

El objeto de la invención es proporcionar moléculas de ácido nucleico que puedan ser adecuadas para la aplicación en la terapia génica y/o en la vacunación genética. En particular, es objeto de la invención proporcionar moléculas de ácido nucleico artificial, tales como especies de ARNm, que proporcionan una producción de proteínas incrementada de las moléculas de ácido nucleico artificial, preferentemente que tienen una eficiencia traduccional incrementada. Otro objeto de la invención es proporcionar moléculas de ácido nucleico que codifican tales especies de ARNm superiores que pueden ser aptas para su uso en la terapia génica y/o la vacunación genética. Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la terapia génica y/o la vacunación genética. En resumen, el objeto de la presente invención es proporcionar especies de ácidos nucleicos mejoradas que superen las desventajas planteadas en anteriormente en el estado de la técnica mediante un procedimiento rentable y sencillo.

El objetivo que subyace aquí invención se resuelve por el contenido de las reivindicaciones.

- 50 Por razones de claridad y legibilidad, se proporcionan las siguientes definiciones. Cualquier característica técnica mencionada en estas definiciones se puede leer en todas y cada una de las realizaciones de la invención. Las definiciones y explicaciones adicionales se pueden proporcionar específicamente en el contexto de estas realizaciones.

**Respuesta inmunitaria adaptiva:** La respuesta inmunitaria adaptiva se entiende típicamente como una respuesta específica de antígeno del sistema inmunitario. La especificidad de antígeno permite generar respuestas que se adaptan a patógenos específicos o células infectadas por patógenos. Normalmente, la capacidad de desarrollar estas respuestas adaptadas es mantenida en el cuerpo por "células de memoria". Si un patógeno infecta el cuerpo más de una vez, se usan estas células de memoria específicas para eliminarlo rápidamente. En este contexto, la

primera etapa de una respuesta inmunitaria adaptativa es la activación de células T específicas de antígeno primitivo o diferentes células inmunitarias capaces de inducir una respuesta inmunitaria específica de antígeno por células presentadoras de antígeno. Esto ocurre en los tejidos linfoides y órganos a través de los cuales las células T naive pasan constantemente. Los tres tipos de células que pueden servir como células presentadoras de antígeno son

5 células dendríticas, macrófagos y células B. Cada una de estas células tiene una función distinta provocando respuestas inmunitarias. Las células dendríticas pueden tomar antígenos por fagocitosis y macropinocitosis y pueden volverse a estimular por contacto con, por ejemplo, un antígeno exterior para migrar al tejido linfóide local, donde se diferencian en células dendríticas maduras. Los macrófagos ingieren antígenos de partículas como bacterias y se inducen por agentes infecciosos u otros estímulos apropiados para expresar las moléculas MHC. La

10 capacidad única de las células B de enlazar e interiorizar antígenos de proteína solubles por medio de sus receptores también puede ser importante para inducir las células T. Las moléculas MHC son típicamente responsables de la presentación de un antígeno a células T. A este respecto, presentar el antígeno en moléculas MHC lleva a la activación de las células T que inducen su proliferación y diferenciación en células T efectoras armadas. La función más importante de las células T efectoras es la eliminación de células infectadas por células T

15 citotóxicas CD8+ y la activación de macrófagos por células Th1 que juntos conforman la inmunidad mediada por célula, y la activación de células B por ambas células Th2 y Th1 para producir diferentes clases de anticuerpo, conduciendo así a la respuesta inmunitaria humoral. Las células T reconocen un antígeno por sus receptores de células T que no reconocen y enlazan el antígeno directamente, pero en su lugar reconocen fragmentos peptídicos cortos, por ejemplo de antígenos de proteína derivados de patógeno, por ejemplo los llamados epítopos, que se

20 enlazan a moléculas MHC en las superficies de otras células.

Sistema inmunitario adaptativo: El sistema inmunitario adaptativo se dedica esencialmente a eliminar o impedir el crecimiento patogénico. Típicamente regula la respuesta inmunitaria adaptativa dotando al sistema inmunitario vertebrado de la capacidad para reconocer y recordar patógenos específicos (para generar inmunidad) y para desarrollar ataques más fuertes cada vez que se encuentra el patógeno. El sistema es altamente adaptable debido a

25 la hipermutación somática (un proceso de mutaciones somáticas aceleradas) la y recombinación V(D)J (una recombinación genética irreversible de segmentos de gen de receptor de antígeno). Este mecanismo permite a un número pequeño de genes generar un gran número de diferentes receptores de antígeno, que luego se expresan únicamente en cada linfocito individual. Debido a que el reordenamiento del gen lleva a un cambio irreversible del ADN de cada célula, toda de la progenie (descendencia) de tal célula heredará entonces genes que codifican la

30 misma especificidad de receptor, que incluye células B de Memoria y células T de Memoria, claves para la inmunidad específica longeva.

Adyuvante/componente adyuvante: Un adyuvante o un componente adyuvante en el sentido más amplio es típicamente un agente farmacológico y/o inmunológico que puede modificar, por ejemplo mejorar, el efecto de otros agentes, tal como un fármaco o vacuna. Esto debe interpretarse en un sentido amplio y se refiere a un espectro

35 amplio de sustancias. Típicamente, estas sustancias son capaces de incrementar la inmunogenicidad de antígenos. Por ejemplo, los adyuvantes se pueden ser reconocidos por los sistemas inmunitarios innatos y, por ejemplo, pueden provocar una respuesta inmunitaria innata. Los “adyuvantes” típicamente no provocan una respuesta inmunitaria adaptativa. A este respecto, los “adyuvantes” no califican como antígenos. Su modo de acción es distinto de los efectos desencadenados por antígenos que resultan en una respuesta inmunitaria adaptiva.

Antígeno: En el contexto de la presente invención el “antígeno” se refiere típicamente a una sustancia que puede ser reconocida por el sistema inmunitario, preferiblemente por el sistema inmunitario adaptativo, y es capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria específica de antígeno, por ejemplo por la formación de anticuerpos y/o

40 células T específicas de antígeno como parte de una respuesta inmunitaria adaptiva. Típicamente, un antígeno puede ser o puede comprender un péptido o proteína que comprende al menos un epítopo y que se puede presentar por la MHC a células T.

45

Molécula artificial de ácido nucleico: Una molécula artificial de ácido nucleico se puede entender típicamente como una molécula de ácido nucleico, por ejemplo un ADN o un ARN, que no es de origen natural. En otras palabras, una molécula artificial de ácido nucleico se puede entender como una molécula de ácido nucleico no natural. Tal

50 molécula de ácido nucleico puede ser no natural debido a su secuencia individual (que no se presenta naturalmente) y/o debido a otras modificaciones, por ejemplo modificaciones estructurales de nucleótidos que no se presentan naturalmente. Una molécula artificial de ácido nucleico puede ser una molécula de ADN, una molécula de ARN o una molécula híbrida que comprende porciones de ADN y ARN. Típicamente, las moléculas artificiales de ácido nucleico se pueden diseñar y/o generar por métodos de ingeniería genética en correspondencia con una secuencia artificial deseada de nucleótidos (secuencia heteróloga). En este contexto una secuencia artificial es usualmente una

55 secuencia que no puede presentarse naturalmente, es decir difiere de la secuencia de tipo natural en al menos un nucleótido. El término “tipo natural” se puede entender como una secuencia presente en la naturaleza. Además, el término “moléculas de ácido nucleico artificial” no se restringe a “una molécula individual” sino, típicamente, se entiende que comprende un conjunto de moléculas idénticas. Por consiguiente, se puede referir a una pluralidad de moléculas idénticas contenidas en una alícuota.

ARN bicistrónico, ARN multicistrónico: Un ARN bicistrónico o multicistrónico es típicamente un ARN, preferentemente un ARNm, que puede tener típicamente dos (bicistrónico) o más (multicistrónico) marcos de lectura abiertos (ORF). Un marco de lectura abierto en este contexto es una secuencia de codones que es traducible en un péptido o proteína.

5 Portador/portador polimérico: Un portador en el contexto de la invención puede ser típicamente un compuesto que facilita el transporte y/o la formación de un complejo con otro compuesto (carga). Un portador polimérico es típicamente un portador que se forma en un polímero. Un portador se puede asociar a su carga por interacción covalente o no covalente. Un portador puede transportar ácidos nucleicos, por ejemplo ARN o ADN, a las células diana. El portador puede - para algunas realizaciones - ser un componente catiónico.

10 Componente catiónico: El término "componente catiónico" se refiere típicamente a una molécula cargada que está cargada positivamente (catión) a un pH típico de 1 a 9, de manera preferente un pH de o inferior a 9 (por ejemplo de 5 a 9), de o por debajo de 8 (por ejemplo de 5 a 8), de o por debajo de 7 (por ejemplo de 5 a 7), de manera preferente a pH fisiológico, por ejemplo de 7,3 a 7,4. Por consiguiente, un componente catiónico puede ser cualquier compuesto o polímero cargado positivamente, de manera preferente un péptido o proteína catiónica cargado positivamente bajo condiciones fisiológicas, en particular bajo condiciones fisiológicas *in vivo*. Un "péptido o proteína catiónica" puede contener al menos un aminoácido cargado positivamente o más de un aminoácido cargado positivamente, por ejemplo seleccionado de Arg, His, Lys o Orn. Así, los componentes "policatiónicos", que tienen más de una carga positiva bajo las condiciones dadas, también están dentro del alcance.

20 Cap 5': Cap 5' es una entidad, típicamente una entidad de nucleótidos modificada, que generalmente "tapa" el extremo 5' de un ARNm maduro. Un cap 5' se puede formar típicamente por un nucleótido modificado, en particular por un derivado de un nucleótido de guanina. De manera preferente, cap 5' se une al extremo 5' mediante un enlace 5'-5'-trifosfato. Un cap 5' puede estar metilado, por ejemplo m7GpppN, donde N es el nucleótido 5' terminal del ácido nucleico que lleva el cap 5', típicamente el extremo 5' de un ARN. Ejemplos adicionales de estructuras cap 5' incluyen glicerilo, residuo no básico de desoxi invertido (porción), nucleótido 4',5'-metileno, nucleótido de 1-(beta-D-eritrofuranosilo), nucleótido 4'-tio, nucleótido carbocíclico, nucleótido de 1,5-anidrohexitol, L-nucleótidos, alfa-nucleótido, nucleótido base modificado, nucleótido treopentofuranosilo, nucleótido 3',4'-seco acíclico, nucleótido 3,4-dihidroxibutil-acíclico, nucleótido 3,5-dihidroxipentil-acíclico, porción de nucleótido 3'-3'-invertido, porción abásica 3'-3'-invertida, porción de nucleótido 3',2'-invertido, porción abásica 3',2'-invertida, fosfato de 1,4-butanodiol, 3'-fosforamidato, hexilfosfato, fosfato de aminohexilo, 3'-fosfato, 3'-fosforotioato, fosforoditioato, o porción de metilfosfonato puente o no puente.

35 Inmunidad celular/respuesta inmunitaria celular: La inmunidad celular se relaciona típicamente con la activación de macrófagos, células asesinas naturales (NK), linfocitos T citotóxicos específicos de antígeno y la liberación de diversas citoquinas en respuesta a un antígeno. En términos más generales, la inmunidad celular no se basa en anticuerpos, sino en la activación de células del sistema inmunitario. Típicamente, una respuesta inmunitaria celular se puede caracterizar por ejemplo activando linfocitos T citotóxicos específicos de antígeno que son capaces de inducir la apoptosis celular, por ejemplo en células inmunitarias específicas como células dendríticas u otras células, que detectan epítomos de antígenos extraños en su superficie. Tales células se pueden infectar por virus o con bacterias intracelulares o con células de cáncer que detectan antígenos tumorales. Las características adicionales pueden ser la activación de macrófagos y células asesinas naturales, permitiéndoles destruir patógenos y la estimulación de células para secretar una variedad de citoquinas que influyen en la función de otras células implicadas en respuestas inmunitarias adaptativas e innatas.

40 ADN: ADN es la abreviatura usual para ácido desoxirribonucleico. Es una molécula de ácido nucleico, es decir un polímero consistente en nucleótidos. Estos nucleótidos son normalmente monómeros de desoxiadenosinmonofosfato, desoxitimidinmonofosfato, desoxiguanosinmonofosfato y desoxicitidinmonofosfato que son a su vez están compuestos por una porción de azúcar (desoxirribosa), una porción base y una porción fosfato, y se polimerizan en un esqueleto principal característico. El esqueleto de principal está formado típicamente por uniones fosfodiéster entre la porción de azúcar del nucleótido, es decir la desoxirribosa, de una primera porción fosfato de un segundo monómero adyacente. El orden específico de los monómeros, es decir el orden de las bases ligadas a la cadena principal azúcar/fosfato, se denomina secuencia de ADN. El ADN puede ser mono- o bi-catenario. En la forma de doble hebra, los nucleótidos de la primera hebra se hibridan típicamente con los nucleótidos de la segunda hebra, por ejemplo por un apareamiento de bases A/T y G/C.

55 Epítomo: Los epítomos (también llamados 'determinantes de antígeno') pueden distinguirse en epítomos de células T y epítomos de células B. Los epítomos de células T o partes de las proteínas en el contexto de la presente invención pueden comprender fragmentos que, preferiblemente, tienen una longitud de alrededor de 6 a alrededor de 20 o aún más aminoácidos, por ejemplo fragmentos tal como se procesan y presentan por moléculas de clase I MHC, preferiblemente con una longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 aminoácidos, por ejemplo 8, 9, o 10, (o aún 11, o 12 aminoácidos), o fragmentos tales como se procesan y presentan por moléculas de clase II MHC, preferiblemente de una longitud de alrededor de 13 o más aminoácidos, por ejemplo 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o

aún más aminoácidos, donde estos fragmentos se pueden seleccionar de cualquier parte de la secuencia de aminoácidos. Estos fragmentos son típicamente reconocidos por células T en forma de un complejo que consiste en el fragmento de péptido y una molécula MHC, así, los fragmentos típicamente no son reconocidos en su forma nativa. Los epítomos de células B son típicamente fragmentos ubicados en la superficie externa de proteínas (nativas) o antígenos de péptido como se define aquí, preferiblemente de 5 a 15 aminoácidos, más preferiblemente de 5 a 12 aminoácidos, aún más preferiblemente de 6 a 9 aminoácidos, que pueden ser reconocidos por anticuerpos, esto es en su forma nativa.

Tales epítomos de proteínas o péptidos además se pueden seleccionar de cualquiera de las variantes aquí mencionadas de tales proteínas o péptidos. En este contexto, los determinantes antigénicos pueden ser epítomos conformacionales y discontinuos que se componen de segmentos de las proteínas o péptidos tal como se definen aquí que son discontinuos en la secuencia de aminoácidos de las proteínas o péptidos como se definen aquí, pero se reúnen en la estructura tridimensional, o epítomos continuos o lineales que se componen de una única cadena de polipéptidos.

Fragmento de una secuencia: Un fragmento de una secuencia es típicamente una parte más corta de una secuencia de longitud completa de, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico o de aminoácidos. En consecuencia, un fragmento de una secuencia típicamente consiste en una secuencia que es idéntica al tramo o tramos correspondientes dentro de la secuencia de longitud completa. Un fragmento preferente de una secuencia en el contexto de la presente invención consiste en un tramo continuo de entidades, como nucleótidos o aminoácidos, que corresponden a un tramo continuo de entidades en la molécula de la que se deriva el fragmento, lo que representa al menos el 5%, preferiblemente al menos el 20%, preferiblemente al menos el 30%, más preferiblemente al menos el 40%, más preferiblemente al menos el 50%, aún más preferiblemente al menos el 60%, aún más preferiblemente al menos el 70% y con total preferencia al menos el 80% de la molécula total (esto es longitud completa) de la cual se deriva el fragmento.

Modificado en G/C: Un ácido nucleico modificado en G/C puede ser típicamente un ácido nucleico, preferentemente una molécula artificial de ácido nucleico como se define aquí, basada en una secuencia de tipo natural modificada, que comprende un número preferentemente incrementado de nucleótidos guanosina y/o citosina en comparación con la secuencia de tipo natural. Tal número incrementado se puede generar por sustitución de codones que contienen nucleótidos de adenosina o timidina por codones que contienen nucleótidos de guanosina o citosina. Si el contenido de G/C enriquecido aparece en una región de codificación de ADN o ARN, hace uso de la degeneración del código genético. Por consiguiente, las sustituciones del codón preferentemente no alteran los residuos de aminoácidos codificados, sino incrementan exclusivamente el contenido de G/C de la molécula de ácido nucleico.

Terapia Génica: La terapia génica se puede entender como un tratamiento de elementos corporales o aislados del cuerpo de un paciente, por ejemplo tejidos/células aisladas, con ácidos nucleicos que codifican un péptido o proteína. Típicamente puede comprender al menos una de las etapas de a) administrar un ácido nucleico, de manera preferente una molécula artificial de ácido nucleico como se define aquí, directamente al paciente – por cualquier vía de administración – o *in vitro* a células/tejidos aislados del paciente, lo cual tiene como resultado la transfección de las células del paciente ya sea *in vivo/ex vivo* o *in vitro*; b) la transcripción y/o traducción de la molécula de ácido nucleico introducida; y opcionalmente c) la re-administración de las células transfectadas aisladas al paciente si el ácido nucleico no se ha administrado directamente al mismo.

Vacunación genética: La vacunación genética típicamente se puede entender como la vacunación por administración de una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno o un inmunógeno o fragmentos de los mismos. La molécula de ácido nucleico se puede administrar a un cuerpo del sujeto o a células aisladas de un sujeto. Tras la transfección de ciertas células del cuerpo o tras la transfección de las células aisladas, el antígeno o inmunógeno puede ser expresado por aquellas células y posteriormente ser presentado al sistema inmunitario, provocando una respuesta inmunitaria adaptiva, esto es específica de antígeno. En consecuencia, la vacunación genética típicamente comprende al menos una de las etapas de a) administrar un ácido nucleico, preferiblemente un ARN (aislado) como se define aquí, a un sujeto, preferiblemente un paciente, o a células aisladas de un sujeto, preferiblemente de un paciente, que usualmente resulta en la transfección de las células del sujeto ya sea *in vivo* o *in vitro*; b) transcripción y/o traducción de la molécula de ácido nucleico introducida; y opcionalmente c) re-administración de células aisladas transfectadas al sujeto, preferiblemente al paciente, si el ácido nucleico no se ha administrado directamente al paciente.

Secuencia heteróloga: Típicamente se entiende que dos secuencias son “heterólogas” cuando no se derivan del mismo gen, es decir, aunque las secuencias heterólogas se pueden derivar del mismo organismo, no se presentan naturalmente (en la naturaleza) en la misma molécula de ácido nucleico, tal como en el mismo ARNm.

Inmunidad humoral/respuesta inmunitaria humoral: La inmunidad humoral se refiere típicamente a la producción de anticuerpos y opcionalmente a procesos accesorios que acompañan a la producción de anticuerpos. Una respuesta inmunitaria humoral se puede caracterizar típicamente, por ejemplo, por la activación de Th2, la producción de



citoquinas, formación central germinal y cambio de isotipo, maduración por afinidad y generación de células de memoria. La inmunidad humoral también se puede referir típicamente a funciones efectoras de los anticuerpos, incluyendo la naturalización de patógenos y toxinas, activación de complemento clásica y la promoción de opsonina de fagocitosis y eliminación de patógenos.

- 5 **Inmunógeno:** En el contexto de la presente invención, un inmunógeno se puede entender típicamente como un compuesto capaz de estimular una respuesta inmunitaria. Preferentemente, un inmunógeno es un péptido, polipéptido o proteína. En una realización particularmente preferente, un inmunógeno en el sentido de la presente invención es el producto de la traducción de una molécula de ácido nucleico proporcionada, preferentemente una molécula artificial de ácido nucleico como se define aquí, típicamente un inmunógeno induce al menos una  
10 respuesta inmunitaria adaptativa.

- Composición inmunoestimuladora:** En el contexto de la invención, una composición inmunoestimuladora se puede entender típicamente como una composición que contiene al menos un componente capaz de inducir una respuesta inmunitaria o del cual se deriva un componente que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria. Tal respuesta inmunitaria puede ser preferentemente una respuesta inmunitaria innata o una combinación de una respuesta  
15 inmunitaria adaptativa e innata. De manera preferente, una composición inmunoestimuladora en el contexto de la invención contiene al menos una molécula artificial de ácido nucleico, en especial un ARN, por ejemplo una molécula de ARNm. El componente inmunoestimulador, tal como el ARNm, se puede complejar con un portador adecuado. Así, la composición inmunoestimuladora puede comprender un complejo ARNm/portador. Adicionalmente, la  
20 composición inmunoestimuladora puede comprender un adyuvante y/o un vehículo adecuado para el componente inmunoestimulador, tal como el ARNm.

**Respuesta inmunitaria:** Una respuesta inmunitaria puede ser típicamente una reacción específica del sistema inmunitario adaptativo a un antígeno particular (llamada así respuesta inmunitaria específica o adaptativa) o una reacción no específica del sistema inmunitario innato (llamada entonces respuesta inmunitaria no específica o innata), o una combinación de las mismas.

- 25 **Sistema inmunitario:** El sistema inmunitario puede proteger a los organismos de infecciones. Si un patógeno tiene éxito traspasando una barrera física de un organismo y entra en éste, el sistema inmunitario innato proporciona una respuesta inmediata, pero no específica. Si los patógenos evaden esta respuesta innata, los vertebrados tienen una segunda capa de protección, el sistema inmunitario adaptativo. Aquí, el sistema inmunitario adapta su respuesta durante una infección para mejorar su reconocimiento del patógeno. Esta respuesta mejorada se mantiene así  
30 después de que el patógeno se ha eliminado en forma de una memoria inmunológica y permite al sistema inmunitario adaptativo desarrollar ataques más rápidos y fuertes cada vez que se encuentra este patógeno. De acuerdo con esto, el sistema inmunitario comprende el sistema inmunitario innato y el adaptativo. Cada una de estas dos partes típicamente contiene los denominados componentes humorales y celulares.

- 35 **ARN inmunoestimulante:** Un ARN inmunoestimulador (isARN) en el contexto de la invención típicamente puede ser un ARN que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria innata. Éste usualmente no tiene un marco de lectura abierto y, por tanto, no proporciona un péptido-antígeno o inmunógeno, pero provoca una respuesta inmunitaria innata, por ejemplo por enlace a una clase específica de receptor tipo Toll (TLR) u otros receptores adecuados. Sin embargo, por supuesto también los ARNm que tienen un marco de lectura abierto y que codifican para un péptido/proteína puede inducir una respuesta inmunitaria innata y, por tanto, pueden ser ARN inmunoestimuladores.

- 40 **Sistema inmunitario innato:** El sistema inmunitario innato, también conocido como sistema inmunitario no específico (o inespecífico), típicamente comprende células y mecanismos que defienden al huésped de la infección por otros organismos de manera no específica. Esto significa que las células del sistema innato pueden reconocer y responder a patógenos de forma genérica, pero, a diferencia del sistema inmunitario adaptativo, no confiere  
45 inmunidad de larga duración o de protección al huésped. El sistema inmunitario innato puede ser, por ejemplo, activado por ligandos de receptores tipo Toll (TLRs) u otras sustancias auxiliares, como lipopolisacáridos, TNF-alfa, ligando CD40, o citoquinas, monoquinas, linfoquinas, interleuquinas o quimiocinas, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gama, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-beta, TNF-alfa, factores de crecimiento y hGH, un ligando de receptor tipo Toll humano TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5,  
50 TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, un ligando de receptor tipo Toll de murino TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13, un ligando de un receptor tipo NOD, un ligando de un receptor tipo RIG-I, un ácido nucleico inmunoestimulador, un ARN inmunoestimulador (isARN), un CpG-ADN, un agente antibacteriano o un agente anti-viral. La combinación vacuna/inhibidor, la composición farmacéutica o el kit de partes de acuerdo con la presente invención pueden comprender una o más de tales sustancias. Típicamente,  
55 una respuesta del sistema inmunitario innato incluye células inmunitarias de reclutamiento a sitios de infección mediante la producción de factores químicos, incluyendo mediadores especializados denominados citoquinas; activación de la cascada del complemento; identificación y eliminación de sustancias extrañas presentes en órganos, tejidos, sangre y linfa por glóbulos blancos especializados; activación del sistema inmunitario adaptativo;

y/o actuando como barrera física y química a agentes infecciosos.

**Sitio de clonación:** Un sitio de clonación se entiende típicamente como un segmento de una molécula de ácido nucleico adecuada para la inserción de una secuencia de ácidos nucleicos, por ejemplo una secuencia de ácidos nucleicos que comprende un marco de lectura abierto. La inserción se puede llevar a cabo por cualquier método biológico molecular conocido por el experto en la técnica, por ejemplo por restricción y ligación. Un sitio de clonación comprende típicamente uno o más sitios de reconocimiento de enzimas de restricción (sitios de restricción). Estos sitios de una o más restricciones pueden ser reconocidos por las enzimas de restricción que escinden el ADN en estos sitios. Un sitio de clonación que comprende más de un sitio de restricción también puede denominarse sitio de clonación múltiple (MCS) o poliligador.

**Molécula de ácido nucleico:** Una molécula de ácido nucleico es una molécula que comprende, preferentemente que consiste en, componentes de ácido nucleico. El término molécula de ácido nucleico se refiere preferentemente a moléculas de ADN o ARN. Se utiliza preferentemente como sinónimo del término "polinucleótido". De manera preferente, una molécula de ácido nucleico es un polímero que comprende o que consiste en monómeros de nucleótidos que se unen covalentemente entre sí por enlaces fosfodiéster a un esqueleto azúcar/fosfato. El término "molécula de ácido nucleico" también abarca moléculas de ácido nucleico modificadas, tales como moléculas de ADN o ARN modificadas con base o modificadas con azúcar o modificadas en su esqueleto.

**Marco de lectura abierto:** Un marco de lectura abierto (ORF) en el contexto de la invención típicamente puede ser una secuencia de diversos tripletes de nucleótidos que se pueden traducir en un péptido o proteína. Un marco de lectura abierto preferiblemente contiene un codón de inicio, esto es una combinación de tres nucleótidos subsiguientes que codifican usualmente para el aminoácido metionina (ATG o AUG), en su extremo 5' y una región posterior que usualmente tiene una longitud múltiplo de 3 nucleótidos. Un ORF preferiblemente está terminado por un codón de parada (por ejemplo, TAA, TAG, TGA). Típicamente, éste es únicamente codón de parada del marco de lectura abierto. Por tanto, un marco de lectura abierto en el contexto de la presente invención es preferiblemente una secuencia de nucleótidos que consiste en un número de nucleótidos que se pueden dividir entre tres, que inician con un codón de inicio (por ejemplo ATG o AUG) y que preferiblemente terminan con un codón de parada (por ejemplo, TAA, TGA, o TAG o UAA, UAG, UGA, respectivamente). El marco de lectura abierto se puede aislar o se puede incorporar en una secuencia de ácido nucleico más larga, por ejemplo en un vector o un ARNm. Un marco de lectura abierto también se puede denominar "región de codificación de proteína" o "región de codificación".

**Péptido:** Un péptido o polipéptido es típicamente un polímero de monómeros de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Contiene típicamente menos de 50 unidades monoméricas. No obstante, el término péptido no excluye moléculas que tienen más de 50 unidades monoméricas. Los péptidos largos también se denominan polipéptidos, que tienen típicamente entre 50 y 600 unidades monoméricas.

**Cantidad farmacéuticamente efectiva:** Una cantidad farmacéuticamente efectiva en el contexto de la invención se entiende típicamente como una cantidad que es suficiente para inducir un efecto farmacéutico, tal como una respuesta inmunitaria, que altera un nivel patológico de un péptido o proteína expresado, o sustituye un producto carente de gen, por ejemplo, en el caso de una situación patológica.

**Proteína:** Una proteína comprende típicamente uno o más péptidos o polipéptidos. Una proteína típicamente está plegada en una forma tridimensional, que puede ser necesaria para que la proteína ejerza su función biológica.

**Secuencia Poli(A):** Una secuencia poli(A), también llamada cola poli(A) o cola 3'-poli(A), se entiende típicamente como una secuencia de nucleótidos adenina, por ejemplo de hasta 400 nucleótidos de adenina, por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400, de manera preferente de aproximadamente 50 a aproximadamente 400, de manera más preferente de aproximadamente 50 a aproximadamente 300, aun de manera más preferente de aproximadamente 50 a aproximadamente 250, de manera mucho más preferente de aproximadamente 60 a aproximadamente 250 nucleótidos de adenina. La secuencia poli(A) se sitúa típicamente en el extremo 3' de un ARNm. En el contexto de la presente invención, una secuencia poli(A) se puede situar dentro de un ARNm o de cualquier otra molécula de ácido nucleico, por ejemplo un vector, por ejemplo un vector que sirve como plantilla para la generación de un ARN, preferentemente un ARNm, por ejemplo por transcripción del vector.

**Poliadenilación:** La poliadenilación se entiende típicamente como la adición de una secuencia poli(A) a una secuencia de ácido nucleico, tal como una molécula de ARN, por ejemplo un ARNm prematuro. La poliadenilación se puede inducir por una llamada señal de poliadenilación. Esta señal se sitúa preferentemente dentro de un tramo de nucleótidos en el extremo 3' de una molécula de ácido nucleico, tal como una molécula de ARN, que se poliadenila. Una señal de poliadenilación comprende típicamente un hexámero que consiste en adenina y nucleótidos uracilo/timina, preferentemente la secuencia de hexámero AAUAAA. Otras secuencias, de manera preferente secuencias de hexámero, también son concebibles. La poliadenilación aparece típicamente durante el procesamiento de un pre-ARNm (también llamado ARNm prematuro). Típicamente, la maduración del ARN (de pre-ARNm a ARNm maduro) comprende la etapa de poliadenilación.

**Sitio de restricción:** Un sitio de restricción, también llamado “sitio de reconocimiento de enzimas de restricción”, es una secuencia de nucleótidos reconocida por la enzima de restricción. Un sitio de restricción es típicamente una secuencia de nucleótidos, preferentemente palindrómicos corta, por ejemplo una secuencia que comprende de 4 a 8 nucleótidos. Preferentemente, un sitio de restricción es reconocido por una enzima de restricción. La enzima de restricción escinde típicamente una secuencia de nucleótidos que comprende un sitio de restricción en este sitio. En una secuencia de nucleótidos de doble hebra, tal como una secuencia de ADN de doble hebra, la enzima de restricción corta típicamente ambas hebras de la secuencia de nucleótidos.

**ARN, ARNm:** ARN es la abreviatura usual para el ácido ribonucleico. Es una molécula de ácido nucleico, es decir un polímero que consiste en nucleótidos. Estos nucleótidos son usualmente monómeros de adenosina-monofosfato, uridina-monofosfato, guanosina-monofosfato y citidina-monofosfato que se unen entre sí a lo largo de un esqueleto principal. El esqueleto principal está formado por la unión fosfodiéster entre el azúcar, es decir ribosa, de una primera porción de fosfato y de un segundo monómero adyacente. La sucesión específica de monómeros se denomina secuencia de ARN. Usualmente el ARN puede ser obtenible por la transcripción de una secuencia de ADN, por ejemplo dentro de una célula. En las células eucarióticas, la transcripción se lleva a cabo típicamente dentro del núcleo de la mitocondria. *In vivo*, la transcripción del ADN da por resultado normalmente el llamado ARN prematuro, que tiene que ser procesado en el llamado ARN mensajero, usualmente abreviado como ARNm. El procesamiento del ARN prematuro, por ejemplo en organismos eucarióticos, comprende una variedad de diferentes modificaciones pos-transcripcionales, como empalme, cap 5', poliadenilación, exportación del núcleo o la mitocondria y similares. La suma de estos procesos también se denomina maduración del ARN. El ARN mensajero maduro proporciona usualmente la secuencia de nucleótidos que se puede traducir en una secuencia de aminoácidos de un péptido o proteína particular. Típicamente, un ARNm maduro comprende un cap 5', 5'UTR, un marco de lectura abierto, una 3'UTR y una secuencia poli(A). Además del ARN mensajero, existen varios tipos de ARN no codificantes que pueden estar implicados en la regulación de la transcripción y/o traducción.

**Secuencia de una molécula de ácido nucleico:** La secuencia de una molécula de ácido nucleico se entiende típicamente como el orden particular e individual, es decir la sucesión de sus nucleótidos. La secuencia de una proteína o péptido se entiende típicamente como el orden, es decir la sucesión de sus aminoácidos.

**Identidad de secuencia:** Dos o más secuencias son idénticas si tienen la misma longitud y orden de nucleótidos o aminoácidos. El porcentaje de identidad típicamente describe el grado en que dos secuencias son idénticas, esto es típicamente describe el porcentaje de nucleótidos que corresponden en su posición de secuencia con nucleótidos idénticos de una secuencia de referencia. Para determinar el grado de identidad, las secuencias a comparar se consideran de la misma longitud, esto es la longitud de la secuencia más larga de las secuencias a comparar. Esto significa que una primera secuencia que consiste en 8 nucleótidos es un 80% idéntica a una segunda secuencia que consiste en 10 nucleótidos que comprende la primera secuencia. En otras palabras, en el contexto de la presente invención, la identidad de secuencia preferiblemente se refiere al porcentaje de nucleótidos de una secuencia que tiene la misma posición en dos o más secuencias de la misma longitud. Los espacios son usualmente considerados como posiciones no idénticas, independientemente de su posición actual en una alineación.

**Molécula de ácido nucleico estabilizada:** Una molécula de ácido nucleico estabilizada es una molécula de ácido nucleico, preferentemente una molécula de ADN o ARN, que se modifica de forma que es más estable a la desintegración o degradación, por ejemplo por factores ambientales o digestión enzimática, tal como por degradación con exo o endonucleasas, que la molécula de ácido nucleico sin la modificación. De manera preferente, una molécula de ácido nucleico estabilizado en el contexto de la presente invención se estabiliza en una célula, tal como una célula procarionótica o eucariótica, de manera preferente en una célula de mamífero, tal como una célula humana. El efecto de estabilización también se puede ejercer fuera de las células, por ejemplo con una solución tampón, etc., por ejemplo en un proceso de fabricación para una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico estabilizada.

**Transfección:** El término 'transfección' se refiere a la introducción de moléculas de ácido nucleico, tal como moléculas de ADN o ARN (por ejemplo ARNm), en células, preferiblemente en células eucariotas. En el contexto de la presente invención, el término 'transfección' abarca cualquier método conocido por el experto para introducir moléculas de ácido nucleico, preferiblemente moléculas de ARN, en las células, preferiblemente en células eucariotas, tal como en células de mamífero. Tales métodos abarcan, por ejemplo, electroporación, lipofección, por ejemplo basado en lípidos catiónicos y/o liposomas, precipitación de fosfato de calcio, transfección basada en nanopartículas, transfección basada en virus o transfección basada en polímeros catiónicos, tal como DEAE-dextrano o polietilenimina etc. De manera preferente, la introducción no es viral.

**Vacuna:** Una vacuna se entiende típicamente como un material profiláctico o terapéutico que proporciona al menos un antígeno, preferiblemente un inmunógeno. El antígeno o inmunógeno se puede derivar de cualquier material adecuado para la vacunación. Por ejemplo, el antígeno o inmunógeno se puede derivar de un patógeno, tal como de bacterias o partículas virales, etc., o de un tumor o tejido canceroso. El antígeno o inmunógeno estimula el sistema inmunitario adaptativo del cuerpo para proporcionar una respuesta inmunitaria adaptativa.

**Vector:** El término “vector” se refiere a una molécula de ácido nucleico, de manera preferente a una molécula artificial de ácido nucleico. Un vector en el contexto de la presente invención es adecuado para incorporar o alojar una secuencia de ácido nucleico deseada, tal como una secuencia de ácido nucleico que comprende un marco de lectura abierto. Tales vectores pueden ser vectores de almacenamiento, vectores de expresión, vectores de clonación, vectores de transferencia, etc. Un vector de almacenamiento es un vector que permite el almacenamiento conveniente de una molécula de ácido nucleico, por ejemplo, de una molécula de ARNm. Así, el vector puede comprender una secuencia que corresponde, por ejemplo, a una secuencia de ARNm deseada o a una parte de la misma, tal como una secuencia que corresponde al marco de lectura abierto y la 3'UTR de un ARNm. Se puede emplear un vector de expresión para la producción de productos de expresión tales como ARN, por ejemplo ARNm, o péptidos, polipéptidos o proteínas. Por ejemplo, un vector de expresión puede comprender secuencias necesarias para la transcripción de un tramo de secuencia del vector, tal como una secuencia promotora, por ejemplo una secuencia promotora de ARN. Un vector de clonación es típicamente un vector que contiene un sitio de clonación, que se puede utilizar para incorporar secuencias de ácidos nucleicos en el vector. Un vector de clonación puede ser, por ejemplo, un vector plásmido o bacteriófago. Un vector de transferencia puede ser un vector adecuado para transferir moléculas de ácido nucleico en células u organismos, por ejemplo vectores virales. Un vector en el contexto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un vector de ARN o un vector de ADN. Preferentemente, un vector es una molécula de ADN. De manera preferente un vector en el sentido de la presente solicitud comprende un sitio de clonación, un marcador de selección, tal como un factor de resistencia a antibióticos, y una secuencia adecuada para multiplicación del vector, tal como un origen de replicación. De manera preferente, un vector en el contexto de la presente solicitud es un vector de plásmido.

**Vehículo:** Un vehículo se entiende típicamente como un material adecuado para almacenar, transportar y/o administrar un compuesto, tal como un compuesto farmacéuticamente activo. Por ejemplo, puede ser un líquido fisiológicamente aceptable adecuado para almacenar, transportar y/o administrar un compuesto farmacéuticamente activo.

**Región 3' no traducida (3'UTR):** Una 3'UTR es típicamente la parte de un ARNm entre la región de codificación de la proteína (es decir el marco de lectura abierto) y la secuencia poli(A) de la ARNm. Una 3'UTR de la ARNm no se traduce en una secuencia de aminoácidos. La secuencia 3'UTR es codificada generalmente por el gen que se transcribe en el ARNm respectivo durante el proceso de expresión génica. La secuencia genómica primero se transcribe en el ARNm pre-maduro, que comprende intrones opcionales. El ARNm pre-maduro luego se procesa adicionalmente en ARNm maduro en un proceso de maduración. Este proceso de maduración comprende las etapas de cap 5', empalme del ARNm pre-maduro para escindir intrones opcionales y modificaciones del extremo 3', tal como poliadenilación del extremo 3' del ARNm pre-maduro y escisiones de endo o exonucleasa opcionales, etc. En el contexto de la presente invención, una 3'UTR corresponde a la secuencia de un ARNm maduro que se sitúa 3' al codón de parada de la región que codifica la proteína, preferentemente inmediatamente 3' al codón de parada de la región que codifica a la proteína, y que se extiende al lado 5' de la secuencia poli(A), de manera preferente al nucleótido inmediatamente 5' de la secuencia poli(A). El término “corresponde a” significa que la secuencia 3'UTR puede ser una secuencia de ARN, tal como en la secuencia de ARNm, utilizada para definir la secuencia 3'UTR, o una secuencia de ADN que corresponde a tal secuencia de ARN. En el contexto de la presente invención, el término “3'UTR de un gen”, tal como “3'UTR de un gen de albumina”, es la secuencia que corresponde a la 3'UTR del ARNm maduro derivado de este gen, es decir el ARNm obtenido por transcripción del gen y la maduración de la ARNm pre-maduro. El término “3'UTR de un gen” abarca la secuencia de ADN y la secuencia de ARN de la 3'UTR.

**Región 5' no traducida (5'UTR):** Una 5'UTR se entiende típicamente como una sección particular de un ARN mensajero (ARNm). Se sitúa 5' del marco de lectura abierto del ARNm. Típicamente, la 5'UTR comienza con el sitio de inicio de transcripción y termina un nucleótido antes del codón de inicio del marco de lectura abierto. La 5'UTR puede comprender elementos para controlar la expresión génica, también llamados elementos reguladores. Tales elementos reguladores pueden ser, por ejemplo, sitios de unión ribosómicos o un Tracto de Oligopirimidina 5'-terminal. La 5'UTR se puede modificar pos-transcripcionalmente, por ejemplo por la adición de cap 5'. En el contexto de la presente invención, una 5'UTR corresponde a la secuencia de un ARNm maduro que se sitúa entre cap 5' y el codón de inicio. De manera preferente, la 5'UTR corresponde a la secuencia que se extiende de un nucleótido situado 3' a la cap 5', de manera preferente el nucleótido situado inmediatamente 3' a cap 5', a un nucleótido situado 5' al codón de inicio de la región de codificación de proteína, de manera preferente al nucleótido situado inmediatamente 5' al codón de inicio de la región de codificación de proteína. El nucleótido situado inmediatamente 3' a la cap 5' de un ARNm maduro corresponde típicamente al sitio de inicio transcripcional. El término “corresponde a” significa que la secuencia 5'UTR puede ser una secuencia de ARN, tal como en la secuencia ARNm utilizada para definir la secuencia 5'UTR, o una secuencia de ADN que corresponde a tal secuencia de ARN. En el contexto de la presente invención, el término “5'UTR de un gen”, tal como “5'UTR de un gen TOP”, es la secuencia que corresponde a la 5'UTR del ARNm maduro derivado de este gen, es decir el ARNm obtenido por transcripción del gen y maduración de la ARNm pre-maduro. El término “5'UTR de un gen” abarca la secuencia de ADN y la secuencia de ARN de la 5'UTR.

**Tracto de Oligopirimidina 5'-Terminal (TOP):** El tracto de Oligopirimidina 5'-terminal (TOP) es típicamente un tramo de nucleótidos de pirimidina situados en la región 5'-terminal de una molécula de ácido nucleico, tal como la

región 5'-terminal de ciertas moléculas de ARNm o la región 5'-terminal de una entidad funcional, por ejemplo la región transcrita de ciertos genes. La secuencia inicia con una citidina, que usualmente corresponde al sitio de inicio transcripcional y sigue usualmente con un tramo de aproximadamente 3 a 30 nucleótidos de pirimidina. Por ejemplo, el TOP puede comprender 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, 30 o aún más nucleótidos. El tramo de pirimidina y con ello el 5' TOP termina en un nucleótido 5' al primer nucleótido de purina situado aguas abajo del TOP. El ARN mensajero que contiene un tracto de oligopirimidina 5'-terminal se denomina frecuentemente 5' TOP ARNm. Por consiguiente, los genes que proporcionan tales ARN mensajeros son referidos como genes TOP. Por ejemplo, se han descubierto secuencias TOP en genes y ARNm que codifican factores de alargamiento de péptidos y proteínas ribosómicas.

10 Motivo TOP: En el contexto de la presente invención, un motivo TOP es una secuencia de ácidos nucleicos que corresponde a un 5'TOP como se define anteriormente. Así, un motivo TOP en el contexto de la presente invención preferentemente es un tramo de nucleótidos de pirimidina con una longitud de 3-30 nucleótidos. De manera preferente, el motivo TOP consiste en al menos 3 nucleótidos de pirimidina, en especial al menos 4 nucleótidos de pirimidina, de manera especialmente preferente al menos 5 nucleótidos de pirimidina y en particular al menos 6 nucleótidos, con particular preferencia al menos 7 nucleótidos, con total preferencia al menos 8 nucleótidos de pirimidina, comenzando el tramo de los nucleótidos de pirimidina preferentemente en su extremo 5' con un nucleótido de citosina. En los genes TOP y los ARNm TOP, el motivo TOP comienza preferentemente en su extremo 5' con el sitio de inicio transcripcional y termina con un nucleótido 5' al primer residuo de purina en el gen del ARNm. Un motivo TOP en el sentido de la presente invención se sitúa mentepreferente en el extremo 5' de una secuencia que representa una 5'UTR o en el extremo 5' de una secuencia que codifica una 5'UTR. Así, preferentemente un tramo de 3 o más nucleótidos de pirimidina se denomina "motivo TOP" en el sentido de la presente invención si este tramo se sitúa en el extremo 5' de una secuencia respectiva, tal como la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, del elemento 5'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención o de la secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen TOP como se describe aquí. En otras palabras, un tramo de 3 o más nucleótidos de pirimidina que no está en el extremo 5' de una 5'UTR o de un elemento 5'UTR, pero está en cualquier lugar dentro de una 5'UTR o de un elemento 5'UTR preferentemente no es un "motivo TOP".

30 Gen TOP: Los genes TOP se caracterizan típicamente por la presencia de un tracto de oligopirimidina 5'-terminal. Además, la mayoría de genes TOP se caracterizan por una regulación de traducción asociada al crecimiento. Sin embargo, también son conocidos genes TOP con una regulación traduccional específica de tejido. Como se ha definido anteriormente, la 5'UTR de un gen TOP corresponde a la secuencia de una 5'UTR de un ARNm maduro derivado de un gen TOP, que se extiende preferentemente del nucleótido situado en 3' al cap 5' al nucleótido situado 5' al codón de inicio. Una 5'UTR de un gen TOP no comprende típicamente ninguno de los codones de inicio, preferentemente no AUG aguas arriba (uAUG) o no marcos de lectura abiertos aguas arriba (uORF). Aquí, los AUG aguas arriba y los marcos de lectura abiertos aguas arriba se entienden típicamente como AUG y marcos de lectura abiertos presentes en 5' del codón de inicio (AUG) del marco de lectura abierto a ser traducido. Las 5'UTR de los genes TOP son generalmente más cortas. Las longitudes de las 5'UTRs de los genes TOP pueden variar entre 20 nucleótidos hasta 500 nucleótidos y son típicamente inferiores a aproximadamente 200 nucleótidos, preferentemente inferiores a aproximadamente 150 nucleótidos, de manera más preferente inferiores a aproximadamente 100 nucleótidos. 5'UTR ilustrativas de los genes TOP en el sentido de la presente invención son las secuencias de ácidos nucleicos que se extienden del nucleótido en posición 5 al nucleótido situado inmediatamente 5' al codón de inicio (por ejemplo ATG) en las secuencias de acuerdo con las SEQ ID No. 1-1363, 1435, 1461 y 1462.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico artificial que comprende:

- 45 a) al menos un elemento de región no traducida 5' (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende:
- la 5'UTR de un gen TOP,
  - un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponden con al menos el 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP o
  - 50 • una variante de la 5'UTR de un gen de TOP; donde la variante es idéntica al menos en un 80% a la 5'UTR natural,
- b) al menos un marco de lectura abierto (ORF) y
- c) al menos un tallo-bucle de histona,

55 donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'TOP y donde el al menos un elemento 5'UTR aumenta y/o prolonga la producción de proteínas codificadas por el al menos un marco de lectura de abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.

Tal molécula de ácido nucleico artificial puede ser ADN o ARN. En caso de que la molécula de ácido nucleico artificial sea ADN, se puede utilizar para proporcionar ARN, preferentemente un ARNm, con una secuencia

correspondiente como se describe adicionalmente a continuación. La molécula de ácido nucleico artificial inventiva es particularmente útil en la terapia génica y la vacunación genética, ya que puede proporcionar una producción de proteínas incrementada y/o prolongada de la proteína codificada por el marco de lectura abierto.

5 En este contexto, el término “elemento 5’UTR” se refiere preferentemente a una secuencia de ácidos nucleicos que representa una 5’UTR de una secuencia de ácido nucleico artificial, tal como un ARNm artificial, o que codifica una 5’UTR de una molécula de ácido nucleico artificial. Así, preferentemente, un elemento 5’UTR puede ser la 5’UTR de un ARNm, de manera preferente de un ARNm artificial, o puede ser la plantilla de transcripción para una 5’UTR de un ARNm. De esta manera, un elemento 5’UTR es preferentemente una secuencia de ácidos nucleicos que  
10 corresponde a la 5’UTR de un ARNm, de manera preferente a la 5’UTR de un ARNm artificial, tal como un ARNm obtenido por transcripción en un constructo de vector diseñado genéticamente. Preferentemente, un elemento 5’UTR en el sentido de la presente invención funciona como una 5’UTR o codifica una secuencia de nucleótidos que cumple la función de una 5’UTR. El término “elemento 5’UTR” se refiere adicionalmente a un fragmento o parte de una 5’UTR de una secuencia de ácidos nucleicos artificiales, tal como un ARNm artificial, o que codifica una parte o  
15 fragmento de una 5’UTR de una molécula de ácido nucleico artificial. Esto significa que el elemento 5’UTR en el sentido de la presente invención puede estar comprendido en la 5’UTR de una secuencia de ácidos nucleicos artificiales, tal como un ARNm artificial, o que codifica una 5’UTR de una molécula de ácido nucleico artificial.

De acuerdo con la invención, el elemento 5’UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5’UTR de un gen TOP o de una variante de la 5’UTR de un gen TOP.

20 Preferentemente, el término “secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5’UTR de un gen TOP” se refiere a una secuencia de ácido nucleico que se basa en la secuencia 5’UTR de un gen TOP o en un fragmento del mismo. Este término incluye secuencias que corresponden a la secuencia 5’UTR completa, es decir la secuencia 5’UTR de longitud completa de un gen TOP, y secuencias que corresponden a un fragmento de la secuencia 5’UTR de un gen TOP. De manera preferente, un fragmento de una 5’UTR de un gen TOP consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponde con un tramo continuo de nucleótidos en la 5’UTR de longitud completa de un gen  
25 TOP, que representa al menos el 20%, preferentemente al menos el 30%, de manera más preferente al menos 40%, de manera más preferente al menos 50%, de manera aún más preferente al menos 60%, de manera aún más preferente al menos 70%, de manera aún más preferente al menos 80%, y de manera totalmente preferente al menos el 90% de la 5’UTR de longitud completa de un gen TOP. Tal fragmento, en el sentido de la presente invención, preferentemente es un fragmento funcional como se describe aquí. Un fragmento particularmente  
30 preferente de una 5’UTR de un gen TOP es una 5’UTR de un gen TOP que carece del motivo 5’TOP. El término “5’UTR de un gen TOP” se refiere preferentemente a la 5’UTR de un gen TOP de origen natural.

Los términos “variante de la 5’UTR de un gen TOP” y “variante del mismo” en el contexto de una 5’UTR de un gen TOP se refiere a una variante de la 5’UTR de un gen TOP de origen natural, de manera preferente a una variante de la 5’UTR de un gen TOP de vertebrado, de manera preferente a una variante de la 3’UTR de un gen TOP de mamífero, de manera más preferente a una variante de la 3’UTR de un gen TOP humano. Tal variante puede ser una 5’UTR modificada de un gen TOP. Por ejemplo, una variante 5’UTR puede mostrar una o más deleciones,  
35 inserciones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos comparada con la 5’UTR de origen natural de la cual se deriva. Preferentemente, una variante de una 5’UTR de un gen TOP es al menos un 90%, más preferentemente al menos un 95% idéntica a la 5’UTR de origen natural de donde la variante se deriva. La variante es una variante  
40 funcional como se describe aquí.

El término “secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una variante de la 5’UTR de un gen TOP” preferentemente se refiere a una secuencia de ácido nucleico que se basa en una variante de una secuencia 5’UTR de un gen TOP o un fragmento del mismo. Este término incluye secuencias que corresponden a la secuencia 5’UTR variante completa, es decir la secuencia 5’UTR variante de longitud completa de un gen TOP, y las secuencias que  
45 corresponden a un fragmento de la secuencia 5’UTR variante de un gen TOP. De manera preferente, un fragmento de una variante de la 5’UTR de un gen TOP consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponde con un tramo continuo de nucleótidos en la 5’UTR variante de longitud completa de un gen TOP, que representa al menos 20%, de manera preferente al menos 30%, de manera más preferente al menos 40%, de manera más preferente al menos 50%, de manera aún más preferente al menos 60%, de manera aún más preferente al menos  
50 70%, de manera aún más preferente al menos 80%, y de manera mucho más preferente al menos 90% de la 5’UTR variante de longitud completa de un gen TOP. Tal fragmento de variante en el sentido de la presente invención preferentemente es un fragmento funcional como se describe aquí.

Así, el elemento 5’UTR de la molécula de ácido nucleico artificial puede comprender un fragmento de la 5’UTR de un gen TOP o un fragmento de una variante de la 5’UTR de un gen TOP o puede comprender o consistir en la 5’UTR  
55 completa de un gen TOP o puede comprender o consistir en una variante de la 5’UTR de un gen TOP.

Preferentemente, el elemento 5’UTR es adecuado para incrementar la producción de proteínas de la molécula de ácido nucleico artificial.

De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR se une funcionalmente al ORF. Esto significa preferentemente que el elemento 5'UTR se asocia al ORF de forma que puede ejercer una función, tal como una función de incremento de la producción de proteínas para la proteína codificada por el ORF, o una función de estabilización de la molécula de ácido nucleico artificial. De manera preferente, el elemento 5'UTR y el ORF se asocian en la dirección 5'→3'. Así, de manera preferente, la molécula de ácido nucleico artificial comprende la estructura elemento 5'-5'UTR-ligador(opcional)-ORF-3', donde el ligador puede estar presente o ausente. Por ejemplo, el ligador puede ser uno o más nucleótidos, tal como un tramo de 1-50 o 1-20 nucleótidos, por ejemplo comprendiendo o consistiendo en uno o más sitios de reconocimiento de enzimas de restricción (sitios de restricción).

De manera preferente, el elemento 5'UTR y el al menos un marco de lectura abierto son heterólogos. El término "heterólogo" en este contexto significa que el marco de lectura abierto y el elemento 5'UTR no son de origen natural (en la naturaleza) en esta combinación. De manera preferente, el elemento 5'UTR se deriva de un gen distinto al del marco de lectura abierto. Por ejemplo, el ORF se puede derivar de un gen diferente que el elemento 5'UTR, por ejemplo que codifica una proteína diferente o la misma proteína pero de una especie diferente, etc. Por ejemplo, el ORF no codifica la proteína que es codificada por el gen del cual se deriva el elemento 5'UTR.

El elemento 5'UTR, preferentemente la molécula de ácido nucleico artificial, no comprende un motivo TOP completo o una secuencia 5'TOP. Así, el elemento 5'UTR, preferentemente la molécula de ácido nucleico artificial, no comprende el motivo TOP completo del gen TOP del cual se deriva la secuencia de ácidos nucleicos del elemento 5'UTR. Por ejemplo, el elemento 5'UTR o la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos de pirimidina del motivo TOP o 5'TOP, de manera preferente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos pirimidina del motivo TOP situado en el lado 3' del motivo TOP o 5'TOP. Por ejemplo, el elemento 5'UTR puede comprender o consistir en una secuencia de ácido nucleico que se inicia en su extremo 5' con un residuo pirimidina que corresponde al residuo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc., del motivo TOP o 5'TOP del gen TOP del cual se deriva la secuencia de ácidos nucleicos del elemento 5'UTR.

El elemento 5'UTR, de manera preferente la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención, no comprende un motivo TOP o 5'TOP. Por ejemplo, la secuencia de ácidos nucleicos del elemento 5'UTR que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP comienza en su extremo 5' con un nucleótido situado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas abajo del tracto de oligopirimidina 5'-terminal (TOP) de la 5'UTR de un gen TOP. La posición 1 aguas abajo del tracto de oligopirimidina 5'-terminal (TOP) es el primer nucleótido 3' basado en purina del motivo TOP o 5'TOP. Por consiguiente, la posición 1 aguas abajo del tracto de oligopirimidina 5'-terminal es el primer nucleótido después del extremo 3' del tracto de oligopirimidina 5'-terminal en la dirección 5'-3'. Del mismo modo, la posición 2 aguas abajo del 5'TOP es el segundo nucleótido después del extremo del tracto de oligopirimidina 5'-terminal, la posición 3 del tercer nucleótido y así sucesivamente.

Por tanto, el elemento 5'UTR preferentemente comienza 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 o 50 nucleótidos aguas abajo del sitio de inicio transcripcional de la 5'UTR de un gen TOP.

En algunas realizaciones, la secuencia de ácidos nucleicos del elemento 5'UTR que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP termina en su extremo 3' con un nucleótido situado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas arriba del codón de inicio (por ejemplo A(U/T)G) del gen o del ARNm derivado del mismo. Así, el elemento 5'UTR no comprende ninguna parte de la región de codificación de proteínas. De esta manera, preferentemente la parte de codificación de proteínas de la molécula de ácido nucleico artificial inventiva es proporcionada por el marco de lectura abierto. Sin embargo, el marco de lectura abierto se deriva preferentemente – como se indica anteriormente – de un gen de que es diferente al gen del que se deriva el elemento 5'UTR.

Es particularmente preferente que el elemento 5'UTR no comprenda un codón de inicio, tal como la secuencia de nucleótidos A(U/T)G. Así, de manera preferente, la molécula de ácido nucleico artificial no comprenderá ningún AUG aguas arriba (o ATG en caso de que sea una molécula de ADN). En otras palabras, en algunas realizaciones, puede ser preferente que el AUG o ATG, respectivamente, del marco de lectura abierto sea el codón de inicio sólo de la molécula de ácido nucleico artificial.

Adicionalmente, se prefiere que el elemento 5'UTR no comprenda un marco de lectura abierto. Así, de manera preferente, la molécula de ácido nucleico artificial no comprenderá ninguno de los marcos de lectura abiertos aguas arriba.

La secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen TOP se deriva de un gen TOP eucariótico, de manera preferente un gen TOP vegetal o animal, de manera más preferente un gen TOP de cordado, de manera aún más preferente un gen TOP vertebrado, de manera más preferente un gen TOP de mamífero, tal como un gen TOP de humano o ratón.

Preferentemente, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende un

elemento 5'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen TOP o que se deriva de una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde el gen TOP es un gen TOP vegetal o animal, de manera más preferente un gen TOP de cordado, de manera aún más preferente un gen TOP de vertebrado, de manera mucho más preferente un gen TOP de mamífero, tal como un gen TOP humano o ratón, y que no comprende opcionalmente la secuencia de nucleótidos A(U/T)G y opcionalmente no comprende un marco de lectura abierto, al menos un marco de lectura abierto (ORF) y al menos un tallo-bude de histona; donde el elemento 5'UTR no comprende un motivo TOP y donde opcionalmente el elemento 5'UTR se inicia en su extremo 5' con un nucleótido situado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas abajo del tracto de oligopirimidina 5'-terminal (TOP) de la 5'UTR de un gen TOP y donde también opcionalmente el elemento 5'UTR que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP termina en su extremo 3' con un nucleótido situado en una posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas arriba del codón de inicio (A(U/T)G) del gen de ARNm del que se deriva.

Por ejemplo, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de los homólogos de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de una variante de los mismos, o una secuencia de ARN correspondiente. El término "homólogos de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462," se refiere a las secuencias de otras especies diferentes a *Homo sapiens* (humano) o *Mus musculus* (ratón) que son homólogos a las secuencias de acuerdo con SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462. Por ejemplo, SEQ ID NO. 1 se refiere a una secuencia que comprende la 5'UTR de alfa-2-macroglobulina (A2M) de *Homo sapiens*. Un homólogo de SEQ ID NO. 1 en el contexto de la presente invención es cualquier de tal secuencia derivada de un gen de alfa-2-macroglobulina (A2M) o ARNm de otra especie diferente a *Homo sapiens* (humano), tal como cualquier vertebrado, de manera preferente cualquier gen de alfa-2-macroglobulina (A2M) de mamífero diferente al gen de alfa-2-macroglobulina (A2M) humano, tal como un gen alfa-2-macroglobulina (A2M) de ratón, rata, conejo, mono, etcétera.

En una realización preferida, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición 5 de nucleótidos (es decir el nucleótido que se sitúa en la posición 5 en la secuencia) a la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situada en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de los homólogos de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de una variante de los mismos, o una secuencia de ARN correspondiente. Es particularmente preferente que el elemento 5'UTR se derive de una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición de nucleótidos inmediatamente 3' al 5'-TOP a la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situada en el 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG, de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de los homólogos de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de una de los mismos, o una secuencia de ARN correspondiente.

En una realización preferida, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición 5 de nucleótidos hasta la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de ARN correspondiente, o donde el lo menos un elemento 5'UTR comprende un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición 5 de nucleótidos hasta la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de ARN correspondiente, donde, de manera preferente, el fragmento es como se describe anteriormente, es decir es un tramo continuo de nucleótidos que representa al menos un 20%, etc., de la 5'UTR de longitud completa del fragmento del que se deriva.

De manera preferente, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera



preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende de la posición de nucleótidos inmediatamente 3' a la 5'TOP a la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de ARN correspondiente, o donde el al menos un elemento 5'UTR comprende un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición de nucleótidos inmediatamente 3' al 5'TOP a la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de ARN correspondiente, donde preferentemente el fragmento es como se describe anteriormente, es decir es un tramo continuo de nucleótidos que representan al menos el 20%, etc., de la 5'UTR de longitud completa del fragmento del que se deriva.

De manera preferente, los fragmentos y variantes antes definidos (por ejemplo que muestran al menos un 40% de identidad) de las secuencias de acuerdo con SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462 son fragmentos funcionales y variantes como se describen aquí.

Además, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender más de uno de los elementos 5'UTR como se describen anteriormente. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender uno, dos, tres, cuatro o más elementos 5'UTR, donde los elementos 5'UTR individuales pueden ser los mismos o diferentes. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención pueden comprender dos elementos 5'UTR esencialmente idénticos como se describe anteriormente, por ejemplo dos elementos 5'UTR que comprenden o que consisten en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo consistente en SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de los homólogos de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de una variante de las mismas, o una secuencia de ARN correspondiente o de variantes funcionales de la misma, fragmentos funcionales de la misma, o fragmentos variantes funcionales de la misma tal como se describe en lo anterior.

En una realización particularmente preferente, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica o de una variante de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica. Elementos 5'UTR particularmente preferidos comprenden una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5' UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica seleccionada de RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, UBA52. Se prefieren particularmente secuencias de ácidos nucleicos que se derivan de una 5'UTR de genes TOP de vertebrado que codifican proteínas ribosómicas, tales como proteínas ribosómicas de mamífero, por ejemplo proteínas ribosómicas humanas o de ratón.

Por ejemplo, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 170, 232, 244, 259, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, o 1360; una secuencia de ARN correspondiente, un homólogo de la misma, o una variante de la misma como se describe aquí, que preferentemente carece del motivo 5'TOP. Como se describe anteriormente, la secuencia que se extiende desde la posición 5 hasta el nucleótido inmediatamente 5' al ATG (que se sitúa en el extremo 3' de las secuencias) corresponde a la 5'UTR de las secuencias.

De manera preferente, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera

preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 170, 232, 244, 259, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, o 1360; o una secuencia de ARN correspondiente, preferentemente que carece del motivo 5'TOP, o donde el al menos un elemento 5'UTR comprende un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID NOs: 170, 232, 244, 259, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, o 1360; o una secuencia de ARN correspondiente, donde, preferentemente, el fragmento es como se describe anteriormente, es decir es un tramo continuo de nucleótidos que representan al menos un 20% etc., de la 5'UTR de longitud completa, que preferentemente carece del motivo 5'TOP. De manera preferente, el fragmento tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos o más, de manera preferente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos o más, de manera más preferente de al menos aproximadamente 40 nucleótidos o más. De manera preferente, el fragmento es un fragmento funcional como se describe aquí.

De manera preferente, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica grande (RPL) o de una variante de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica grande (RPL). Por ejemplo, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1461 y 1462, una secuencia de ARN correspondiente, un homólogo de la misma, o una variante de la misma como se describe aquí, preferentemente que carece del motivo 5'TOP.

De manera preferente, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, y 1358 o una secuencia de ARN correspondiente, preferentemente que carece del motivo 5'TOP, o donde el al menos un elemento 5'UTR comprende un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1461 y 1462 o una secuencia de ARN correspondiente, donde preferentemente el fragmento es como se describe anteriormente, es decir que es un tramo continuo de nucleótidos que representan al menos un 20%, etc., de la 5'UTR de longitud completa, preferentemente que carece del motivo 5'TOP. De manera preferente, el fragmento tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos o más, de manera preferente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos o más, de manera más preferente de al menos aproximadamente 40 nucleótidos o más. De manera preferente, el fragmento es un fragmento funcional como se describe aquí.

En una realización particularmente preferida, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica grande 32 (RPL32), un gen de proteína ribosómica grande 35 (RPL35), un gen de proteína ribosómica grande 21 (RPL21), una ATP sintasa, un transporte de H<sup>+</sup>, un complejo F1 mitocondrial, una subunidad 1 alfa, un gen de músculo cardíaco (ATP5A1), un gen de hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 4 (HSD17B4), un gen de 1 inducido por andrógeno (AIG1), un gen de subunidad Vic de citocromo c oxidasa (COX6C), o un gen de 1 de N-acil esfingosina amidohidrolasa (ácido-ceramidasa) (ASAH1) o de una variante del mismo, de manera preferente de un gen de proteína ribosómica grande 32 de vertebrado (RPL32),

un gen de proteína ribosómica grande 35 de vertebrado (RPL35), un gen de proteína ribosómica grande 21 de vertebrado (RPL21), una ATP sintasa de vertebrado, un transporte de H<sup>+</sup>, un complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa, un gen de músculo cardíaco (ATP5A1), un gen de 4 de hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa de vertebrado (HSD17B4), un gen de 1 inducido por andrógeno de vertebrado (AIG1), un gen de Vlc de subunidad de citocromo c oxidasa de vertebrado (COX6C), o un en 1 de N-acilesfingosina amidohidrolasa (ácido ceramidas) (ASAH1) o de una variante del mismo, de manera más preferente de un gen de proteína ribosómica grande 32 de mamífero (RPL32), un gen de proteína ribosómica grande 35 de mamífero (RPL35), un gen de proteína ribosómica grande 21 de mamífero (RPL21), una ATP sintasa de mamífero, complejo F1 mitocondrial, H<sup>+</sup> transporte, subunidad 1 alfa, gen de músculo cardíaco (ATP5A1), gen de hidroxisteroide deshidrogenasa 4 (17-beta) de mamífero (HSD17B4), gen de 1 inducido por andrógeno de mamífero (AIG1), gen de subunidad Vlc de citocromo c oxidasa de mamífero (COX6C), o gen de N-acilesfingosina amidohidrolasa 1 (ácido ceramidas) de mamífero (ASAH1) o de una variante del mismo, de manera mucho más preferente de un gen de proteína ribosómica humana grande 32 (RPL32), de un gen de proteína ribosómica humana grande 35 (RPL35), de un gen de proteína ribosómica humana grande 31 (RPL31), una ATP sintasa humana, complejo F1 mitocondrial, H<sup>+</sup> transporte, subunidad 1 alfa, gen de músculo cardíaco (ATP5A1), gen de hidroxisteroide deshidrogenasa 4 (17-beta) humano (HSD17B4), gen de 1 inducido por andrógeno humano (AIG1), un gen de subunidad Vlc de citocromo c oxidasa humano (COX6C), o un gen de N-acilesfingosina amidrolasa (ácido ceramidas) humano (ASAH1) o de una variante del mismo, donde preferentemente el elemento 5'UTR no comprende el 5'TOP de dicho gen.

Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, el elemento 5'UTR comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID No. 1368, o SEQ ID NOs 1452-1460 o una secuencia de ARN correspondiente, o donde el al menos un elemento 5'UTR comprende un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID No. 1368, o SEQ ID NOs 1452-1460, donde preferentemente el fragmento es como se describe anteriormente, es decir es un tramo continuo de nucleótidos que representan al menos un 20%, etc., de la 5'UTR de longitud completa. De manera preferente, el fragmento tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos o más, de manera preferente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos o más, de manera más preferente de al menos aproximadamente 40 nucleótidos o más. De manera preferente, el fragmento es un fragmento funcional como se describe aquí.

De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos o más, de manera preferente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos o más, de manera más preferente de al menos aproximadamente 40 nucleótidos o más. Sin embargo, puede ser preferente que el elemento 5'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial sea más bien corta. Por consiguiente, puede tener una longitud menor de aproximadamente 200, de manera preferente menor de 150, de manera más preferente menor de 100 nucleótidos. Por ejemplo, la 5'UTR puede tener una longitud menor de aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 nucleótidos. De manera preferente, el elemento 5'UTR puede tener una longitud de aproximadamente 20-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, 61-65, 66-70, 71-80, 81-85, 86-90, 91-95, 96-100, 101-105, 106-110, 111-115, 116-120, 121-125, 126-130, 131-135, 136-140, 141-145, 146-150, 151-155, 156-160, 161-165, 166-170, 171-175, 176-180, 181-185, 186-190, 191-195, 196-200 o más nucleótidos. Por ejemplo, el elemento 5'UTR puede tener una longitud de aproximadamente 20, 26, 31, 36, 41, 46, 51, 56, 61, 66, 71, 81, 86, 91, 96, 101, 106, 111, 116, 121, 126, 131, 136, 141, 146, 151, 156, 161, 166, 171, 176, 181, 186, 191 o 196 nucleótidos. De manera preferente, el elemento 5'UTR puede tener una longitud de aproximadamente 20, 30, 40 o más a menos de aproximadamente 200 nucleótidos, de manera más preferente de aproximadamente 20, 30, 40 o más a menor que aproximadamente 150 nucleótidos, de manera mucho más preferente de aproximadamente 20, 30, 40 o más a menos de aproximadamente 100 nucleótidos.

Los elementos 5'UTR preferidos se derivan de una 5' UTR de un gen TOP seleccionado de RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, RPLP0, RPLP1, RPLP2, EEF1A1, EEF1B2, EEF1D, EEF1G, EEF2, EIF3E, EIF3F, EIF3H, EIF2S3, EIF3C, EIF3K, EIF3EIP, EIF4A2, PABPC1,

HNRNPA1, TPT1, TUBB1, UBA52, NPM1, ATP5G2, GNB2L1, NME2, UQCRB o de una variante del mismo.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial comprende un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen TOP de vertebrado, tal como un mamífero, por ejemplo un gen TOP humano, seleccionado de RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, RPLP0, RPLP1, RPLP2, EEF1A1, EEF1B2, EEF1D, EEF1G, EEF2, EIF3E, EIF3F, EIF3H, EIF2S3, EIF3C, EIF3K, EIF3EIP, EIF4A2, PABPC1, HNRNPA1, TPT1, TUBB1, UBA52, NPM1, ATP5G2, GNB2L1, NME2, UQCRB o de una variante del mismo, donde preferentemente el elemento 5'UTR no comprende un motivo TOP o 5'TOP de los genes, y donde opcionalmente el elemento 5'UTR inicia en su extremo 5' con un nucleótido situado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas abajo del tracto de oligopirimidina 5'-terminal (TOP) y donde opcionalmente además el elemento 5'UTR que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP termina en su extremo 3' con un nucleótido situado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas arriba del codón de inicio (A(U/T)G) del gen del que se deriva.

La molécula de ácido nucleico artificial comprende además un tallo-bude de histona.

La combinación de un elemento 5'UTR como se describe anteriormente con un tallo-bucle de histona puede tener un efecto particularmente ventajoso, proporcionando una traducción prolongada y posiblemente también mejorada de una molécula de ARN.

En el contexto de la presente invención, tal tallo-bude de histona se deriva típicamente de un gen de histona y comprende un apareamiento de bases intramolecular de dos secuencias complementarias completa o parcialmente inversas vecinas, formando así un tallo-bude. Un tallo-bude puede presentarse en el ADN de hebra individual o, más comúnmente, en el ARN. La estructura también es conocida como horquilla o bucle de horquilla y consiste usualmente en un tallo y un bucle (terminal) dentro de una secuencia consecutiva, donde el tallo está formado por dos secuencias complementarias total o parcialmente inversas vecinas separadas por una secuencia corta, como una clase de espaciador, que construye el bucle de la estructura tallo-bucle. Las dos secuencias complementarias total o parcialmente inversas vecinas se pueden definir, por ejemplo, como elementos de tallo-bucle tallo 1 y tallo 2. El tallo-bucle se forma cuando dos secuencias complementarias total o parcialmente inversas vecinas, por ejemplo elementos tallo-bucle tallo 1 y tallo 2, forman pares de bases entre sí, que conducen a una secuencia de ácido nucleico de doble hebra que comprende un bucle no pareado en su terminal, formado por la secuencia corta situada entre los elementos tallo-bucle tallo 1 y tallo 2 en la secuencia consecutiva. Tal bucle no pareado representa típicamente una región del ácido nucleico que no es capaz del apareamiento de bases con cualquiera de estos elementos de tallo-bucle. La estructura en forma de piruleta resultante es un bloque de construcción clave de muchas estructuras secundarias del ARN. La formación de una estructura tallo-bude es así dependiente de la estabilidad de las regiones tallo y bucle resultantes, donde el primer requisito es típicamente la presencia de una secuencia que pueda plegarse sobre sí misma para formar una hebra doble pareada. La estabilidad de los elementos de tallo-bucle pareados viene determinada por la longitud, el número de compatibilidades o protuberancias que contiene (un número pequeño de incompatibilidades es típicamente tolerable, especialmente en una doble hebra larga) y la composición de bases de la región pareada. En el contexto de la presente invención, la longitud de bucle óptima es 3-10 bases, de manera más preferente 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6 o de manera aún más preferente 4 a 5 bases, y de manera mucho más preferente 4 bases.

De manera preferente, el al menos un tallo-bucle de histona se asocia funcionalmente al ORF. Esto significa que el al menos un tallo-bucle de histona se dispone preferentemente dentro de la molécula de ácido nucleico artificial de forma que es capaz de ejercer su función, por ejemplo su función de incrementar la producción de proteínas de ORF o de estabilizar la molécula de ácido nucleico artificial.

De manera preferente, el tallo-bucle de histona se sitúa 3' al ORF. Por ejemplo, el tallo-bucle de histona se puede unir al extremo 3' del ORF directamente o a través de un ligador, por ejemplo a través de un ligamiento de nucleótidos, tal como 2, 4, 6, 8, 10, etc., nucleótidos, por ejemplo que comprenden uno o más sitios de restricción, o el tallo-bucle de histona se puede situar dentro o entre o aguas abajo de las otras estructuras situadas 3' al ORF, tal como dentro de un elemento 3'UTR, o entre una secuencia poli(A) y una secuencia poli(C), o aguas abajo de una secuencia poli(A) y/o poli(C), o el tallo-bucle de histona se puede situar en el extremo 3' de la molécula de ácido nucleico artificial. El término "situado en el extremo 3'" también incluye realizaciones donde el tallo-bucle de histona es seguido en la dirección 3' por algunos nucleótidos que permanecen, por ejemplo, después de una escisión con enzimas de restricción.

De manera preferente, el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona se eligen y disponen de forma que ejercen al

menos una función aditiva, preferentemente una función sinérgica en la producción de proteínas desde el ORF de la molécula de ácido nucleico artificial. Preferentemente, la producción de proteínas del ORF se incrementa al menos aditivamente, de manera preferente de forma sinérgica, por el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona. Así, la cantidad de proteínas de la proteína codificada por el ORF, tal como una proteína reporter, por ejemplo luciferasa, en un cierto punto de tiempo después del inicio de la expresión de ORF, por ejemplo después de la transfección de una línea celular de ensayo, es al menos la misma, preferentemente más alta que aquella que sería de esperar si los efectos de incremento de la producción de proteínas del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona fueran puramente aditivos. El efecto aditivo, preferentemente el efecto sinérgico, puede determinarse, por ejemplo, con el siguiente ensayo. Se generan cuatro moléculas de ácido nucleico artificial, por ejemplo ARNm, que comprenden un ORF que codifica por ejemplo una proteína reporter tal como luciferasa, es decir (i) carecen de un elemento 5'UTR y un tallo-bucle de histona (E0), (ii) contiene un elemento 5'UTR derivado de una 5'UTR de un gen TOP o de una variante del mismo (E1), (iii) contiene un tallo-bucle de histona (E2), y (iv) contiene tanto el elemento 5'UTR como el tallo-bucle de histona (E1E2). La expresión del ORF contenido en las moléculas de ácidos nucleicos artificiales se inicia, por ejemplo, por la transfección una línea celular de ensayo, tal como una línea celular de mamífero, por ejemplo células HELA, o células primarias, por ejemplo células HDF. Las muestras se toman en puntos de tiempo específicos después del inicio de la expresión, por ejemplo después de 6 horas, 24 horas, 48 horas, y/o 72 horas y la cantidad de proteína producida por la expresión del ORF contenido en las moléculas de ácidos nucleicos artificiales se mide, por ejemplo, por un ensayo ELISA o una prueba de luciferasa, dependiendo del tipo de proteína codificada por el ORF. La cantidad predicha de proteína en un cierto momento después del inicio de la expresión obtenida por el constructo E1E2 si los efectos del elemento 3'UTR y el elemento 5'UTR fueran puramente aditivos (PPA) se puede calcular como sigue:

$$PPA_x = (E1_x - E0_x) + (E2_x - E0_x) + E0_x$$

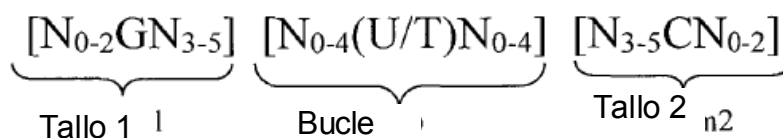
E0 es la cantidad de proteína obtenida para el constructo E0 (que carece de una 5'UTR y un tallo-bucle de histona), E1 es la cantidad de proteína obtenida del constructo E1, E2 es la cantidad de proteína obtenida para el constructo E2 y x es el punto de tiempo después del inicio de la expresión. El efecto en el incremento de la producción de proteínas es aditivo de  $E1E2_x = PPA_x$ , y sinérgico en el sentido de la presente invención si  $E1E2_x > PPA_x$ , en donde  $E1E2_x$  es la cantidad de proteína obtenida del constructo E1E2 en el punto de tiempo x. De manera preferente, E1E2 es al menos 1,0, de manera más preferente al menos 1,1, de manera más preferente al menos 1,3, de manera más preferente al menos 1,5, de manera aún más preferente al menos 1,75 veces PPA en un punto de tiempo dado post-inicio de la expresión, tal como 24 horas, 48 horas o 72 horas post-inicio de la expresión.

Así, en una realización preferente, la presente invención proporciona una molécula artificial de ácido nucleico como se define según las reivindicaciones que comprende (a.) al menos un elemento de la región 5'-no traducida (elemento 5'UTR) que comprende o consustentan en una secuencia de ácido nucleico que comprende la 5'UTR de un gen TOP; un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponden al menos con el 20% de la longitud completa de la 5'UTR de un gen TOP; o una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene al menos un 80% de identidad con la 5'UTR natural; (b.) al menos un marco de lectura abierto (ORF); y (c.) al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí, donde el tallo-bucle de histona y el elemento 5'UTR actúan al menos de manera aditiva, preferentemente de forma sinérgica, para incrementar la producción de proteínas a partir de ORF, preferentemente donde  $E1E2 \geq PPA$ , de manera preferente E1E2 es al menos PPA, de manera más preferente E1E2 es al menos 1,1 veces PPA, de manera más preferente E1E2 es al menos 1,3 veces PPA, de manera aún más preferente donde E1E2 es al menos 1,5 veces PPA en un lapso de tiempo dado post-inicio de la expresión del ORF, por ejemplo 24 horas, de manera preferente 48 horas post-inicio de la expresión, donde E1E2 y PPA son como se describe anteriormente.

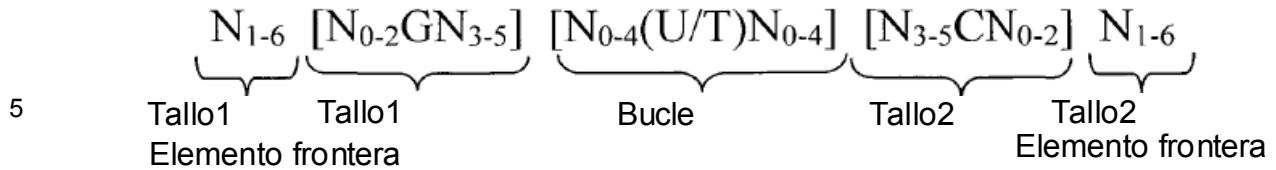
Además, es preferente que el al menos un tallo-bucle de histona y el al menos un elemento 5'UTR tengan al menos un efecto aditivo, preferentemente un efecto sinérgico, sobre la producción proteica total a partir de la molécula de ácido nucleico artificial en un cierto lapso de tiempo, tal como dentro de 24 horas, 48 horas o 72 horas tras el inicio de la expresión. El efecto aditivo, preferentemente el efecto sinérgico, puede determinarse como se describe anteriormente, con la diferencia de que el área bajo la curva (AUC) para la cantidad de proteína con el tiempo predicha por E1E2 si los efectos son aditivos se compara con el AUC real medido por E1E2.

En una realización preferida de la presente invención, la molécula de ácido nucleico artificial inventiva comprende o codifica (a.) al menos un elemento 5'UTR como se describe arriba, (b.) al menos un marco de lectura abierto; y (c.) al menos un tallo-bucle de histona, preferentemente de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas (I) o (II):

**fórmula (I)** (secuencia de tallo-bucle sin elementos frontera de tallo):



**fórmula (II)** (secuencia tallo-bucle con elementos frontera del tallo):



donde:

10 elementos frontera del tallo1 o tallo2  $N_{1-6}$ : es una secuencia consecutiva de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 6, más preferiblemente de 2 a 5, aún más preferiblemente de 3 a 5, más preferiblemente de 4 a 5 o de 5 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de entre A, U, T, G y C, o un análogo de nucleótido del mismo;

15 tallo1  $[N_{0-2}GN_{3-5}]$ : es complementaria inversa o complementaria parcialmente inversa con el elemento tallo2 y es una secuencia consecutiva de entre 5 a 7 nucleótidos; donde  $N_{0-2}$  es una secuencia consecutiva de 0 a 2, preferiblemente de 0 a 1, más preferiblemente de 1 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; donde  $N_{3-5}$  es una secuencia consecutiva de 3 a 5, preferiblemente de 4 a 5, más preferiblemente de 4 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo, y donde G es guanosina o un análogo del mismo, y se puede reemplazar opcionalmente por una citidina o un análogo de la misma, siempre que su citidina de nucleótido complementario en tallo2 se reemplace por guanosina;

20 secuencia bucle  $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$ : se ubica entre los elementos tallo1 y tallo2 y es una secuencia consecutiva de 3 a 5 nucleótidos, más preferiblemente de 4 nucleótidos; donde cada  $N_{0-4}$  es independiente de otra secuencia consecutiva de 0 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente de 1 a 2 N, donde cada N se selecciona de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; donde U/T representa uridina, u opcionalmente timidina;

25 tallo2  $[N_{3-5}CN_{0-2}]$ : es complementaria inversa o complementaria parcialmente inversa al elemento tallo1 y es una secuencia consecutiva de 5 a 7 nucleótidos; donde  $N_{3-5}$  es una secuencia consecutiva de 3 a 5, preferiblemente de 4 a 5, más preferiblemente de 4 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; siendo  $N_{0-2}$  una secuencia consecutiva de 0 a 2, preferiblemente de 0 a 1, más preferiblemente de 1 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G o C o un análogo de nucleótido del mismo; y donde C es citidina o un análogo de la misma, y se puede reemplazar opcionalmente por una guanosina o un análogo de la misma siempre que su guanosina de nucleósido complementario en tallo1 se reemplace por citidina;

35 donde tallo1 y tallo2 son capaces de apareamiento de bases entre sí formando una secuencia inversa complementaria, donde el apareamiento de bases puede ocurrir entre tallo1 y tallo2, por ejemplo por apareamiento de bases Watson-Crick de nucleótidos A y U/T o G y C o por apareamiento de bases no Watson-Crick, por ejemplo apareamiento de bases de tambaleo, apareamiento de bases Watson-Crick inverso, apareamiento de bases Hoogsteen, apareamiento de bases Hoogsteen inverso o son capaces de apareamiento de bases entre sí formando una secuencia complementaria parcialmente inversa, donde un apareamiento de bases incompleto puede ocurrir entre tallo1 y tallo2, en base a que una o más bases en un tallo no tienen una base complementaria en la secuencia complementaria inversa del otro tallo.

45 En el contexto anterior, un apareamiento de bases de tambaleo es típicamente un apareamiento de bases no de Watson-Crick entre dos nucleótidos. Los cuatro pares de bases de tambaleo principales en el presente contexto que se pueden utilizar son guanosina-uridina, inosina-uridina, inosina-adenosina, inosina-citidina (G-U/T, I-U/T, I-A y I-C) y adenosina-citidina (A-C).

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, una base de tambaleo es una base que forma un par de bases de tambaleo con una base adicional como se describe anteriormente. Así, el apareamiento de bases no de Watson-Crick, por ejemplo de tambaleo, puede aparecer en el tallo de la estructura tallo-bucle de histona de acuerdo con la presente invención.

50 En el contexto anterior, una secuencia complementaria parcialmente inversa comprende como máximo 2, de manera preferente solo una coincidencia en la estructura de tallo de la secuencia tallo-bucle formada por el apareamiento de bases de tallo 1 y tallo 2. En otras palabras, preferentemente el tallo 1 y el tallo 2 son capaces de un apareamiento de bases (completo) entre sí en toda la secuencia completa de tallo 1 y tallo 2 (100% de los apareamientos de bases de Watson-Crick o no de Watson-Crick correctos posibles), formando así una secuencia complementaria inversa, donde cada base tiene su pendiente de base de Watson-Crick o no de Watson-Crick correcto como socio de unión complementario. Alternativamente, el tallo 1 y el tallo 2 preferentemente son capaces del apareamiento de bases parcial entre sí en toda la secuencia completa de tallo 1 y tallo 2, donde al menos aproximadamente un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de 100% de apareamientos de bases de Watson-Crick o no de Watson-Crick posibles

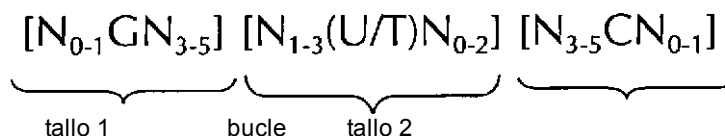
correctos están ocupados los apareamientos de bases de Watson-Crick o no de Watson-Crick correctos en casi aproximadamente un 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, o 5% de las bases restantes que no están apareadas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la al menos una secuencia de tallo-bucle de histona (con elementos frontera de tallo) de la secuencia de ácidos nucleicos inventiva como se define aquí comprende una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos y de manera aún más preferente una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 y de manera mucho más preferente una longitud de aproximadamente 24 a aproximadamente 28 nucleótidos.

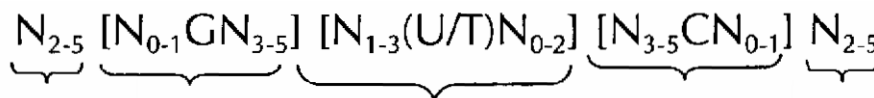
Además, la al menos una secuencia de tallo-bucle de histona (sin elementos frontera de tallo) de la molécula de ácido nucleico artificial inventiva como se define aquí puede comprender una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 nucleótidos and de manera aún más preferente una longitud de aproximadamente 16 a aproximadamente 17 y de manera mucho más preferente una longitud de aproximadamente 16 nucleótidos.

De manera preferente, la molécula de ácido nucleico artificial inventiva puede comprender o codificar (a.) al menos un elemento 5'UTR como se describe en lo anterior; al menos un marco de lectura abierto; y (c.) al menos una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas específicas (Ia) o (IIa):

fórmula (Ia) (secuencia de tallo-bucle sin elementos frontera de tallo):



fórmula (IIa) (secuencia de tallo-bucle con elementos frontera de tallo):

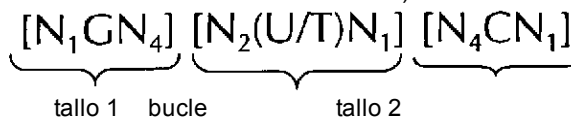


Elemento frontera de tallo 1      Tallo 1      bucle      Tallo 2      Elemento frontera de tallo 2

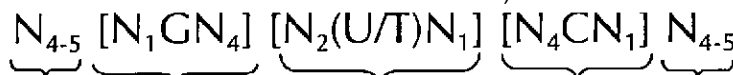
donde N, C, G, T y U son como se definen anteriormente.

Preferentemente, la molécula de ácido nucleico artificial inventiva puede comprender o codificar (a.) al menos un elemento 5'UTR como se describe en lo anterior; al menos un marco de lectura abierto; y (c.) al menos una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas específicas la secuencia de ácidos nucleicos inventiva puede comprender o codificar al menos una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas específicas (Ib) o (IIb):

fórmula (Ib) (secuencia de tallo-bucle sin elementos frontera de tallo):



fórmula (IIb) (secuencia de tallo-bucle con elementos frontera de tallo):



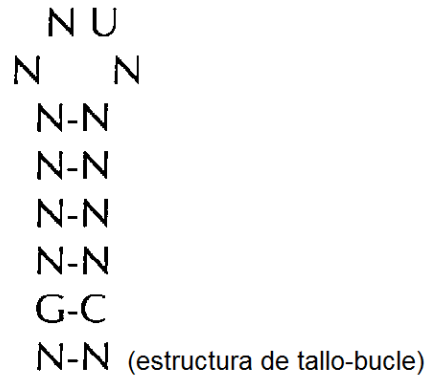
Elemento frontera de tallo 1      Tallo 1      Bucle      Tallo 2      Elemento frontera de tallo 2

donde N, C, G, T y U son como se definen anteriormente.

De manera preferente, la molécula artificial de ácido nucleico inventiva puede comprender o codificar (a.) al menos un elemento 5'UTR como se describe en lo anterior; al menos un marco de lectura abierto; y (c.) al menos una

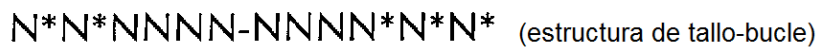
secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas específicas (Ic) a (Ih) o (IIc) a (IIh), mostradas alternativamente en su estructura de tallo-bucle y como una secuencia lineal que representa las secuencias de tallo-bucle de histona tal como se generan de acuerdo con el Ejemplo 1:

5 fórmula (Ic): (secuencia consenso tallo-bucle de histona de metazoarios y protozoarios sin elementos frontera de tallo):



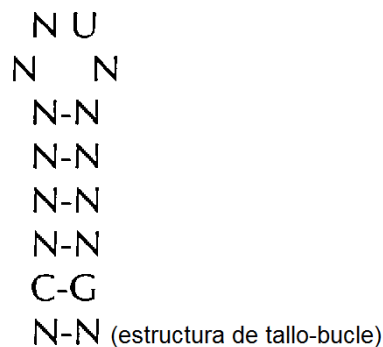
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1391)

fórmula (IIc): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoarios y protozoarios con elementos frontera de tallo):



(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1392)

fórmula (Id): (sin elementos frontera de tallo)

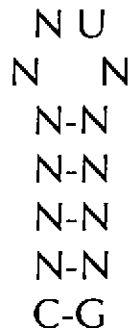


(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1393)

15

fórmula (IIId): (con elementos frontera de tallo)

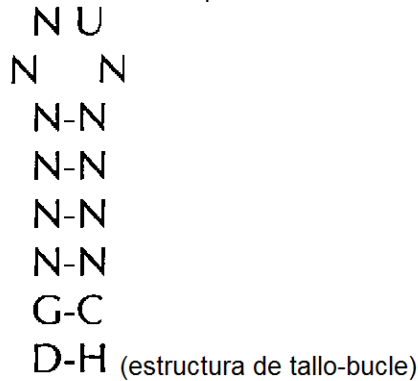




N\*N\*NNNN-NNNN\*N\*N\* (estructura de tallo-bucle)

N\*N\*NNNNNCNNNNNNUNNNNNNGNNNN\*N\*N\*  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1394)

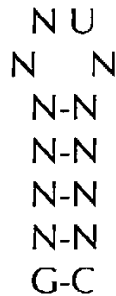
fórmula (Ie): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de protozario sin elementos frontera de tallo)



5

DGNNNNNNUNNNNNCH  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1395)

fórmula (Ile): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de protozario sin elementos frontera de tallo)



N\*N\*NNND-HNNN\*N\*N\* (estructura de tallo-bucle)

N\*N\*NNNDGNNNNNNUNNNNNCHNNN\*N\*N\*  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1396)

10

fórmula (If): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoario sin elementos frontera)

N U  
N N  
Y-V  
Y-N  
B-D  
N-N  
G-C  
N-N (estructura de tallo-bucle)

NGNBYNNUNVNDNCN  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1397)

fórmula (If): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoario con elementos frontera de tallo)

N U  
N N  
Y-V  
Y-N  
B-D  
N-N  
G-C  
N\*N\*NNNN-NNNN\*N\*N\* (estructura de tallo-bucle)

N\*N\*NNNNGNBYNNUNVNDNCNNNN\*N\*N\*

5

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1398)

fórmula (Ig): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de vertebrados sin elementos frontera de tallo)

N U  
D H  
Y-A  
Y-B  
Y-R  
H-D  
G-C  
N-N (estructura de tallo-bucle)

NGHYDNUHABRDCN

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1399)

10

fórmula (Ilg): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de vertebrados con elementos frontera de tallo)

N U  
D H  
Y-A  
Y-B  
Y-R  
H-D  
G-C

N\*N\*HNNN-NNNN\*N\*H\* (estructura de tallo-bucle)

N\*N\*HNNNGHYYYDNUHABRDCNNNN\*N\*H\*  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1400)

5 fórmula (Ih): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de humano (Homo sapiens) sin elementos frontera de tallo)

Y U  
D H  
U-A  
C-S  
Y-R  
H-R  
G-C  
D-C (estructura de tallo-bucle)

DGHYCUDYUHASRRCC  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1401)

10 fórmula (IIh): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de humano (Homo sapiens) con elementos frontera de tallo)

Y U  
D H  
U-A  
C-S  
Y-R  
H-R  
G-C

N\*H\*AAHD-CVHB\*N\*H\* (estructura de tallo-bucle)

N\*H\*AAHDGHYCUDYUHASRRCCVHB\*N\*H\*  
(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 1402)

15 donde en cada una de las fórmulas anteriores (Ic) a (Ih) o (IIc) a (IIh) N, C, G, A, T y U son como se definen anteriormente; cada U se puede reemplazar por T; cada G o C (altamente) conservada en los elementos de tallo 1 y 2 se pueden reemplazar por su base de nucleótidos complementaria C o G, con la condición de que su nucleótido complementario en el tallo correspondiente se reemplace por su nucleótido complementario en paralelo; y/o G, A, T, U, C, R, Y, M, K, S, W, H, B, V, D, y N son bases de nucleótidos como se definen en la siguiente Tabla:

Abreviaturas	Bases de Nucleótidos	observaciones
G	G	Guanina
A	A	Adenina
T	T	Timina
U	U	Uracilo
C	C	Citosina
R	G o A	Purina
Y	T/U o C	Pirimidina
M	A o C	Amino
K	G o T/U	Ceto
S	G o C	(ligaciones 3H) potentes
W	A o T/U	(ligaciones 2H) débiles
H	A o C o T/U	No G
B	G o T/U o C	No A
V	G o C o A	No T/U
D	G o A o T/U	No C
N	G o C o T/U o A	Cualquier base
*	Presente o no	La base puede estar o no presente

5 En este contexto se prefiere particularmente que la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh) de la presente invención se seleccione de una secuencia de tallo-bucle de histona de origen natural, y más particularmente de secuencias de tallo-bucle de histona de protozoarios o metazoarios y aún de manera particularmente preferida de vertebrado y de manera mucho más preferida de secuencias de tallo-bucle de histona de mamífero, especialmente de secuencias de tallo-bucle de histona humanas.

15 De manera preferente además, la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas específicas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh) de la presente invención es una secuencia de tallo-bucle de histona que comprende en cada posición de nucleótidos el nucleótido que se presenta más frecuentemente, o cualquiera que sea el más frecuente o el segundo nucleótido que se presenta mucho más frecuentemente de las secuencias de tallo-bucle de histona de origen natural en los metazoarios y protozoarios (Figura 1), protozoarios (Figura 2), metazoarios (Figura 3), vertebrados (Figura 4) y humanos (Figura 5) como se muestra en la figura 1-5. En este contexto se prefiere particularmente que al menos 80%, de manera preferente al menos 85%, o de manera mucho más preferente al menos 90% de todos los nucleótidos correspondan al nucleótido que se presenta más frecuentemente de las secuencias de tallo-bucle de histona de origen natural.

De manera preferente además, la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas específicas (I) o (Ia) a (Ih) de la presente invención se puede seleccionar de las siguientes secuencias de tallo-bucle de histona o secuencias de ARN correspondientes (sin elementos frontera de tallo) que representa la secuencias de tallo-bucle de histona tal como se generande acuerdo con el Ejemplo 1:

25 VGYYYYHHTHRVRCB (SEQ ID NO: 1403 de acuerdo con la fórmula (Ic))  
 SGYYTYYTMARRRCS (SEQ ID NO: 1404 de acuerdo con la fórmula (Ic))  
 SGYYCTTTMAGRRCs (SEQ ID NO: 1405 de acuerdo con la fórmula (Ic))

30 DGNNBNNTHVNNCH (SEQ ID NO: 1406 de acuerdo con la fórmula (Ie))  
 RGNNYHBTHRDNNCY (SEQ ID NO: 1407 de acuerdo con la fórmula (Ie))  
 RGNDBYHYTHRDHNCY (SEQ ID NO: 1408 de acuerdo con la fórmula (Ie))

VGYYTYHTHRVRCB (SEQ ID NO: 1409 de acuerdo con la fórmula (If))  
 SGYYCTTYTMAGRRCs (SEQ ID NO: 1410 de acuerdo con la fórmula (If))  
 SGYYCTTTMAGRRCs (SEQ ID NO: 1411 de acuerdo con la fórmula (If))

GGYYCTTYTHAGRRC (SEQ ID NO: 1412 de acuerdo con la fórmula (Ig))

GGCYCTTYTMAGRGCC (SEQ ID NO: 1413 de acuerdo con la fórmula (Ig))  
 GGCTCTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 1414 de acuerdo con la fórmula (Ig))

- DGHYCTDYTHASRRCC (SEQ ID NO: 1415 de acuerdo con la fórmula (Ih))  
 GGCYCTTTTHAGRGCC (SEQ ID NO: 1416 de acuerdo con la fórmula (Ih))  
 5 GGCYCTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 1417 de acuerdo con la fórmula (Ih))

Además, en este contexto, siguiendo a las secuencias de tallo-bude de histona (con elementos frontera de tallo) como se generan de acuerdo con el Ejemplo 1 de acuerdo con una de las fórmulas específicas (II) o (IIa) a (IIh) y las correspondientes secuencias de ARN se prefieren particularmente:

- 10 H\*H\*HHWGYYYYHHTHRVRCBVHH\*N\*N\*  
 (SEQ ID NO: 1418 de acuerdo con la fórmula (IIc))

M\*H\*MHMSGYYTTYTMARRRCSMCH\*H\*H\*  
 (SEQ ID NO: 1419 de acuerdo con la fórmula (IIc))

M\*M\*MMMSGYYCTTTMAGRRC SACH\*M\*H\*  
 (SEQ ID NO: 1420 de acuerdo con la fórmula (IIc))

- 15 N\*N\*NNNDGNNNBNNTHVNNNCHNHN\*N\*N\*  
 (SEQ ID NO: 1421 de acuerdo con la fórmula (IIe))

N\*N\*HHNRGNNNYHBTHRDNNCYDHH\*N\*N\*  
 (SEQ ID NO: 1422 de acuerdo con la fórmula (IIe))

- 20 N\*H\*HHVRGNDBYHYTHRDHNCYRHH\*H\*H\*  
 (SEQ ID NO: 1423 de acuerdo con la fórmula (IIe))

H\*H\*MHMVGYYTYHTRVRCBVMH\*H\*N\*  
 (SEQ ID NO: 1424 de acuerdo con la fórmula (IIf))

M\*M\*MMMSGYYCTTYTMAGRRC S MCH\*H\*H\*  
 (SEQ ID NO: 1425 de acuerdo con la fórmula (IIf))

- 25 M\*M\*MMMSGYYCTTTMAGRRC SACH\*M\*H\*  
 (SEQ ID NO: 1426 de acuerdo con la fórmula (IIf))

H\*H\*MAMGGYYCTTYTHAGRRC CVHN\*N\*M\*  
 (SEQ ID NO: 1427 de acuerdo con la fórmula (IIg))

- 30 H\*H\*AAMGGCYCTTYTMAGRGC CVCH\*H\*M\*  
 (SEQ ID NO: 1428 de acuerdo con la fórmula (IIg))

M\*M\*AAMGGCTCTTTMAGRGC CMCY\*M\*M\*  
 (SEQ ID NO: 1429 de acuerdo con la fórmula (IIg))

N\*H\*AAHDGHYCTDYTHASRRCCVHB\*N\*H\*  
 (SEQ ID NO: 1430 de acuerdo con la fórmula (IIh))

- 35 H\*H\*AAMGGCYCTTTTHAGRGC VMY\*N\*M\*  
 (SEQ ID NO: 1431 de acuerdo con la fórmula (IIh))

H\*M\*AAAGGCYCTTTMAGRGC RMY\*H\*M\*  
 (SEQ ID NO: 1432 de acuerdo con la fórmula (IIh))

- 40 Una secuencia de tallo-bude de histona preferida particular es la secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1433 (CAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA) o la secuencia de ARN correspondiente.

Así, en una realización particularmente preferida, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende (a.) al menos un elemento 5'UTR como se describe en lo anterior; (b.) al menos un marco de lectura abierto; y (c.) al menos un tallo-bucle de histona que comprende o consiste de una secuencia que tiene una

- identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente, donde preferentemente las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente están conservadas, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de la SEQ ID NO. 1433.
- 10 De acuerdo con otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico artificial inventiva comprende o codifica al menos una secuencia de tallo-bucle de histona que muestra al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, o de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% de identidad de secuencia con no el 100% nucleótidos conservados en las secuencias de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh) o con una secuencia de tallo-bucle de histona de origen natural.

Adicionalmente, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender más de un tallo-bucle de histona como se describe aquí. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender uno, dos, tres, cuatro o más tallos-bucles de histona, donde los tallos-bucles de histona individuales pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender dos tallos-bucles de histona, donde cada secuencia de tallo-bucle de histona se puede seleccionar del grupo que consiste en las SEQ ID NOs. 1391-1433.

En una realización particularmente preferente, la presente invención proporciona una molécula artificial de ácido nucleico que comprende:

- a. al menos un elemento de región 5' no traducida (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que comprende la 5'UTR de un gen TOP, un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que corresponden a al menos el 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP, o una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene una identidad de al menos el 80% con la 5'UTR de origen natural;
- b. al menos un marco de lectura abierto (ORF); y
- c. al menos un tallo-bucle de histona, donde preferentemente la secuencia del tallo-bucle de histona se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de acuerdo con la fórmulas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh), tal como una secuencia seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID NOs: 1391-1433, de manera preferente del grupo consistente en las SEQ ID NOs. 1403-1433, donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'UTR y donde el al menos un elemento 5'UTR aumenta o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto a partir de la molécula de ácido nucleico artificial.

Así, por ejemplo, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un elemento 5'UTR que se deriva de la 5'UTR de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de un homólogo de la misma, de una variante de la misma, o de una secuencia de ARN correspondiente, tal como un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición del nucleótido 5 hasta la posición del nucleótido inmediatamente 5' al codón de inicio (situado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de ARN correspondiente, o al menos un elemento 5'UTR que comprende un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos que se extiende desde la posición de nucleótidos 5 hasta la posición de nucleótidos inmediatamente 5' al codón de inicio (situado en el extremo 3' de la secuencia), por ejemplo la posición de nucleótidos inmediatamente 5' a la secuencia ATG, de una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de las SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de ARN correspondiente, que preferentemente carece del motivo

- 5'TOP, donde, de manera preferente, el fragmento es como se describe anteriormente, es decir un tramo continuo de nucleótidos que tiene al menos un 20%, etc. de la 5'UTR de longitud completa del fragmento del que se deriva, (b.) al menos un marco de lectura abierto, y (c.) al menos una secuencia de tallo-bude de histona seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID NOs: 1391-1433, de manera preferente del grupo consistente en las SEQ ID NOs: 1403-1433, preferentemente donde al menos un tallo-bucle de histona comprende o consiste en una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente, donde preferentemente las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente se conservan, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de la SEQ ID NO. 1433.
- Además, por ejemplo, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica o de una variante de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica, por ejemplo que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 170, 232, 244, 259, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, o 1360; una secuencia de ARN correspondiente, un homólogo de la misma, o una variante de la misma como se describe aquí, y al menos una secuencia de tallo-bucle de histona seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID NOs: 1391-1433, de manera preferente del grupo consistente en las SEQ ID NOs: 1403-1433, preferentemente donde el al menos un tallo-bucle de histona comprende o consiste en una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente un 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente, donde preferentemente las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente un 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente se conservan, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de la SEQ ID NO. 1433.

En una realización adicional, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica grande o de una variante de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica grande, por ejemplo que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1461 y 1462, una secuencia de ARN correspondiente, un homólogo de la misma, o una variante de la misma como se describe aquí, y al menos una secuencia de tallo-bucle de histona seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 1391-1433, de manera preferente del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 1403-1433, donde preferentemente al menos un tallo-bucle de histona comprende o consiste en una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente un 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente, donde preferentemente las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente un 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente se conservan, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de la SEQ ID NO. 1433.

Como ejemplo preferente, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 90%, de manera preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1368 o SEQ ID NOs: 1452-1460 y una secuencia de tallo-bucle de histona seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 1403-1433, por ejemplo de acuerdo con la SEQ ID NO: 1433, o donde el tallo-bucle de histona comprende o consiste en una secuencia que tiene una identidad de secuencia de aproximadamente un 90%, de

manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente, donde las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente un 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente se conservan, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de la SEQ ID NO. 1433.

En algunas realizaciones, la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con el componente (c.) no se deriva de un gen de histona de ratón, por ejemplo de un gen de histona de ratón H2A614. En una realización, la molécula artificial de ácido nucleico de la invención ni contiene una secuencia de tallo-bucle de histona de ratón tampoco contiene un gen de histona de ratón H2A614. Adicionalmente, en una realización, la molécula artificial de ácido nucleico inventiva no contiene una señal de procesamiento de tallo-bucle, de manera más específica, una señal de procesamiento de histona de ratón y, de manera mucho más específica, no contiene una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona de ratón H2kA614. También, en una realización, la molécula de ácido nucleico inventiva puede contener al menos un gen de histona de mamífero. Sin embargo, en una realización, el al menos un gen de histona de mamífero no tiene la SEQ. ID No. 7 de WO 01/12824.

De manera preferente, la molécula de ácido nucleico artificial inventiva no comprende un elemento aguas abajo de histona (HDE).

El término "elemento aguas abajo de histona (HDE)" se refiere a un tramo polinucleótido rico en purina de aproximadamente 15 a 20 nucleótidos 3' de los tallos-bucles de origen natural, que representa el sitio de unión del U7 snARN implicado en el procesamiento del pre-ARNm de histona en el ARNm de histona maduro. Por ejemplo en tales urquinas el HDE es CAAGAAAGA (Dominski, Z. y W. F. Marzluff (2007), Gene 396(2): 373-90).

De manera preferente, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende además una secuencia poli(A) o una señal poli(A).

Por tanto, se prefiere particularmente que la molécula de ácido nucleico artificial inventiva comprenda o codifique (a.) al menos un elemento 5'UTR como se describe anteriormente, (b.) al menos un marco de lectura abierto, que codifica preferentemente un péptido o proteína; (c.) al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí, y (d.) una secuencia poli(A) o una señal de poliadenilación.

Una señal de poliadenilación se define aquí como una señal que lleva la poliadenilación a un ARNm (transcrito) por factores de proteína específicos (por ejemplo factor de especificidad de escisión y poliadenilación (CPSF), factor de estimulación de escisión (CstF), factores I y II de escisión (CF I y CF II), poli(A) polimerasa (PAP)).

De manera preferente, la señal de poliadenilación comprende la secuencia consenso NN(U/T)ANA, con N = A o U, de manera preferente AA(U/T)AAA o A(U/T)(U/T)AAA. Tal secuencia consenso puede ser reconocida por la mayoría de sistemas de células animales o bacterianas, por ejemplo por los factores de poliadenilación, tales como factor de especificidad de escisión/poliadenilación (CPSF) que cooperan con CstF, PAP, PAB2, CFI y/o CFII. La señal de poliadenilación se sitúa de manera preferente dentro de la molécula de ácido nucleico artificial de forma que la maquinaria descrita anteriormente es capaz de llevar a cabo la poliadenilación de la molécula de ácido nucleico artificial. Por ejemplo, la señal de poliadenilación se puede situar menor que aproximadamente 50 nucleótidos, de manera más preferente menos de aproximadamente 30 nucleótidos, de manera mucho más preferente menos de aproximadamente 25 nucleótidos, por ejemplo 21 nucleótidos, aguas arriba del extremo 3' de la molécula de ácido nucleico artificial.

Adicional o alternativamente a la señal de poliadenilación, en algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender además una secuencia poli(A). La longitud de la secuencia poli(A) puede variar. Por ejemplo, la secuencia poli(A) puede tener una longitud de aproximadamente 20 nucleótidos de adenina hasta aproximadamente 400 nucleótidos de adenina, tal como aproximadamente 20 nucleótidos de adenina hasta aproximadamente 300 nucleótidos de adenina, de manera preferente aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nucleótidos de adenina, de manera más preferente aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nucleótidos de adenina, tal como de aproximadamente 60, 70, 80, 90 o 100 nucleótidos de adenina. El término aproximadamente se refiere a una desviación de  $\pm 10\%$ .

Preferentemente, la secuencia poli(A) se sitúa 3' al ORF. Por ejemplo, la secuencia poli(A) se puede unir al extremo 3' del ORF directamente a través de un ligador, por ejemplo a través de un tramo de nucleótidos tal como 2, 4, 6, 8, 10, 20, etc., nucleótidos, tal como a través de un ligador de 1-50, de manera preferente 1-20 nucleótidos, por ejemplo que comprenden uno o más sitios de restricción, o la secuencia poli(A) se puede situar dentro o entre o aguas abajo de otras estructuras situadas 3' al ORF, tal como entre un elemento 3'UTR y una secuencia poli(C), o aguas abajo de un elemento 3'UTR y/o una secuencia poli(C), o la secuencia poli(A) se puede situar en el extremo 3' de la molécula de ácido nucleico artificial. El término "situado en el extremo 3'" también incluye realizaciones donde la secuencia poli(A) es seguida en la dirección 3' por algunos nucleótidos que permanecen, por ejemplo después de



una escisión de la enzima de restricción.

Se prefiere particularmente que la molécula de ácido nucleico artificial inventiva comprenda en la dirección 5' a 3' o codifique en la dirección 5' a 3' para:

- 5 a) al menos un elemento 5'UTR derivado de un gen TOP como se describe aquí;  
 b) al menos un marco de lectura abierto, preferentemente codificando un péptido o proteína;  
 c) al menos un tallo-bucle de histona, opcionalmente sin un elemento aguas abajo de histona 3' al tallo-bucle de histona, como se describe aquí; y  
 d) una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación.

10 En otra realización particularmente preferida, la molécula de ácido nucleico inventiva de acuerdo con la presente invención comprende en la dirección 5' a 3'-o codifica en la dirección 5'- a 3'- para:

- a) al menos un elemento 5'UTR derivado de un gen TOP como se describe aquí;  
 b) al menos un marco de lectura abierto, que codifica preferentemente un péptido o proteína;  
 c) una secuencia poli(A); y  
 d) al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí.

15 Así, la secuencia poli(A) y el tallo-bucle de histona de una molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención se puede colocar en cualquier orden deseado de 5' a 3'. Particularmente, la secuencia poli(A) se puede situar 5' así como 3' del tallo-bucle de histona.

Por consiguiente, en una realización, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende

- 20 a) al menos un elemento de la región 5'-no traducida (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consisten en un tramo continuo de nucleótidos que corresponden al menos al 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene al menos un 80% de identidad con la 5'UTR de origen natural;  
 b) al menos un marco de lectura abierto (ORF);  
 25 c) un tallo-bucle de histona; y  
 d) una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación, en donde la secuencia poli(A) se sitúa 5' o 3' del tallo-bucle de histona, donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'TOP y donde el al menos un elemento 5'UTR aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto a partir de la molécula de ácido nucleico artificial.

30 En una realización preferida adicional, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende además una secuencia poli(C). Una secuencia poli(C) en el contexto de la presente invención consiste preferentemente en aproximadamente 10 a aproximadamente 200 nucleótidos de citidina, de manera más preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nucleótidos de citidina, de manera más preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nucleótidos de citidina, de manera aún más preferente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 nucleótidos de citidina, tal como de aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, de manera preferente aproximadamente 30 nucleótidos de citidina. La secuencia poli(C) se sitúa preferentemente 3' al ORF de la molécula de ácido nucleico artificial. Por ejemplo, la secuencia poli(C) se puede conectar al extremo 3' de la ORF directamente o a través de un ligador de un tramo de nucleótidos, tal como 2, 4, 6, 8, 10, 20 etc., nucleótidos, tal como a través de un ligador de 1-50, de manera preferente de 1-20 nucleótidos, por ejemplo que comprenden uno o más sitios de restricción, o la secuencia poli(C) se puede situar dentro, entre o aguas abajo de cualquiera de las estructuras situadas 3' al ORF. Por ejemplo, la secuencia poli(C) puede ser una parte de un elemento 3'UTR o se puede situar entre una secuencia poli(A) y un tallo-bucle de histona, o la secuencia poli(C) se puede situar en el extremo 3' de la molécula de ácido nucleico artificial. El término "situado en el extremo 3'" también incluye realizaciones donde la secuencia poli(C) es seguida en la dirección 3' por algunos nucleótidos que permanecen, por ejemplo, después de una escisión de la enzima de restricción. En una realización particularmente preferida, la secuencia poli(C) se sitúa entre una secuencia poli(A) y un tallo-bucle de histona.

En una realización particularmente preferida, la secuencia poli(C) se sitúa 5' al tallo-bucle de histona.

50 Así, en una realización particularmente preferida, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente solicitud comprende la estructura 5'-[ORF]-[ligador opcional]-[elemento 3'UTR]-[ligador opcional]-[secuencia poli(A)]-[ligador opcional]-[secuencia poli(C)]-[ligador opcional]-[tallo-bucle de histona]-3', donde los ligadores opcionales pueden estar presentes o ausentes independientemente y pueden ser un tramo de 1-50 nucleótidos, por ejemplo que comprenden uno o más sitios de restricción.

En una realización adicional, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende además un elemento 3'UTR. Así, en algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un elemento 5'UTR como se describe anteriormente, al menos un marco de lectura abierto, al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí y al menos un elemento 3'UTR como se describe aquí. Adicionalmente, en algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un elemento 5'UTR como se describe anteriormente, al menos un marco de lectura abierto, al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí, al menos un elemento 3'UTR como se describe aquí y una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación como se describe aquí. En algunas realizaciones, el tallo-bucle de histona puede ser parte del elemento 3'UTR.

El término "elemento 3'UTR" se refiere a una secuencia de ácidos nucleicos que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 3'UTR o de una variante de una 3'UTR. Un elemento 3'UTR en el sentido de la presente invención puede representar la 3'UTR de un ARNm, por ejemplo, en caso de que la molécula artificial de ácido nucleico sea un ARNm, o puede estar presente una secuencia en un constructo de ácido nucleico, tal como un constructo vector, que cuando se transcribe representa la 3'UTR del producto de transcripción, tal como el ARNm. De esta manera, en el sentido de la presente invención, preferentemente un elemento 3'UTR puede ser la 3'UTR de un ARNm, de manera preferente de un ARNm artificial, o puede ser la plantilla de transcripción para una 3'UTR de un ARNm. Así, un elemento 3'UTR preferentemente es una secuencia de ácidos nucleicos que corresponde a la 3'UTR de un ARNm, de manera preferente a la 3'UTR de un ARNm artificial, tal como un ARNm obtenido por transcripción de un constructo vector genéticamente diseñado. De manera preferente, el elemento 3'UTR cumple con la función de una 3'UTR o codifica una secuencia que cumple con la función de una 3'UTR. El término "elemento 3'UTR" se refiere adicionalmente a un fragmento o parte de una 3'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos artificiales, tal como un ARNm artificial, o que codifica una parte o fragmento de una 3'UTR de una molécula artificial de ácido nucleico. Esto significa que el elemento 3'UTR en el sentido de la presente invención puede estar comprendido en la 3'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos artificial, tal como un ARNm artificial, o que codifica una 3'UTR de una molécula de ácido nucleico artificial.

En el contexto de la presente invención, el elemento 3'UTR se puede derivar de cualquier 3'UTR o un gen de o de una variante de la misma, tal como de una 3'UTR que se asocia naturalmente con el ORF de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención o cualquier otra de 3'UTR de un gen de origen natural o de una variante del mismo.

De manera preferente, el elemento 3'UTR se liga funcionalmente al ORF. Esto significa preferentemente que el elemento 3'UTR se asocia al ORF de forma que puede ejercer una función, tal como una función de estabilización en la expresión del ORF o una función de estabilización en la molécula de ácido nucleico artificial. De manera preferente, el ORF y el elemento 3'UTR se asocian en la dirección 5'→3'. Así, preferentemente, la molécula de ácido nucleico artificial comprende la estructura 5'-ORF-ligador (opcional)-elemento 3'UTR-3', donde el ligador puede estar presente o ausente. Por ejemplo, el ligador puede ser uno o más nucleótidos, tal como un tramo de 1-50 o 1-20 nucleótidos, por ejemplo, que comprende o que consiste en uno o más sitios de reconocimiento de enzima de restricción (sitios de restricción).

De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR y el al menos un elemento 3'UTR se ligan funcionalmente al ORF. Esto significa preferentemente que el elemento 5'UTR y el elemento 3'UTR se asocian con el ORF de forma que pueden ejercer una función, mentepreferente de forma aditiva, en especial de forma sinérgica, tal como una función de estabilización en la expresión del ORF, una función de incremento de producción de proteínas para la proteína codificada por el ORF o una función de estabilización de la molécula de ácido nucleico artificial. Preferentemente, el elemento 5'UTR, el ORF, y el elemento 3'UTR se asocian en la dirección 5'→3'. Así, preferentemente, la molécula de ácido nucleico artificial comprende la estructura 5'-elemento5'UTR-ligador(opcional)-ORF-ligador(opcional)-elemento 3'UTR -3', donde el ligador puede estar presente o ausente. Por ejemplo, el ligador puede ser uno o más nucleótidos, tal como un tramo de 1-50 o 1-20 nucleótidos, por ejemplo, que comprenden o que consisten en uno o más sitios de reconocimiento de enzimas de restricción (sitios de restricción).

En una realización particularmente preferida, el elemento 5'UTR y el elemento 3'UTR son heterólogos, por ejemplo preferentemente la 5'UTR y la 3'UTR se derivan de diferentes genes de la misma o diferente especie. De manera preferente, la 3'UTR no se deriva del gen TOP, la 5'UTR sí se deriva de él.

En una realización preferente, el elemento 3'UTR se elige de forma que ejerce al menos una función aditiva, de manera preferente sinérgica, con el elemento 5'UTR en la producción de proteínas del ORF de la molécula de ácido nucleico artificial. De manera preferente, la producción de proteínas se incrementa al menos de forma aditiva, preferentemente sinérgica, por el elemento 3'UTR y el elemento 5'UTR. Así, la cantidad de proteína de la proteína codificada por el ORF, tal como una proteína reporter, por ejemplo luciferasa, en un cierto punto de tiempo después del inicio de la expresión del ORF, por ejemplo después de la transfección de una célula o línea celular de ensayo, es preferentemente al menos la misma, de manera preferente más alta que la que se esperaría si los efectos de incremento de producción de proteínas del elemento 3'UTR y el elemento 5'UTR fueran puramente aditivos. El

efecto aditivo, preferentemente sinérgico, puede determinarse, por ejemplo, por el siguiente ensayo. Se generan cuatro moléculas de ácido nucleico artificial, por ejemplo ARNm, que comprenden un ORF que codifica por ejemplo un proteína reporter, tal como luciferasa, es decir (i) carecen de elementos UTR (E0), (ii) contienen un elemento 5'UTR derivado de una 5'UTR de un gen TOP o de una variante del mismo (E1), (iii) contienen un elemento 3'UTR de prueba (E2), y (iv) contienen tanto el elemento 5'UTR como el elemento 3'UTR de prueba (E1E2). La expresión del ORF contenido en las moléculas de ácidos nucleicos artificiales se inicia, por ejemplo, transfectando una línea celular de prueba, tal como una línea de células de mamífero, por ejemplo células HELA, o células primarias, por ejemplo células HDF. Las muestras se toman en puntos de tiempo específicos después del inicio de la expresión, por ejemplo después de 6 horas, 24 horas, 48 horas, y 72 horas y se mide la cantidad de proteína producida por la expresión del ORF contenida en las moléculas de ácidos nucleicos artificiales, por ejemplo con un ensayo ELISA o una prueba de luciferasa, dependiendo del tipo de protección codificada por el ORF. La cantidad predicha de proteína en un cierto punto de tiempo después del inicio de la expresión obtenida por el constructo E1E2 si los efectos del elemento 3'UTR y el elemento 5'UTR fueran puramente aditivos (PPA) se puede calcular como sigue:

$$PPA_x = (E1_x - E0_x) + (E2_x - E0_x) + E0_x$$

E0 es la cantidad de proteína obtenida por el constructo E0 (que carece de una UTR), E1 es la cantidad de la proteína obtenida del constructo E1, E2 es la cantidad de proteína obtenida para el constructo E2, y x es el punto de tiempo después del inicio de la expresión. El efecto en el incremento de la producción de proteínas es aditivo si  $E1E2_x = PPA_x$ , y sinérgico en el sentido de la presente invención si  $E1E2_x > PPA_x$ , donde  $E1E2_x$  es la cantidad de proteína obtenida del constructo E1E2 en el punto de tiempo x. De manera preferente, E1E2 es al menos 1,0, de manera más preferente al menos 1,1, de manera más preferente al menos 1,3, de manera más preferente al menos 1,5, de manera aún más preferente al menos 1,75 veces de PPA en un punto de tiempo dado post-inicio de la expresión, tal como 24 horas, 48 horas o 72 horas post-inicio de la expresión.

Así, en una realización preferida, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico artificial que comprende (a.) al menos un elemento de la región 5'-no traducida (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la 5'UTR de un gen TOP, un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento cosnsite en un tramo continuo de nucleótidos que corresponden al menos al 20% de la longitud completa de la 5'UTR 5'UTR de un gen TOP; o una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene una identidad de al menos el 80% con la secuencia 5'UTR natural; (b.) al menos un marco de lectura abierto (ORF); y (c.) al menos un tallo-bucle de histona y al menos un elemento 3'UTR, donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'-TOP y donde preferentemente el elemento 3'UTR y el elemento 5'UTR actúan al menos aditivamente, de manera preferente sinérgicamente, para incrementar la producción de proteínas del ORF, preferentemente donde  $E1E2 \geq PPA$ , de manera preferente E1E2 es al menos 1,0 veces PPA, de manera más preferente E1E2 es al menos 1,1 veces PPA, de manera más preferente E1E2 es al menos 1,3 veces PPA, de manera aún más preferente donde E1E2 es al menos 1,5 veces PPA en un punto de tiempo dado post-inicio de la expresión del ORF, por ejemplo 24 horas, de manera preferente 48 horas post-inicio de la expresión, siendo E1E2 y PPA como se describe anteriormente.

Adicionalmente, se prefiere que el elemento 3'UTR y el elemento 5'UTR tengan al menos un efecto aditivo, preferentemente sinérgico, en la producción de proteínas total de la molécula de ácido nucleico artificial en un cierto lapso de tiempo, tal como dentro de 24 horas, 48 horas, o 72 horas post-inicio de la expresión. El efecto aditivo o sinérgico se puede determinar como se describe anteriormente, con la diferencia que el área bajo la curva (AUC) para la cantidad de proteína en el tiempo predicha para E1E2 si los efectos fueran puramente aditivos se compara a la AUC real medida para E1E2.

En una realización preferida, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 3'UTR de un ARNm estable o de una variante de la 3'UTR de un ARNm estable. Así, en una realización preferida, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia que se deriva de un gen que proporciona un ARNm estable o de una variante de una 3'UTR de un gen que proporciona un ARNm estable. El término "ARNm estable" preferentemente se refiere a un ARNm que tiene una vida media más prolongada en las células de mamífero que la vida media promedio de las moléculas de ARNm en las células de mamífero. De manera preferente, un ARNm estable en el sentido de la presente solicitud se refiere a un ARNm que tiene una vida media de más de 5 horas, de manera preferente más de 8 horas, en una célula de mamífero, tal como en una línea celular de mamífero, por ejemplo en células HELA, o en células primarias, por ejemplo en células HDF, preferentemente determinado empleando un inhibidor de transcripción tal como actinomicina D.

Por ejemplo, la vida media de un ARNm en células de mamífero, tales como células HELA o HDF, se puede determinar cultivando las células en presencia de un inhibidor de transcripción, por ejemplo actinomicina D, 5,6-dicloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol (DRB), o α-amanitina, recolectando las células en diferentes puntos de tiempo después de la inhibición de la transcripción, y determinando la cantidad de ARNm presente en las muestras de células por métodos bien conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por RT-PCR cuantitativa. La vida media de un ARNm particular se puede calcular en base a la cantidad del ARNm particular medido en los diferentes puntos de tiempo pos-inhibición de la transcripción. Alternativamente, se pueden emplear métodos de pulso-caza

por ejemplo, utilizando nucleótidos radiactivamente etiquetados, o constructos que comprenden promotores inducibles para determinar la vida media de un ARNm en células de mamífero.

Se prefiere particularmente que la estabilidad mejorada de un ARNm estable en el sentido de la presente invención se lleve a cabo por su 3'UTR. Así, preferentemente, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 3'UTR de un ARNm estable que tiene una vida media de más de 5 horas, de manera preferente más de 8 horas, en una célula de mamífero, tal como una línea celular de mamífero, por ejemplo en células HELA, o en células primarias de mamífero, tales como células HDF, determinada preferentemente utilizando un inhibidor de transcripción tal como actinomicina D, donde la estabilidad mejorada de la ARNm estable se lleva a cabo por su 3'UTR. La capacidad de una 3'UTR para mejorar la estabilidad se puede someter a prueba como se describe aquí, por ejemplo utilizando un marco de lectura abierto reporter tal como un marco de lectura abierto que codifica la luciferasa. Alternativamente, se puede generar un constructo artificial que codifica el ARNm estable de prueba donde la 3'UTR de la ARNm estable se reemplaza con una 3'UTR de referencia, tal como una 3'UTR de un ARNm de vida corta, por ejemplo una Myc 3'UTR. La estabilidad de un ARNm estable de tipo natural y del ARNm modificado con 3'UTR se puede determinar como se describe anteriormente. En caso de que el ARNm modificado con 3'UTR tenga una vida media más corta que el ARNm estable de tipo natural, se puede concluir que el efecto de aumento de la estabilidad se ejerce por la 3'UTR del ARNm estable.

En una realización particularmente preferida, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 3'UTR de un gen de seleccionado del grupo consistente en un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, y un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), o de una variante de una 3'UTR de un gen de seleccionado del grupo consistente en un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, y un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1(I). En una realización particularmente preferida, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 3'UTR de un gen de albúmina, de manera preferente un gen de albúmina de vertebrado, de manera más preferente un gen de albúmina de mamífero, de manera mucho más preferente un gen de albúmina humana. En otra realización particularmente preferida, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una 3'UTR de un gen de  $\alpha$ -globina, de manera preferente un gen de  $\alpha$ -globina de vertebrado, de manera más preferente de un gen de  $\alpha$ -globina de mamífero, de manera mucho más preferente un gen de  $\alpha$ -globina humano. Por ejemplo, el elemento 3'UTR puede comprender o consistir en la porción de unión de  $\alpha$ -complejo central de la 3'UTR de un gen de  $\alpha$ -globina, tal como de un gen de  $\alpha$ -globina humano.

Preferentemente, el al menos un elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 3'UTR de un gen de albúmina de vertebrado, un gen de  $\alpha$ -globina de vertebrado, un gen de  $\beta$ -globina de vertebrado, un gen de tirosina-hidroxilasa de vertebrado, un gen de lipoxigenasa de vertebrado, y un gen de colágeno-alfa de vertebrado, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I) de vertebrado, o de una variante del mismo, preferentemente de la 3'UTR de un gen de albúmina de mamífero, un gen de  $\alpha$ -globina de mamífero, un gen de  $\beta$ -globina de mamífero, un gen de tirosina hidroxilasa de mamífero, un gen de lipoxigenasa de mamífero, y un gen de colágeno-alfa de mamífero, tal como un gen de colágeno-alfa 1(I) de mamífero, o de una variante del mismo, de manera más preferente de la 3'UTR de un gen de albúmina humana, de un gen de  $\alpha$ -globina humana, de un gen de  $\beta$ -globina humana, un gen de tirosina hidroxilasa humana, un gen de lipoxigenasa humana, un gen de colágeno-alfa humano, tal como un gen de colágeno-alfa 1(I) humano, o de una variante del mismo, de manera aún más preferente de la 3'UTR del gen de albúmina humana de acuerdo con el número de Acceso GenBank NM\_000477.5 o de una variante del mismo. En una realización preferida, el elemento 3'UTR no se deriva de la 3'UTR de un gen de albúmina de *Xenopus*. De manera preferente, el elemento 3'UTR no comprende un elemento B limitante de poli(A) (PLEB) de una 3'UTR de un gen de albúmina de *Xenopus*. De manera preferente, el elemento 3'UTR no consiste de un PLEB de una 3'UTR de un gen de albúmina de *Xenopus*.

En una realización, el elemento 3'UTR y el al menos un marco de lectura abierto son heterólogos, por ejemplo preferentemente el elemento 3'UTR y el ORF se derivan de diferentes genes de la misma o diferente especie. De manera preferente, el ORF no codifica una proteína  $\alpha$ -globina si el elemento 3'UTR se deriva de un gen de  $\alpha$ -globina. De manera preferente, el ORF no codifica una proteína  $\beta$ -globina si el elemento 3'UTR se deriva de un gen de  $\beta$ -globina. De manera preferente, el ORF no codifica una proteína de albúmina si el elemento 3'UTR se deriva de un gen de albúmina. De manera preferente, el ORF no codifica una proteína tirosina-hidroxilasa si el elemento 3'UTR se deriva de un gen de tirosina-hidroxilasa. De manera preferente, el ORF no codifica una proteína de lipoxigenasa si el elemento 3'UTR se deriva de un gen de lipoxigenasa. De manera preferente, el ORF no codifica una proteína de colágeno-alfa si el elemento 3'UTR se deriva de un gen de colágeno-alfa.

En una realización, la molécula de ácido nucleico artificial puede consistir en al menos dos partes de secuencia que se pueden derivar de dos genes diferentes, el elemento 5'UTR que se deriva de un gen TOP y el marco de lectura abierto y la 3'UTR que se pueden derivar del gen de que codifica el producto de proteína deseado. De manera más preferente, la molécula artificial de ácido nucleico consiste en tres partes de secuencia que proceden de tres genes diferentes: el elemento 5'UTR que se deriva de un gen TOP, el marco de lectura abierto que se deriva del gen que

codifica el producto de gen de deseado y el elemento 3'UTR que se puede derivar de un gen que se relaciona con un ARNm con una vida media aumentada, por ejemplo un elemento 3'UTR como se define y se describe a continuación.

5 En algunas realizaciones, el elemento 3'UTR consiste en un tallo-bucle de histona. En algunas realizaciones, el elemento 3'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial puede comprender un tallo-bucle de histona además de la secuencia de ácidos nucleicos derivada de la 3'UTR de un gen, tal como de un gen que proporciona un ARNm estable, tal como un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, o un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I) como se describe en lo anterior. Tal molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, puede comprender en la dirección 5' a 3' un elemento 5'UTR, un ORF, un elemento 3'UTR, que comprende preferentemente una señal de poliadenilación, un tallo-bucle de histona y una secuencia poli(A) opcional. También puede comprender en la dirección 5' a 3' un elemento 5'UTR como se describe en lo anterior, un ORF, un elemento 3'UTR, por ejemplo que comprende una señal de poliadenilación, una secuencia poli(A) y un tallo-bucle de histona.

15 El término "una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 3'UTR de un gen de [...]" se refiere preferentemente a una secuencia de ácidos nucleicos que se basa en la secuencia 3'UTR de un gen de [...] o en una parte del mismo, tal como en la 3'UTR de un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, o un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), de manera preferente de un gen de albúmina o un gen de  $\alpha$ -globina en una parte del mismo. Este término incluye secuencias que corresponden a la secuencia 3'UTR completa, es decir la secuencia 3'UTR de longitud completa de un gen, y las secuencias que corresponden a un fragmento de la secuencia 3'UTR de un gen, tal como un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, o un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), de manera preferente de un gen de albúmina o  $\alpha$ -globina. Un fragmento en este contexto manera preferente es un tramo continuo de nucleótidos que corresponden a un tramo continuo de nucleótidos en la 3'UTR de longitud completa, que representa al menos el 20%, de manera preferente al menos 30%, de manera más preferente al menos 40%, de manera más preferente al menos 50%, de manera aún más preferente al menos 60%, de manera aún más preferente al menos 70%, de manera aún más preferente al menos 80%, y de manera mucho más preferente al menos el 90% de la 3'UTR de longitud completa. Tal fragmento, en el sentido de la presente invención, es preferentemente un fragmento funcional como se describe aquí. El término "3'UTR de un gen de [...]" se refiere preferentemente a la 3'UTR de un gen de origen natural, tal como de un gen de albúmina de origen natural, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, o un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), de manera preferente de una albúmina de origen natural o un gen de  $\alpha$ -globina.

35 Los términos "variante de la 3'UTR de un gen de [...]" y "variante del mismo" en el contexto de una 3'UTR se refiere a una variante de la 3'UTR de un gen de origen natural, tal como un gen de albúmina de origen natural, un gen de  $\alpha$ -globina de origen natural, un gen de  $\beta$ -globina de origen natural, un gen de tirosina-hidroxilasa de origen natural, un gen de lipoxigenasa de origen natural, o un gen de colágeno-alfa de origen natural, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), preferentemente a una variante de la 3'UTR de un gen de albúmina de vertebrado, un gen de  $\alpha$ -globina de vertebrado, un gen de  $\beta$ -globina de vertebrado, un gen de tirosina-hidroxilasa de vertebrado, un gen de lipoxigenasa de vertebrado, y un gen de colágeno-alfa de vertebrado, tal como un gen de colágeno-alfa 1(I) de vertebrado, de manera preferente una variante de la 3'UTR de un gen de albúmina de mamífero, un gen de  $\alpha$ -globina de mamífero, un gen de  $\beta$ -globina de mamífero, un gen de tirosina-hidroxilasa de mamífero, un gen de lipoxigenasa de mamífero, y un gen de colágeno-alfa de mamífero, tal como un gen de colágeno-alfa 1(I) de mamífero, o a una variante de la 3'UTR de un gen de albúmina humana, un gen de  $\alpha$ -globina humana, un gen de  $\beta$ -globina humana, un gen de tirosina-hidroxilasa humana, un gen de lipoxigenasa humana, y un gen de colágeno-alfa humano, tal como un gen de colágeno-alfa 1(I) humano. Tal variante puede ser una 3'UTR modificada en un gen. Por ejemplo, una variante 3'UTR puede mostrar una o más deleciones, inserciones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos comparada con la 3'UTR de origen natural de la cual se deriva la variante. De manera preferente, una variante de una 3'UTR es al menos 40%, de manera preferente al menos 50%, de manera más preferente al menos 60%, de manera más preferente al menos 70%, de manera aún más preferente al menos 80%, de manera aún más preferente al menos 90%, de manera mucho más preferente al menos 95% idéntica a la 3'UTR de origen natural de la variante de que se deriva. De manera preferente, la variante es una variante funcional como se describe aquí.

55 El término "una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de una variante de la 3'UTR de un gen de [...]" se refiere preferentemente a una secuencia de ácidos nucleicos que se basa en una variante de la secuencia 3'UTR de un gen, tal como una variante de la 3'UTR de un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen de  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa, o un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), o en una parte del mismo como se describe anteriormente. Este término incluye secuencias que corresponden a la secuencia completa de la variante de la 3'UTR de un gen, es decir la secuencia 3'UTR variante de longitud completa de un gen, y secuencias que corresponden a un fragmento de la secuencia 3'UTR variante de un gen. Un fragmento en este contexto preferentemente es un tramo continuo de nucleótidos que corresponden a un tramo continuo de nucleótidos en la 3'UTR variante de longitud completa, que representa al menos 20%, de manera preferente al menos 30%, de manera más preferente al menos 40%, de manera más preferente al menos 50%, de manera aún

más preferente al menos 60%, de manera aún más preferente al menos 70%, de manera aún más preferente al menos 80%, y de manera mucho más preferente al menos 90% e la 3'UTR variante de longitud completa. Tal fragmento de una variante, en el sentido de la presente invención, es preferentemente un fragmento funcional de una variante como se describe aquí.

- 5 Los términos “variante funcional”, “fragmento funcional” y “fragmento funcional de una variante” (también llamado “fragmento variante funcional”) en el contexto de la presente invención significan que el fragmento de la 5'UTR o la 3'UTR, la variante de la 5'UTR o la 3'UTR, o el fragmento de una variante de la 5'UTR o la 3'UTR de un gen de cumple al menos una, de manera preferente más de una, función de la 5'UTR o 3'UTR de origen natural del gen del cual la variante, fragmento, o el fragmento de una variante se deriva. Tal función puede ser, por ejemplo, estabilizar el ARNm y/o estabilizar y/o prolongar la producción de proteínas de un ARNm y/o incrementar la producción de proteínas de un ARNm, de manera preferente en una célula de mamífero, tal como en una célula humana. Se prefiere particularmente que la variante, el fragmento, y el fragmento de variante en el contexto de la presente invención cumplan la función de estabilizar un ARNm, de manera preferente en una célula de mamífero, tal como una célula humana, comparado con una ARNm que comprende una 5'UTR de referencia o que carece de una 5'UTR y/o una 3'UTR, y/o la función de estabilizar y/o prolongar la producción de proteínas de un ARNm de manera preferente en una célula de mamífero, tal como una célula humana, comparado con un ARNm que comprende una 5'UTR de referencia o que carece de una 5'UTR y/o una 3'UTR. Una 5'UTR de referencia puede ser, por ejemplo, una 5'UTR de origen natural en combinación con el ORF. Adicionalmente, una variante funcional, un fragmento funcional, o un fragmento variante funcional de una 5'UTR o de una 3'UTR de un gen preferentemente no tiene un efecto sustancial de disminución en la eficiencia de la traducción del ARNm que comprende tal variante de una 5'UTR y/o tal variante de una 3'UTR comparada con la 5'UTR y/o 3'UTR de tipo natural de la cual la variante se deriva. Una función particularmente preferida de un “fragmento funcional”, una “variante funcional” o un “fragmento funcional de una variante” de la 3'UTR de un gen, tal como un gen de albúmina, gen de  $\alpha$ -globina, gen de  $\beta$ -globina, gen de tirosina-hidroxilasa, gen de lipoxigenasa, o gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), en el contexto de la presente invención es la estabilización y/o prolongación de la producción de proteínas por la expresión de un ARNm que lleva el fragmento funcional, variante funcional o fragmento funcional de una variante como se describe anteriormente. Una función particularmente preferida de un “fragmento funcional”, una “variante funcional” o un “fragmento funcional de una variante” de la 5'UTR en el contexto de la presente invención es la función de incremento de producción de proteínas.

- De manera preferente, la eficiencia de la una o más funciones ejercidas por la variante funcional, el fragmento funcional, o el fragmento variante funcional, tal como ARNm, y/o la eficiencia de estabilización de producción de proteínas y/o la eficiencia de incremento de producción de proteínas, es al menos 40%, de manera más preferente al menos 50%, de manera más preferente al menos 60%, de manera aún más preferente al menos 70%, de manera aún más preferente al menos 80%, de manera mucho más preferente al menos 90% de ARNm y/o la eficiencia de estabilización de producción de proteínas y/o la eficiencia de incremento de producción de proteínas mostrada por la 5'UTR y/o 3'UTR de origen natural de la cual la variante, fragmento o el fragmento de variante se deriva.

- 40 En el contexto de la presente invención, un fragmento o parte o parte de la 3'UTR de un gen, tal como un gen de albúmina, gen de  $\alpha$ -globina, gen de  $\beta$ -globina, gen de tirosina-hidroxilasa, gen de lipoxigenasa, o gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), de una variante del mismo, preferentemente tiene una longitud de al menos aproximadamente 40 nucleótidos, de manera preferente de al menos aproximadamente 50 nucleótidos, de manera preferente de al menos aproximadamente 75 nucleótidos, de manera más preferente de al menos aproximadamente 100 nucleótidos, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 125 nucleótidos, de manera mucho más preferente de al menos aproximadamente 150 nucleótidos. De manera preferente, tal fragmento de la 3'UTR de un gen de o de una variante de la 3'UTR de un gen de es una variante funcional como se describe anteriormente.

- 50 En el contexto de la presente invención, un fragmento o parte de la 5'UTR de un gen TOP o de una variante del mismo preferentemente tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos, de manera preferente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos, de manera más preferente de al menos aproximadamente 50 nucleótidos. De manera preferente, tal fragmento de la 5'UTR de un gen TOP o de una variante de la 5'UTR de un gen TOP es un fragmento funcional como se describe anteriormente.

- 55 En algunas realizaciones, el elemento 3'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende o consiste en un “fragmento funcional”, una “variante funcional” o un “fragmento funcional de una variante” de la 3'UTR de un gen, tal como de un gen de albúmina, gen de  $\alpha$ -globina, gen de  $\beta$ -globina, gen de tirosina-hidroxilasa, gen de lipoxigenasa, o un gen de colágeno-alfa, tal como un gen de colágeno-alfa 1 (I), o de una variante del mismo.

En algunas realizaciones, el al menos un elemento 5'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención comprende o consiste en una "fragmento funcional", una "variante funcional" o un "fragmento funcional de una variante" de la 5'UTR de un gen TOP.

5 Preferentemente, el elemento 3'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención incrementa la estabilidad de la molécula artificial de ácido nucleico, por ejemplo incrementa la estabilidad de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo (ARNm de referencia) que carece de un 3'UTR. De manera preferente, el al menos un elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención incrementa la estabilidad de la producción de proteína de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo que carece de un elemento 3'UTR. De manera preferente, el al menos un elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención prolonga la producción de proteínas de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo que carece de un elemento 3'UTR. De manera preferente, el al menos un elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención no influye negativamente en la eficiencia traduccional de un ARNm comparado con la eficiencia traduccional de un ARNm respectivo que carece de un elemento 3'UTR. El término "ARNm respectivo" en este contexto significa que - aparte de la 3'UTR diferente - la referencia a ARNm es comparable, de manera preferente idéntico, al ARNm que comprende el elemento 3'UTR.

25 De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención incrementa la estabilidad de la molécula artificial de ácido nucleico, por ejemplo incrementa la estabilidad de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo (ARNm de referencia) que carece de un elemento 5'UTR o que comprende un elemento 5'UTR de referencia, tal como una 5'UTR de origen natural en combinación con el ORF. De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención incrementa la producción de proteínas de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo que carece de un elemento 5'UTR o que comprende un elemento 5'UTR de referencia, tal como una 5'UTR de origen natural en combinación con el ORF. El término "ARNm respectivo" en este contexto significa que - aparte de la 5'UTR diferente - el ARNm de referencia es comparable, de manera preferente idéntico, al ARNm que comprende el elemento 5'UTR inventivo.

35 Preferentemente, el tallo-bucle de histona de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención incrementa la estabilidad de la molécula artificial de ácido nucleico, por ejemplo incrementa la estabilidad de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo (ARNm de referencia) que carece de un tallo-bucle de histona. De manera preferente, el tallo-bucle de histona de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención incrementa la producción de proteínas de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, comparado con un ARNm respectivo que carece de un tallo-bucle de histona. El término "ARNm respectivo" en este contexto significa que - aparte de tallo-bucle de histona - ARNm de referencia es comparable, de manera preferente idéntico, al ARNm que comprende el tallo-bucle de histona.

45 De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR y el al menos un elemento 3'UTR actúan sinérgicamente para incrementar la producción de proteínas de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, como se describe anteriormente.

De manera preferente, el al menos un elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona actúan sinérgicamente para incrementar la producción de proteínas de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, como se describe anteriormente.

50 Preferentemente, el término "estabilizar y/o prolongar la producción de proteínas de un ARNm" significa que la producción de proteínas del ARNm se estabiliza y/o se prolonga comparada con la producción de proteínas de un ARNm de referencia, por ejemplo, que carece de un elemento 3'UTR.

55 Preferentemente, "expresión de proteína estabilizada" en este contexto significa que existe una producción de proteína más uniforme de la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la presente invención durante un período de tiempo predeterminado, tal como más de 24 horas, de manera más preferente más de 48 horas, de manera aún más preferente más de 72 horas, cuando se compara con una molécula de ácido nucleico de referencia, por ejemplo, que carece de un elemento 3'UTR. Así, el nivel de producción de proteínas, por ejemplo en un sistema de mamífero, de la molécula de ácido nucleico artificial que comprende un elemento 3'UTR de acuerdo con la

presente invención, por ejemplo de un ARNm de acuerdo con la presente invención, preferentemente no desciende al grado observado para una molécula de ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, la cantidad de una proteína (codificada por el ORF) observada 6 horas después del inicio de la expresión, por ejemplo 6 horas pos-transfección de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención en una célula, tal como una célula de mamífero, puede ser comparable con la cantidad de la proteína observada 48 horas después del inicio de la expresión, por ejemplo, 48 horas pos-transfección. Así, la relación entre la cantidad de proteína codificada por el ORF, tal como de una proteína reportera, por ejemplo luciferasa, observada a 48 horas post-inicio de la expresión, por ejemplo 48 horas pos-transfección, y la cantidad de proteína observada 6 horas después del inicio de la expresión, por ejemplo, 6 horas pos-transfección, está preferentemente por encima de 0,4, de manera preferente por encima de 0,5, de manera más preferente por encima de 0,6, de manera aún más preferente por encima de 0,7, por ejemplo entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 4, de manera preferente entre aproximadamente 0,65 y aproximadamente 3, de manera más preferente entre aproximadamente 0,7 y 2 para una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. Así, en una realización, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico artificial como se describe anteriormente donde la relación entre la cantidad de proteína (reporter) observada 48 horas después del inicio de la expresión y la cantidad de proteína (reporter) observada 6 horas después del inicio de la expresión, preferentemente en un sistema de expresión de mamífero, tal como en células de mamífero, preferentemente esta entre aproximadamente 0,4 y 4, de manera preferente entre aproximadamente 0,65 y aproximadamente 3, de manera más preferente entre aproximadamente 0,7 y 2.

En el contexto de la presente invención, "expresión de proteína incrementada" puede referirse a la expresión de proteína incrementada en un punto de tiempo después del inicio de la expresión comparada con una molécula de referencia o a una producción de proteína total incrementada dentro de un cierto período de tiempo después del inicio de la expresión. Así, el nivel de proteína observado en un cierto punto de tiempo después del inicio de la expresión, por ejemplo después de la transfección, de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo después de la transfección de un ARNm de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, 24, 48, o 72 horas pos-transfección, o la proteína total producida en el lapso de tiempo de, por ejemplo 24, 48 o 72 horas, es preferentemente más alto que el nivel de proteína observado en el mismo punto de tiempo después del inicio de la expresión, por ejemplo después de la transfección, o la proteína total producida dentro del mismo lapso de tiempo, para una molécula de ácido nucleico de referencia, tal como un ARNm de referencia que comprende un elemento 5'UTR de referencia o que carece de un elemento 5'UTR y/o un elemento 3'UTR y/o un tallo-bucle de histona. Como se expone en lo anterior, es una función particularmente preferida del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona llevar a cabo un incremento en la producción de proteínas de la molécula artificial de ácido nucleico. De manera preferente, el incremento en la producción de proteínas llevada a cabo por el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona comparada con una molécula de ácido nucleico de referencia que carece de tal elemento 5'UTR y un tallo-bucle de histona en un punto de dado post-inicio de la expresión es al menos 1,5 veces, de manera más preferente al menos 2 veces, de manera más preferente al menos 3 veces, de manera más preferente al menos 4 veces, de manera más preferente al menos 5 veces, de manera aún más preferente al menos 10 veces, de manera aún más preferente al menos 15 veces la producción de proteínas observada para una molécula de ácido nucleico de referencia que carece del elemento 5'UTR y un tallo-bucle de histona. Lo mismo se mantiene de manera preferente para la producción de proteínas total en un período de tiempo dado, por ejemplo en un período de tiempo de 24, 48 o 72 horas post-inicio de la expresión.

Dicho incremento de la estabilidad de la molécula artificial de ácido nucleico, dicho incremento en la estabilidad de la producción de proteínas, dicha prolongación de la producción de proteínas y/o dicho incremento en la producción de proteínas se determina preferentemente por comparación con una molécula de ácido nucleico de referencia respectiva que carece de un elemento 5'UTR y/o un elemento 3'UTR y/o un tallo-bucle de histona, por ejemplo un ARNm que carece de un elemento 5'UTR y/o un elemento 3'UTR y/o un tallo-bucle de histona, o una molécula de ácido nucleico de referencia que comprende un elemento 5'UTR de referencia y/o un elemento 3'UTR de referencia, tal como una 3'UTR y/o una 5'UTR de origen natural con el ORF o una 5'UTR y/o una 3'UTR de un gen de referencia.

El ARNm y/o el efecto de estabilización de la producción de proteínas y la eficiencia y/o el efecto de incremento de la producción de proteínas y la eficiencia de las variantes, fragmentos y/o fragmentos variantes de la 3'UTR de un gen de albúmina, así como el ARNm y/o el efecto de estabilización de producción de proteínas y la eficiencia y/o el efecto de incremento de producción de proteínas y la eficiencia del elemento 3'UTR, el al menos un elemento 5'UTR, o el tallo-bucle de histona de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención se pueden determinar por cualquier método adecuado para este propósito conocido por el experto. Por ejemplo, se pueden generar moléculas de ARNm artificial que comprenden una secuencia de codificación para una proteína reporter, tal como luciferasa, y no 3'UTR y/o no 5'UTR y/o no tallo-bucle de histona, una 5'UTR derivada de un gen TOP y/o una 3'UTR derivada de un gen de como se describe en lo anterior y/o un tallo-bucle de histona como se describe arriba, una 5'UTR derivada de un gen de referencia y/o una 3'UTR derivada de un gen de referencia (es decir, una 3'UTR de referencia o una 5'UTR de referencia, tal como una 5'UTR o una 3'UTR de origen natural con el ORF), como una 3'UTR, una variante de una 3'UTR de un gen de como se describe arriba, como 3'UTR, un fragmento de una 3'UTR de un gen de como se describe en lo anterior, o como 3'UTR, un fragmento de una variante de una 3'UTR de un gen de como se describe en lo anterior, como 5'UTR una variante de una 5'UTR de un gen



TOP, como 5'UTR un fragmento de una 5'UTR de un gen TOP, o como una 5'UTR un fragmento de una variante de una 5'UTR de un gen TOP. Tales ARNm se pueden generar, por ejemplo, por transcripción *in vitro* de los vectores respectivos, tales como vectores plásmidos, por ejemplo que comprenden el promotor T7 y una secuencia que codifica las secuencias de ARNm respectivas. Las moléculas de ARNm generadas se pueden transfectar en células por cualquier método de transfección adecuado para transfectar ARNm, por ejemplo se pueden electroporar en células de mamífero, tales como células HELA o HDF, y las muestras se pueden analizar en ciertos puntos de tiempo después de la transfección, por ejemplo 6 horas, 24 horas, 48 horas, y 72 horas pos-transfección. Las muestras se pueden analizar para las cantidades de ARNm y/o las cantidades de proteínas por métodos bien conocidos por el experto. Por ejemplo, la cantidad de ARNm reporter presente en las células de muestra en los puntos de tiempo se puede determinar por métodos PCR cuantitativa. La cantidad de la proteína reporter codificada por los ARNm respectivos se pueden determinar, por ejemplo, con ensayos ELISA o ensayos reporter, tales como ensayos de luciferasa, dependiendo de la proteína reporter utilizada. El efecto de estabilizar la expresión de proteína y/o prolongar la expresión de proteína puede analizarse, por ejemplo, determinando la relación del nivel de proteína observado 48 horas pos-transfección y el nivel de proteína observado 6 horas pos-transfección. Mientras más cercano sea el valor a 1, más estable es la expresión de la proteína en este período de tiempo. El valor también puede estar por encima de uno si el nivel de proteína es más alto en el último punto de tiempo. Tales mediciones, por supuesto, también se pueden llevar a cabo a 72 o más horas y la relación del nivel de proteína observada 72 horas pos-transfección y el nivel de proteína observado 6 horas pos-transfección se puede determinar para estudiar la estabilidad de la expresión de la proteína.

Preferentemente, el elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99%, de manera mucho más preferente de 100% con una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de las SEQ ID NOs. 1369-1377 y 1434 y las secuencias de ARN correspondientes, donde las variantes de las secuencias de acuerdo con las SEQ ID NOs. 1369-1377 y 1434 preferentemente son variantes funcionales como se describe anteriormente. Las SEQ ID NOs. 1369, 1371 y 1434, variantes de las mismas y las secuencias de ARN correspondientes son particularmente preferentes.

El elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención también puede comprender o consistir en un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99%, de manera mucho más preferente de 100% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID Nos. 1369-1377 y 1434 y las secuencias de ARN correspondientes, donde preferentemente el fragmento es un fragmento funcional o un fragmento variante funcional como se describe anteriormente. De manera preferente, el fragmento es como se describe arriba, es decir es un tramo continuo de nucleótidos que representa al menos 20%, etc., de la 3'UTR de longitud completa del fragmento del que se deriva. Tal fragmento preferentemente tiene una longitud de al menos aproximadamente 40 nucleótidos, de manera preferente de al menos aproximadamente 50 nucleótidos, de manera preferente de al menos aproximadamente 75 nucleótidos, de manera más preferente de al menos aproximadamente 100 nucleótidos, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 125 nucleótidos, de manera mucho más preferente de al menos aproximadamente 150 nucleótidos.

Por ejemplo, tal fragmento puede tener una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID Nos. 1378-1390, tales como:

ES 2 654 205 T3

AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC  
ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT  
TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATT (SEQ ID No. 1378)

CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA  
AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG (SEQ ID No.  
1379)

AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC  
ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC (SEQ ID No.  
1380)

CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT  
 CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT (SEQ ID No.  
 1381)

TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT  
 GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATT (SEQ ID No.  
 1382)

AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC  
 CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATT TGCCTCTTTT (SEQ ID No.  
 1383)

TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG  
 TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT (SEQ ID No.  
 1384)

AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC  
 ATAAATTTCT TTAATCATT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA (SEQ ID No.  
 1385)

ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT  
 TTAATCATT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA (SEQ ID No.  
 1386)

CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT  
 CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATT  
 TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA A (SEQ ID No. 1387)

TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG  
 TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA  
 A (SEQ ID No. 1388)

CTTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATT  
 TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA A (SEQ ID No. 1389)

AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC  
 (SEQ ID No. 1390)

o la secuencia de ARN correspondiente, o una secuencia de ácidos nucleicos que es al menos 40%, de manera preferente al menos aproximadamente 50%, de manera preferente al menos aproximadamente 60%, de manera

preferente al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 99% idénticas a las secuencias de ácidos nucleicos o la secuencia de ARN correspondiente. Así, el al menos un elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender o consiste en un fragmento de ácido nucleico como se describe arriba, obviamente, los nucleótidos de timidina comprendidos en los fragmentos de acuerdo con SEQ ID Nos. 1378-1390 se pueden reemplazar por nucleótidos de uridina.

De manera preferente, dichas variantes, fragmentos o fragmentos e variante son variantes funcionales, fragmentos funcionales o fragmentos variantes funcionales como se describe en lo anterior, que muestran al menos una función de la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID Nos. 1369-1377 y 1434, tal como estabilización de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la invención, estabilización y/o prolongación de la expresión de la proteína de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la invención y/o incremento de la producción de proteínas, preferentemente con una eficiencia de al menos 40%, de manera más preferente de al menos 50%, de manera más preferente de al menos 60%, de manera aún más preferente de al menos 70%, de manera aún más preferente de al menos 80%, de manera mucho más preferente de al menos 90% de la eficiencia de estabilización y/o producción de proteína que incrementa la eficiencia mostrada por la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID Nos. 1369-1377 y 1434. De manera preferente, las variantes, fragmentos o fragmentos de variante son variantes funcionales, fragmentos funcionales, o fragmentos de variante funcionales tienen la función de actuar sinérgicamente con el elemento 5'UTR para incrementar la producción de proteínas de la molécula artificial de ácido nucleico.

De manera preferente, el elemento 3'UTR de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención tiene una longitud de al menos aproximadamente 40 nucleótidos, preferentemente de al menos aproximadamente 50 nucleótidos, de manera preferente de al menos aproximadamente 75 nucleótidos, de manera más preferente de al menos aproximadamente 100 nucleótidos, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 125 nucleótidos, de manera mucho más preferente de al menos aproximadamente 150 nucleótidos. Por ejemplo, la 3'UTR puede tener una longitud de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 nucleótidos, de manera preferente de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 nucleótidos, de manera más preferente de aproximadamente 150 a aproximadamente 200 nucleótidos.

Adicionalmente, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender más de uno de los elementos 3'UTR como se describe anteriormente. Por ejemplo, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender uno, dos, tres, cuatro o más elementos 3'UTR, donde los elementos 3'UTR individuales pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender dos elementos 3'UTR esencialmente idénticos como se describe en lo anterior, por ejemplo dos elementos 3'UTR que comprenden o consisten en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 3'UTR de un gen de albúmina o un gen de  $\alpha$ -globina o de una variante de la 3'UTR de un gen de albúmina o de un gen de  $\alpha$ -globina, como una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID No. 1369, 1371, 1376, o 1434, variantes funcionales del mismo, fragmentos funcionales del mismo, o fragmentos de variante funcionales del mismo como se describe anteriormente.

En una realización preferida, la molécula artificial de ácido nucleico comprende (a.) al menos un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica como se describe arriba, por ejemplo que codifica una proteína ribosómica grande, o una variante de la misma, (b.) al menos un marco de lectura abierto, (c.) al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí, tal como al menos un tallo-bucle de histona de acuerdo con las SEQ ID NOS. 1391-1433, opcionalmente (d.) una secuencia poli(A) o una señal poli(A), opcionalmente (e.) una secuencia poli(C), y opcionalmente (f.) al menos un elemento 3'UTR, preferentemente derivado de un gen de que proporciona un ARNm estable, por ejemplo que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 3'UTR de un gen de albúmina o un gen de  $\alpha$ -globina, tal como una secuencia seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID NOS: 1369, 1371, y 1434 o una variante de la misma como se describe aquí.

Preferentemente, la secuencia de elementos de la molécula artificial de ácido nucleico en la dirección 5' a 3' es 5'-[al menos una 5'UTR]-[ORF]-[opcional al menos una 3'UTR]-[secuencia poli(A) opcional]-[secuencia poli(C) opcional]-[al menos un tallo-bucle de histona]-3'.

En una realización particularmente preferida, la molécula artificial de ácido nucleico comprende (a.) al menos un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica grande 32 (RPL32), un gen de proteína ribosómica grande 35 (RPL35), un gen de proteína ribosómica grande 21 (RPL21), una ATP sintasa, un transporte de H<sup>+</sup>, un complejo F1 mitocondrial, una subunidad 1 alfa, un gen de músculo cardíaco (ATP5A1), un gen de hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 4 (HSD17B4), un gen de 1 inducido por andrógeno (AIG1), un gen de subunidad Vic de citocromo c oxidasa (COX6C), o un gen de 1 de N-acil esfingosina amidohidrolasa (ácido-ceramidasas) (ASA1) o de una variante del mismo, de manera

preferente de un gen de proteína ribosómica grande 32 de vertebrado (RPL32), un gen de proteína ribosómica grande 35 de vertebrado (RPL35), un gen de proteína ribosómica grande 21 de vertebrado (RPL21), una ATP sintasa de vertebrado, un transporte de H<sup>+</sup>, un complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa, un gen de músculo cardíaco (ATP5A1), un gen de 4 de hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa de vertebrado (HSD17B4), un gen de 1 inducido por andrógeno de vertebrado (AIG1), un gen de Vlc de subunidad de citocromo c oxidasa de vertebrado (COX6C), o un en 1 de N-acilesfingosina amidohidrolasa (ácido ceramidas) (ASAH1) o una variante del mismo, en especial un gen de proteína ribosómica grande 32 de mamífero (RPL32), un gen de proteína ribosómica grande 35 de mamífero (RPL35), un gen de proteína ribosómica grande 21 de mamífero (RPL21), una ATP sintasa de mamífero, complejo F1 mitocondrial, H<sup>+</sup> transporte, subunidad 1 alfa, gen de músculo cardíaco (ATP5A1), gen de hidroxisteroide deshidrogenasa 4 (17-beta) de mamífero (HSD17B4), gen de 1 inducido por andrógeno de mamífero (AIG1), gen de subunidad Vlc de citocromo c oxidasa de mamífero (COX6C), o gen de N-acilesfingosina amidohidrolasa 1 (ácido ceramidas) de mamífero (ASAH1) o de una variante del mismo, de manera mucho más preferente un gen de proteína ribosómica humana grande 32 (RPL32), un gen de proteína ribosómica humana grande 35 (RPL35), un gen de proteína ribosómica humana grande 31 (RPL21), una ATP sintasa humana, complejo F1 mitocondrial, H<sup>+</sup> transporte, subunidad 1 alfa, gen de músculo cardíaco (ATP5A1), gen de hidroxisteroide deshidrogenasa 4 (17-beta) humano (HSD17B4), gen de 1 inducido por andrógeno humano (AIG1), un gen de subunidad Vlc de citocromo c oxidasa humano (COX6C), o un gen de N-acilesfingosina amidrolasa (ácido ceramidas) humano (ASAH1) o de una variante del mismo, donde preferentemente el elemento 5'UTR no comprende el 5'TOP del gen, tal como la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO: 1368 o SEQ ID NOs 1452-1460 o una variante de la misma, (b.) al menos un marco de lectura abierto, (c.) al menos un tallo-bucle de histona, tal como al menos un tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID NOs. 1391-1433, opcionalmente (d.) una secuencia poli(A) y/o una señal poli(A), opcionalmente (e.) una secuencia poli(C), y opcionalmente (f.) al menos un elemento 3'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que se deriva de un gen de albúmina o un gen de  $\alpha$ -globina, tal como una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 1369, 1371, y 1434 o una variante de la misma como se describe aquí.

En una realización particularmente preferida, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con las reivindicaciones comprende:

- a) al menos un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID No. 1368 o SEQ ID NOs. 1452-1460, o una secuencia de ARN correspondiente,
- b) al menos un marco de lectura abierto,
- c) al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí, tal como una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con cualquiera de SEQ ID NOs. 1391-1433, de manera preferente una secuencia de tallo-bucle de histona que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o una secuencia de ARN correspondiente, donde mentepreferente las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1433 o la secuencia de ARN correspondiente se conservan, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de SEQ ID NO. 1433,
- d) opcionalmente, una secuencia poli(A) o una señal poli(A) como se describe aquí,
- e) opcionalmente, una secuencia poli(C), y
- f) opcionalmente, un elemento 3'UTR, de manera preferente un elemento 3'UTR que se deriva de un gen que proporciona un ARNm estable, tal como un elemento 3'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99%, de manera mucho más preferente de 100% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID No. 1369, 1371, o 1434 o una secuencia de ARN correspondiente.

Así, en una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una molécula artificial de ácido nucleico que comprende un elemento 5'UTR que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 90% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID No. 1368 o SEQ ID NOs. 1452-1460, o una secuencia de ARN correspondiente, un tallo-bucle de histona que

comprende una secuencia que tiene una identidad de al menos aproximadamente 90% con la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO. 1434 o una secuencia de ARN correspondiente, opcionalmente una secuencia poli(A) y/o una señal poli(A) como se describe aquí, opcionalmente una secuencia poli(C), y opcionalmente un elemento 3'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 90% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID No. 1369, 1371 o 1434.

De manera preferente, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención no contiene uno o dos o al menos uno o todos, sino uno o todos de los componentes del grupo consistente en: una secuencia que codifica una ribozima (de manera preferente a una ribozima de auto-empalme), una secuencia de ácidos nucleicos virales, una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona, en particular una secuencia de tallo-bucle de histona derivada del gen de H2A614 de histona de ratón, un gen Neo, una secuencia promotora inactivada y una secuencia potenciadora inactivada. De manera aún más preferente, el ácido nucleico de acuerdo con la invención no contiene una ribozima, de manera preferente una ribozima de auto-empalme, y uno del grupo consistente en: un gen Neo, una secuencia promotora inactivada, una secuencia potenciadora inactivada, una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona, en particular una secuencia de procesamiento de tallo-bucle de histona derivada del gen de H2A614 de histona de ratón. Por consiguiente, en una forma preferente el ácido nucleico puede no contener una ribozima, de manera preferente una ribozima de auto-empalme, ni un gen Neo o, alternativamente, ni una ribozima, de manera preferente una ribozima de auto-empalme, ni cualquier gen de resistencia (por ejemplo usualmente aplicado para la selección). En otro modo preferido, la molécula de ácido nucleico de la invención puede no contener una ribozima, de manera preferente una ribozima de auto-empalme, ni una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona, en particular una secuencia de procesamiento de tallo-bucle de histona derivada del gen de H2A614 de histona de ratón.

Además, se prefiere que la molécula artificial de ácido nucleico inventiva de acuerdo con la presente invención no comprenda un intrón.

La molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede ser ARN, tal como ARNm, ADN, tal como un vector de ADN, o puede ser una molécula de ARN o ADN modificado. Se puede proporcionar como una molécula de doble hebra, con una hebra sentido y una hebra anti-sentido, por ejemplo como una molécula de ADN que tiene una hebra sentido y una anti-sentido.

La invención también proporciona una molécula artificial de ácido nucleico que es una molécula de ARNm que comprende un elemento 5'UTR, un marco de lectura abierto, un tallo-bucle de histona como se describe aquí, un elemento 3'UTR opcional como se describe aquí y una secuencia poli(A) opcional.

La molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender además un cap 5'. El cap 5' opcional se une preferentemente al lado 5' del elemento 5'UTR.

La invención proporciona una molécula artificial de ácido nucleico que puede ser una plantilla para una molécula de ARN, de manera preferente para una molécula de ARNm, que se estabiliza y optimiza con respecto a la eficiencia de traducción. En otras palabras, la molécula artificial de ácido nucleico puede ser un ARN o ADN que se puede utilizar para la producción de un ARNm. El ARN obtenible puede, a su vez, ser traducido para la producción de un péptido o proteína deseada codificada por el marco de lectura abierto. Si la molécula artificial de ácido nucleico es un ADN, por ejemplo puede emplearse como una forma de almacenamiento de doble hebra para la traducción *in vitro* o *in vivo* continuada y repetitiva de ARNm.

Potenciales sistemas de transcripción son sistemas de transcripción *in vitro* o sistemas de transcripción celulares, etc. Por consiguiente, la transcripción de una molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la invención, por ejemplo la transcripción de una molécula artificial de ácido nucleico que comprende un elemento 5'UTR, un marco de lectura abierto, un tallo-bucle de histona, un elemento 3'UTR y una señal de poliadenilación, puede dar por resultado una molécula de ARNm que comprende un elemento 5'UTR, un marco de lectura abierto, un tallo-bucle de histona, un elemento 3'UTR y una secuencia poli(A).

Por ejemplo, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender a secuencia de ácidos nucleicos que corresponde a la secuencia de ADN

CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA  
 AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC  
 ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA  
 GAATCTAGAT CTAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA  
 AAAAAAAA AAAAAA (SEQ ID No. 1377).

La transcripción de tal secuencia puede resultar en una molécula artificial de ácido nucleico que comprende una secuencia de ARN correspondiente.

5 Tal molécula de ARN artificial también puede obtenerse *in vitro* por métodos habituales de síntesis química sin que se transcriba necesariamente de un progenitor de ADN.

10 En una realización particularmente preferida, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención es una molécula de ARN, de manera preferente una molécula de ARNm que comprende en la dirección 5' a 3' un elemento 5'UTR como se describe anteriormente, un marco de lectura abierto, un elemento 3'UTR opcional como se describe arriba, una secuencia poli(A) opcional, una secuencia poli(C) opcional y un tallo-bucle de histona como se describe aquí.

En algunas realizaciones, la molécula artificial de ácido nucleico comprende elementos adicionales, como un motivo IRES. Una secuencia lateral de entrada de ribosoma interna (IRES) o motivo IRES puede separar varios marcos de lectura abiertos, por ejemplo si la molécula artificial de ácido nucleico codifica dos o más péptidos o proteínas. Una secuencia IRES puede ser particularmente útil si el ARNm es una ARN bi- o multicistrónico.

15 Adicionalmente, la molécula artificial de ácido nucleico puede comprender elementos 5' adicionales, como una secuencia promotora o potenciadora. El promotor puede conducir y/o regular la transcripción de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo una molécula de ARN artificial de acuerdo con la presente invención.

20 En realizaciones preferidas, la invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos artificiales, preferentemente moléculas de ARNm, que comprenden en la dirección 5' a 3' al menos una de las siguientes estructuras:

- Cap 5' – elemento 5'UTR – ORF – elemento 3'UTR – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A)
- Cap 5' - elemento 5'UTR – ORF – elemento 3'UTR – secuencia poli(A) – tallo-bucle de histona
- Cap 5' - elemento 5'UTR – ORF – IRES – ORF – elemento 3'UTR - tallo-bucle de histona - secuencia poli(A)
- Cap 5' – elemento 5'UTR – ORF – IRES – ORF – elemento 3'UTR – secuencia poli(A) – tallo-bucle de histona
- 25 Cap 5' – elemento 5'UTR – ORF – elemento 3'UTR – secuencia poli(A) – secuencia poli(C) – tallo-bucle de histona
- Cap 5' – elemento 5'UTR – ORF – IRES – ORF – elemento 3'UTR – secuencia poli(A) – secuencia poli(C) – tallo-bucle de histona
- Cap 5' – elemento 5'UTR – ORF – IRES – ORF – elemento 3'UTR – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A) – secuencia poli(C)

30 De manera más preferente, la molécula artificial de ácido nucleico inventiva comprende o codifica (a.) un elemento 5'UTR; (b.) un marco de lectura abierto, que codifica preferentemente un péptido o proteína; (c.) al menos un tallo-bucle de histona, opcionalmente (d.) una secuencia poli(A) y/o señal de poliadenilación; (e.) opcionalmente una secuencia poli(C); y (f.) opcionalmente un elemento 3'UTR, preferentemente para incrementar el nivel de expresión de una proteína codificada, donde la proteína codificada preferentemente no es una proteína de histona, una proteína reporter y/o una proteína marcadora de selección, como se define aquí. Los elementos (c.) a (f.) de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva pueden presentarse en la molécula artificial de ácido nucleico inventiva en cualquier secuencia, es decir los elementos (a.), (b.), (c.), (d.), (e.) y (f.) pueden, por ejemplo, presentarse en la secuencia (a.), (b.), (c.), (d.), (e.) y (f.), o (a.), (b.), (d.), (c.), (e.) y (f.), o (a.), (b.), (c.), (d.), (f.) y (e.), o (a.), (b.), (d.), (c.), (f.) y (e.), o (a.), (b.), (e.), (d.), (c.) y (f.), o (a.), (b.), (e.), (d.), (f.) y (c.), o (a.), (b.), (c.), (f.), (e.) y (d.) etc., donde los elementos adicionales como se describen aquí también pueden estar contenidos, como una estructura 5'-CAP, secuencias de estabilización, secuencias IRES, etc. Cada uno de los elementos (a.) a (f.) de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva, particularmente b), pueden presentarse en constructos di- o multicistrónicos y/o cada uno de los elementos (a.), (c.) y (f.) también se pueden repetir al menos una vez, de manera preferente dos o más veces, en la molécula artificial de ácido nucleico inventiva. Como ejemplo, la molécula artificial de ácido nucleico inventiva puede comprender sus elementos de secuencia (a.), (b.), (c.) y opcionalmente (d.) en por ejemplo el siguiente orden. En todos los casos, la molécula artificial de ácido nucleico puede comprender adicionalmente uno o más elemento(s) 3'UTR y/o una secuencia poli(C) como se definen aquí:

5'UTR – ORF – tallo-bucle de histona – 3'; o

- 5'UTR – ORF – ORF - tallo-bucle de histona – 3'; o
- 5' UTR – ORF – IRES - ORF - tallo-bucle de histona – 3'; o
- 5' UTR – ORF – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A) – 3'; o
- 5' UTR – ORF – tallo-bucle de histona – señal de poliadenilación – 3'; o
- 5 5' UTR – ORF – ORF - tallo-bucle de histona – señal de poliadenilación - 3'; o
- 5' UTR – ORF – tallo-bucle de histona – tallo-bucle de histona – 3'; o
- 5' UTR – ORF – tallo-bucle de histona – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A) – 3'; o
- 5' UTR – ORF – tallo-bucle de histona – tallo-bucle de histona – señal de poliadenilación – 3'; o
- 5' UTR – ORF – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A) – tallo-bucle de histona – 3'; o
- 10 5' UTR – ORF – secuencia poli(A) – tallo-bucle de histona – 3'; o
- 5' UTR – ORF – secuencia poli(A) – tallo-bucle de histona – tallo-bucle de histona – 3'; etc.

Se prefiere que las secuencias anteriores comprenden una secuencia poli(C). De manera preferente, esta secuencia poli(C) se sitúa 5' al tallo-bucle de histona, de manera preferente entre la secuencia poli(A) y la secuencia de tallo-bucle de histona.

En este contexto, se prefiere particularmente que la molécula artificial de ácido nucleico inventiva comprenda o codifique a) un elemento 5'UTR, b) un marco de lectura abierto, de manera preferente que codifica un péptido o proteína; c) al menos un tallo-bucle de histona, y d) una secuencia poli(A) o secuencia de poliadenilación; preferentemente para incrementar el nivel de expresión de una proteína codificada, donde la proteína codificada preferentemente no es una proteína de histona ni una proteína reportera (por ejemplo Luciferasa, GFP, EGFP,  $\beta$  - Galactosidasa, particularmente EGFP) y/o no es una proteína marcadora o de selección (por ejemplo alfa-Globina, Galactocinasa y Xantina:Guanina-fosforibosil-transferasa (GPT)).

El marco de lectura abierto de la molécula artificial de ácido nucleico no está particularmente limitado. Por ejemplo, el marco de lectura abierto puede codificar una proteína o péptido que se puede utilizar para la terapia de una enfermedad. La selección particular de la proteína o péptido depende de la enfermedad que se trata y no es objeto de la invención. Por consiguiente, la molécula artificial de ácido nucleico puede ser para uso en el tratamiento de una enfermedad que es tratable con la proteína o péptido que es codificado por el marco de lectura abierto. El marco de lectura abierto también puede codificar una proteína o péptido que se puede utilizar como antígeno para la vacunación. Nuevamente, la selección particular de la proteína o péptido depende de la enfermedad o infección que se previene. Por consiguiente, la molécula artificial de ácido nucleico puede ser para su uso en la prevención de una enfermedad induciendo una respuesta inmunitaria específica.

Sin embargo, preferentemente la proteína codificada no es una proteína de histona. En el contexto de la presente invención, tal proteína de histona es típicamente una proteína fuertemente alcalina que se encuentra en los núcleos de células eucarióticas, que empaquetan y ordenan el ADN en unidades estructurales llamadas nucleosomas. Las proteínas de histona son los componentes proteicos principales de la cromatina, actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN, y desempeña una función en la regulación génica. Sin las histonas, el ADN desenrollado en los cromosomas sería muy largo (una relación longitud:ancho de más de 10 millones:uno en el ADN humano). Por ejemplo, cada célula humana tiene aproximadamente 1,8 metros de ADN, pero enrollado en las histonas tiene aproximadamente 90 milímetros de cromatina, que, cuando se duplican y condensan durante la mitosis, da por resultado aproximadamente 120 micras de cromosomas. De manera más preferente, en el contexto de la presente invención, tal proteína de histona se define típicamente como una proteína altamente conservada seleccionada de una de las siguientes cinco clases principales de histonas: H1/H5, H2A, H2B, H3, y H4", preferentemente seleccionadas de histonas de mamífero, en especial histonas humanas o proteínas de histona. Tales histonas o proteínas de histona se organizan típicamente en dos superclases definidas como histonas núcleo, que comprenden las histonas H2A, H2B, H3 y H4, y las histonas ligadoras, que comprenden las histonas H1 y H5.

Preferentemente en este contexto, las histonas ligadoras se excluyen del alcance de protección de la invención, de manera preferente histonas ligadoras de mamífero, de manera más preferente histonas ligadoras humanas, seleccionadas típicamente de H1, incluyendo H1F, incluyendo particularmente H1F0, H1FNT, H1FOO, H1FX, y H1H1, incluyendo particularmente HIST1H1A, HIST1H1B, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, HIST1H1T.

Además, en algunas realizaciones preferentemente se excluyen las histonas núcleo del alcance de la proteínas de la invención, en especial las histonas núcleo de mamífero, en particular histonas núcleo humanas, se seleccionan típicamente de H2A, incluyendo H2AF, incluyendo de manera particular H2AFB1, H2AFB2, H2AFB3, H2AFJ, H2AFV, H2AFX, H2AFY, H2AFY2, H2AFZ, and H2A1, incluyendo de manera particular HIST1H2AA, HIST1H2AB, HIST1H2AC, HIST1H2AD, HIST1H2AE, HIST1H2AG, HIST1H2AI, HIST1H2AJ, HIST1H2AK, HIST1H2AL, HIST1H2AM, and H2A2, incluyendo de manera particular HIST2H2AA3, HIST2H2AC; H2B, incluyendo H2BF, incluyendo de manera particular H2BFM, H2BFO, H2BFS, H2BFWT H2B1, incluyendo de manera particular HIST1H2BA, HIST1H2BB, HIST1H2BC, HIST1H2BD, HIST1H2BE, HIST1H2BF, HIST1H2BG, HIST1H2BH, HIST1H2BI, HIST1H2BJ, HIST1H2BK, HIST1H2BL, HIST1H2BM, HIST1H2BN, HIST1H2BO, and H2B2, incluyendo de manera particular HIST2H2BE; H3, incluyendo H3A1, incluyendo de manera particular HIST1H3A, HIST1H3B,



HIST1H3C, HIST1H3D, HIST1H3E, HIST1H3F, HIST1H3G, HIST1H3H, HIST1H3I, HIST1H3J, and H3A2, incluyendo de manera particular HIST2H3C, and H3A3, incluyendo de manera particular HIST3H3; H4, incluyendo H41, incluyendo de manera particular HIST1H4A, HIST1H4B, HIST1H4C, HIST1H4D, HIST1H4E, HIST1H4F, HIST1H4G, HIST1H4H, HIST1H4I, HIST1H4J, HIST1H4K, HIST1H4L, and H44, incluyendo de manera particular HIST4H4, y H5.

Preferentemente, la proteína codificada por el marco de lectura abierto no es una proteína reporter (por ejemplo Luciferasa, Proteína Fluorescente Verde (GFP), Proteína Fluorescente Verde Mejorada (EGFP), β-Galactosidasa) y no es una proteína marcadora o de selección (por ejemplo alfa-globina, Galactocinasa y Xantina:guanina fosforibosil-transferasa (GPT)). De manera preferente, la molécula artificial de ácido nucleico de la invención no contiene una secuencia de gen Neo (bacteriana) (gen de resistencia a la Neomicina).

De manera preferente, el ORF no codifica una proteína seleccionada del grupo consistente en proteínas de albúmina, proteínas de α-globina, proteínas de βglobina, proteínas de tirosina-hidroxilasa, proteínas de lipoxigenasa y proteínas de colágeno-alfa.

En una realización preferida, el marco de lectura abierto no codifica albúmina humana, con la condición de que el elemento 3'UTR sea idéntico a la 3'UTR de la albúmina humana. En alguna realización adicional, se prefiere que el marco de lectura abierto no codifique albúmina humana con el número de Acceso de GenBank NM\_000477.5, con la condición que el elemento 3'UTR sea idéntico a la 3'UTR de la albúmina humana. En algunas realizaciones adicionales, se prefiere que el marco de lectura abierto no codifique albúmina humana o variantes de la misma, con la condición de que el elemento 3'UTR sea una secuencia que sea idéntica a SEQ ID No. 1369 o a una secuencia de ARN correspondiente. Además, en algunas realizaciones, se prefiere que el marco de lectura abierto no codifique una proteína reporter seleccionada del grupo consistente en proteínas de globina, proteínas de luciferasa, proteínas GFP o variantes de las mismas, por ejemplo variantes que muestran al menos 70% de identidad de secuencia a una proteína de globina, una proteína de luciferasa o una proteína GFP.

De manera preferente, la molécula artificial de ácido nucleico, preferentemente el marco de lectura abierto, está al menos parcialmente modificada con G/C. De esta manera, la molécula artificial de ácido nucleico inventiva se puede estabilizar termodinámicamente modificando el contenido de G (guanósina)/C (citidina) de la molécula. El contenido de G/C del marco de lectura abierto de una molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención se puede incrementar comparado con el contenido de G/C del marco de lectura abierto de una secuencia de tipo silvestre correspondiente preferentemente empleando la degeneración del código genético. Así, la secuencia de aminoácidos codificada de la molécula de ácido nucleico no se modifica preferentemente por la modificación G/C comparada con la secuencia de aminoácidos codificada de la secuencia de tipo natural particular. Los codones de una secuencia de codificación o una molécula de ácido nucleico completa, por ejemplo un ARNm, por tanto, se pueden variar en comparación con la secuencia de codificación de tipo natural de forma que incluyan una mayor cantidad de nucleótidos G/C, a la vez que la secuencia de aminoácidos traducida se mantiene. Con respecto al hecho de que varios codones codifican uno y el mismo aminoácido (la así llamada degeneración del código genético), pueden determinarse los codones más favorables para la estabilidad (el llamado uso de codón alternativo).

Dependiendo del aminoácido que se codifica por la región de codificación de la molécula de ácido nucleico inventiva como se define aquí, existen varias posibilidades para modificar la secuencia de ácidos nucleicos, por ejemplo el marco de lectura abierto, en comparación con su región de codificación de tipo natural. En el caso de los aminoácidos que son codificados por codones que contienen exclusivamente nucleótidos G o C, no es necesaria la modificación del codón. Así, los codones para Pro (CCC o CCG), Arg (CGC o CCG), Ala (GCC o GCG) y Gly (GGC o GGG) no requieren modificación, puesto que ninguno A o U/T está presente.

Por el contrario, los codones que contienen nucleótidos A y/o U/T se pueden modificar sustituyéndolos por otros codones que codifican los mismos aminoácidos pero no contienen A y/o U/T. Por ejemplo:  
 los codones para Pro se pueden modificar de CC(U/T) o CCA a CCC o CCG;  
 los codones para Arg se pueden modificar de CG(U/T) o CGA o AGA o AGG a CGC o CCG;  
 los codones para Ala se pueden modificar de GC(U/T) o GCA a GCC o GCG;  
 los codones para Gly se pueden modificar de GG(U/T) o GGA a GGC o GGG.

En otros casos, aunque los nucleótidos A o (U/T) no se pueden eliminar de los codones, sin embargo es posible disminuir el contenido de y A y (U/T) empleando codones que tienen un menor contenido de nucleótidos A y/o (U/T). Ejemplos de estos son:

Los codones para Phe se pueden modificar de (U/T)(U/T)(U/T) a (U/T) (U/T)C;  
 los codones para Leu se pueden modificar de (U/T) (U/T)A, (U/T) (U/T)G, C(U/T) (U/T) o C(U/T)A a C(U/T)C o C(U/T)G;  
 los codones para Ser se pueden modificar de (U/T)C(U/T) o (U/T)CA o AG(U/T) a (U/T)CC, (U/T)CG o AGC;

- el codón para Tyr se pueden modificar de (U/T)A(U/T) a (U/T)AC;  
 el codón para Cys se pueden modificar de (U/T)G(U/T) a (U/T)GC;  
 el codón para His se pueden modificar de CA(U/T) a CAC;  
 el codón para Gln se pueden modificar de CAA a CAG;
- 5 los codones para Ile se pueden modificar de A(U/T)(U/T) o A(U/T)A a A(U/T)C;  
 los codones para Thr se pueden modificar de AC(U/T) o ACA a ACC o ACG;  
 el codón para Asn se pueden modificar de AA(U/T) a AAC;  
 el codón para Lys se pueden modificar de AAA a AAG;
- 10 los codones para Val se pueden modificar de G(U/T)(U/T) o G(U/T)A a G(U/T)C o G(U/T)G;  
 el codón para Asp se pueden modificar de GA(U/T) a GAC;  
 el codón para Glu se pueden modificar de GAA a GAG;  
 el codón de detección (U/T)AA se puede modificar a (U/T)AG o (U/T)GA.

En el caso de los codones para Met (A(U/T)G) y Trp ((U/T)GG), por otra parte, no existe posibilidad de modificación de secuencia sin alterar la secuencia de aminoácidos codificada.

- 15 Las sustituciones citadas anteriormente se pueden utilizar ya sea individualmente o en todas las combinaciones posibles para incrementar el contenido de G/C del marco de lectura abierto de la secuencia de ácidos nucleicos inventiva como se define aquí, comparado con su marco de lectura abierto de tipo natural particular (es decir la secuencia original). Así, por ejemplo, todos los codones para Thr que se presentan en la secuencia de tipo natural se pueden modificar a ACC (o ACG).
- 20 De manera preferente, el contenido de G/C del marco de lectura abierto de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva como se define aquí se incrementa en al menos 7%, de manera más preferente al menos 15%, de manera preferente al menos 20%, en comparación con el contenido G/C de la región de codificación de tipo natural. De acuerdo con una realización específica al menos el 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, de manera más preferente al menos 70%, de manera aún más preferente al menos 80% y de manera mucho más preferente al menos 90%, 95% o aún el 100% de los codones sustituibles en el marco de lectura abierto de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva o fragmento, variante o derivado del mismo se sustituye, incrementando así el contenido de G/C del marco de lectura abierto.
- 25

- 30 En este contexto, es particularmente preferible incrementar el contenido de G/C del marco de lectura abierto de la secuencia de ácidos nucleicos como se define aquí al máximo (es decir 100% de los codones sustituibles), comparado con el marco de lectura abierto de tipo natural.

- Además, el marco de lectura abierto preferentemente está al menos parcialmente optimizado con codón. La optimización con un codón se basa en el descubrimiento de que la eficiencia de traducción se puede determinar por una frecuencia diferente en la ocurrencia de los ARNt de transferencia (ARNt) en las células. De esta manera, si los así llamados "codones raros" están presentes en la región de codificación de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva como se define aquí en un grado incrementado, la traducción de la secuencia de ácidos nucleicos modificada correspondiente es menos eficiente que en el caso en que los codones que codifican ARNt relativamente "frecuentes" están presentes.
- 35

- Así, el marco de lectura abierto de la secuencia de ácidos nucleicos inventiva preferentemente se modifica en comparación con la región de codificación de tipo natural correspondiente de forma que al menos un codón de la secuencia de tipo natural que codifica un ARNt que es relativamente raro en las células se intercambia por un codón que codifica un ARNt que es comparablemente frecuente en la célula y lleva el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro. Mediante esta modificación, el marco de lectura abierto de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva como se define aquí se modifica de forma que los codones por los cuales los ARNts frecuentemente presentes están disponibles reemplazando los codones que corresponden a los ARNt raros. En otras palabras, de acuerdo con la invención, mediante tal modificación, todos los codones del marco de lectura abierto de tipo natural que codifican un ARNt raro pueden intercambiarse por un codón que codifica un ARNt que es más frecuente en la célula y que lleva el mismo aminoácido que el ARNt raro. Los ARNt que se son relativamente frecuentes en la célula y aquellos que, en contraste, son relativamente raros son conocidos por el experto en la técnica, véase por ejemplo Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666. Así, de manera preferente, el marco de lectura abierto se optimiza con codón, preferentemente con respecto al sistema en el cual la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención se va a expresar, de manera preferente con respecto al sistema en el cual la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención se va a traducir. De manera preferente, el uso de codón del marco de lectura abierto se optimiza por codón de acuerdo con el uso de codón de mamífero, de manera más preferente de acuerdo con el uso de codón humano. De manera preferente, el marco de lectura abierto se optimiza con codón y se modifica en el contenido G/C.
- 40
- 45
- 50
- 55

Para mejorar adicionalmente la resistencia a la degradación, por ejemplo a la degradación *in vivo* por una exo- o endonucleasa, y/o para mejorar adicionalmente la producción de proteínas de la molécula artificial de ácido nucleico

de acuerdo con la presente invención, la molécula artificial de ácido nucleico puede comprender además modificaciones, como modificaciones de esqueleto, modificaciones de azúcar y/o modificaciones base, por ejemplo, modificaciones de lípidos o similares. De manera preferente, la transcripción y/o traducción de la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención no se deteriora significativamente por las modificaciones.

- 5 Análogos/modificaciones de nucleótidos que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar de, por ejemplo, 2-amino-6-cloropurineribosida-5'-trifosfato, 2-aminoadenosina-5'-trifosfato, 2-tiocitidina-5'-trifosfato, 2-tiouridina-5'-trifosfato, 4-tiouridina-5'-trifosfato, 5-aminoalilcítidina-5'-trifosfato, 5-aminoaliluridina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, 5-bromouridina-5'-trifosfato, 5-yodocitidina-5'-trifosfato, 5-iodouridina-5'-trifosfato, 5-metilcítidina-5'-trifosfato, 5-metiluridina-5'-trifosfato, 6-azacitidina-5'-trifosfato, 6-azauridina-5'-trifosfato, 6-cloropurinaribosida-5'-trifosfato, 7-deazaadenosina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 8-azaadenosina-5'-trifosfato, 8-azidoadenosina-5'-trifosfato, benzimidazol-ribosido-5'-trifosfato, N1-metiladenosina-5'-trifosfato, N1-metilguanosina-5'-trifosfato, N6-metiladenosina-5'-trifosfato, O6-metilguanosina-5'-trifosfato, pseudouridina-5'-trifosfato, o puromicin-5'-trifosfato, xantosina-5'-trifosfato. Son particularmente preferentes nucleótidos para las modificaciones de bases seleccionadas del grupo de nucleótidos modificados base que consisten en 5-metilcítidina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, y pseudouridina-5'-trifosfato.

Además, las moléculas de ácidos nucleicos artificiales modificadas con lípido pueden comprender típicamente al menos un enlazante que se une covalentemente a la molécula artificial de ácido nucleico, y al menos un lípido que se une covalentemente a este ligante. Alternativamente, una molécula artificial de ácido nucleico modificada con lípido puede comprender al menos una molécula artificial de ácido nucleico como se define aquí y al menos un lípido, de manera preferente bifuncional, que se une covalentemente, de manera preferente sin ligante, a una molécula artificial de ácido nucleico. De acuerdo con una tercera alternativa, una molécula artificial de ácido nucleico modificada con lípido puede comprender una molécula artificial de ácido nucleico como se define aquí, al menos un ligante que se une covalentemente a esa molécula artificial de ácido nucleico, al menos un lípido que se une covalentemente a este ligante y adicionalmente al menos un lípido, preferentemente bifuncional, que se une covalentemente, preferentemente sin ligante, a la molécula artificial de ácido nucleico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un vector que comprende

- a) al menos un elemento de la región 5'-no traducida (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que corresponden al menos al 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene al menos un 80% de identidad con la 5'UTR de origen natural;
- 30 b) al menos un marco de lectura abierto (ORF);
- c) un tallo-bucle de histona; y

donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'TOP y donde el al menos un elemento 5'UTR aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto a partir de la molécula de ácido nucleico artificial.

El sitio de donación puede ser adecuado para aceptar un marco de lectura abierto, es decir un marco de lectura abierto que codifica una proteína o un péptido a expresar puede clonarse en el vector a través del sitio de clonación.

El al menos un elemento 5'UTR, el al menos un ORF y el al menos un tallo-bucle de histona se describen aquí para la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. El sitio de clonación puede ser cualquier secuencia adecuada para la introducción en un marco de lectura abierto o una secuencia que comprende un marco de lectura abierto, tal como uno o más sitios de restricción.

Así, el vector que comprende un sitio de clonación preferentemente es adecuado para insertar un marco de lectura abierto en el vector. De manera preferente, puede ser adecuado para insertar un marco de lectura abierto entre el elemento 5'UTR y una estructura 3' deseada, tal como un tallo-bucle de histona, una secuencia poli(A), una señal de poliadenilación y/o un elemento 3'UTR, de manera más preferente es adecuado para la inserción de la estructura 5' a 3' y el elemento 3' a 5'UTR. Por ejemplo la estructura 3' puede comprender un tallo-bucle de histona, una secuencia poli(A) o una señal de poliadenilación y/o un elemento 3'UTR como se describe en lo anterior. De esta manera el tallo-bucle de histona, la secuencia poli(A) y/o la señal de poliadenilación y el elemento 3'UTR puede presentarse en cualquier orden deseado. De manera preferente, el sitio de clonación o el ORF se sitúa en la estructura 5' a 3'UTR, de manera preferente en proximidad cercana al extremo 5' de tallo-bucle de histona, secuencia poli(A), señal de poliadenilación y/o un elemento 3'UTR como se describe en lo anterior. Por ejemplo, el sitio de clonación o el ORF se pueden conectar directamente al extremo 5' del tallo-bucle de histona, secuencia poli(A), señal de poliadenilación y/o un elemento 3'UTR o se pueden conectar a través de un tramo de nucleótidos, tal como un tramo de 2, 4, 6, 8, 10, 20, etc. nucleótidos como se describe arriba para la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. De manera preferente, el sitio de clonación o el ORF se sitúa 3' al elemento 5'UTR, de manera preferente en proximidad cercana al extremo 3' del elemento 5'UTR. Por ejemplo, el sitio de donación o el ORF se pueden conectar directamente al extremo 3' del elemento 5'UTR o se pueden

conectar a través de un tramo de nucleótidos, tal como un tramo de 2, 4, 6, 8, 10, 20, etc., nucleótidos como se describe en lo anterior para la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención.

- De manera preferente, el vector de acuerdo con la presente invención es adecuado para producir la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, preferentemente para producir un ARNm de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, insertando opcionalmente un marco de lectura abierto o una secuencia que comprende un marco de lectura abierto en el vector y transcribir el vector. Así, de manera preferente, el vector comprende los elementos necesarios para transcripción, tal como un promotor, por ejemplo un promotor de ARN- polimerasa. De manera preferente, el vector es adecuado para la transcripción utilizando sistemas de transcripción eucarióticos, procarióticos, virales o fago, tales como células eucarióticas, células procarióticas, o sistemas de transcripción *in vitro* eucarióticas, procarióticas, virales o fago. Así, por ejemplo, el vector puede comprender una secuencia promotora reconocida por una polimerasa, tal como por una ARN polimerasa, por ejemplo una ARN polimerasa eucariótica, procariótica, viral, o fago. En una realización preferida, el vector comprende un promotor de ARN polimerasa fago tal como un promotor SP6 o T7, de manera preferente T7. De manera preferente, el vector es adecuado para la transcripción *in vitro* utilizando un sistema de transcripción *in vitro* basado en fago, tal como un sistema de transcripción *in vitro* basado en T7 ARN polimerasa. El vector puede comprender además una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación y/o una secuencia poli(C) como se describe anteriormente para la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención.
- El vector puede ser un vector de ARN o un vector de ADN. De manera preferente, el vector es un vector de ADN. El vector puede ser cualquier vector conocido por el experto, tal como un vector viral o un vector plásmido. De manera preferente, el vector es un vector plásmido, en especial un vector de ADN plásmido.

En una realización preferida, el vector de acuerdo con la presente invención comprende o codifica la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención.

- De manera preferente, un vector de acuerdo con la presente invención comprende una secuencia de acuerdo con las SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461, SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de acuerdo con las SEQ ID NOs. 1368 o 1452-1460, un fragmento de la misma como se describe en lo anterior, o una secuencia de ARN correspondiente, o una secuencia que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%; de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de acuerdo con cualquiera de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461, SEQ ID NO. 1462, o una secuencia de acuerdo con SEQ ID NOs. 1368 o 1452-1460, un fragmento de la misma como se describe en lo anterior, de manera preferente a fragmento funcional de la misma, o una secuencia de ARN correspondiente.

- Preferentemente, un vector de acuerdo con la presente invención comprende una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos. 1369-1390 y 1434, un fragmento de la misma como se describe en lo anterior o una secuencia de ARN correspondiente, o una secuencia que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%; de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos. 1369-1390 y 1434 o un fragmento de la misma como se describe en lo anterior, de manera preferente un fragmento funcional de la misma, o una secuencia de ARN correspondiente.

- De manera preferente, un vector de acuerdo con la presente invención comprende una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos. 1391-1433 o una secuencia de ARN correspondiente, o una secuencia que tiene una identidad de al menos aproximadamente 75%, de manera preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 85%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 90%; de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95% con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID No. 1433 como se describe en lo anterior o una secuencia de ARN correspondiente.

- De manera preferente, el vector es una molécula circular. De manera preferente, el vector es una molécula de doble hebra, tal como una molécula de ADN de doble hebra. Tal molécula de ADN preferentemente de doble hebra circular se puede utilizar independientemente como una forma de almacenamiento para la molécula artificial de ácido nucleico inventiva. Adicionalmente, se puede utilizar para la transfección de células, por ejemplo células cultivadas. También se puede utilizar para la transcripción *in vitro* para obtener una molécula de ARN artificial de acuerdo con la invención.

De manera preferente, el vector, preferentemente el vector circular, es linealizable, por ejemplo por la digestión de

enzimas de restricción. En una realización preferida, el vector comprende un sitio de escisión tal como un sitio de restricción, en especial un sitio de escisión único situado inmediatamente 3' al marco de lectura abierto o – si está presente, al tallo-bucle de histona, o - si está presente - a la secuencia poli(A) o la señal de poliadenilación, o - si está presente - al elemento 3'UTR, o - si está presente - a la secuencia poli(C). Así, preferentemente, el producto  
 5 obtenido al linealizar el vector termina en el extremo 3' con el extremo 3' del marco de lectura abierto, o – si está presente – con el extremo 3' del tallo-bucle de histona, o - si está presente - con el extremo 3' de la secuencia poli(A) o el extremo 3' de la señal de poliadenilación, o - si está presente - con el extremo 3' de un elemento 3'UTR, más algunos nucleótidos opcionales, por ejemplo que permanecen del sitio de restricción después de la escisión.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una célula que comprende la molécula artificial de ácido nucleico  
 10 de acuerdo con la presente invención o el vector de acuerdo con la presente invención. La célula puede ser cualquier célula, tal como una célula bacteriana, célula de insecto, célula de planta, célula de vertebrado, por ejemplo una célula de mamífero. Tal célula puede emplearse, por ejemplo, para la replicación del vector de la presente invención, por ejemplo en una célula bacteriana. Adicionalmente, la célula se puede utilizar para transcribir la molécula artificial de ácido nucleico o el vector de acuerdo con la presente invención y/o traducir el marco de  
 15 lectura abierto de la molécula artificial de ácido nucleico o el vector de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la célula se puede utilizar para producir proteínas recombinantes.

Las células de acuerdo con la presente invención se obtienen, por ejemplo, por métodos de transferencia de ácidos nucleicos estándar, tales como métodos de transfección estándares. Por ejemplo, la molécula artificial de ácido nucleico o el vector de acuerdo con la presente invención se pueden transferir en la célula por electroporación,  
 20 lipofección, por ejemplo basada en lípidos catiónicos y/o liposomas, precipitación de fosfato de calcio, transfección basada en las partículas, transfección en virus, o basada en polímeros catiónicos, tal como DEAE-dextrano o polietilimina, etc.

De manera preferente, la célula es una célula de mamífero, tal como una célula de un sujeto humano, un animal doméstico, un animal de laboratorio, tal como una célula de ratón o rata. De manera preferente la célula es una  
 25 célula humana. La célula puede ser una célula de una línea celular establecida, tal como una célula CHO, BHK, 293T, COS-7, HELA, HEK etc., o puede ser una célula primaria, tal como una célula HDF, de manera preferente una célula aislada de un organismo. En una realización preferida, la célula es una célula aislada de un sujeto mamífero, de manera preferente de un sujeto humano. Por ejemplo, la célula puede ser una célula inmune, tal como una célula dendrítica, una célula cancerosa o tumoral, o cualquier célula somática etc., de manera preferente de un sujeto  
 30 mamífero, de manera preferente de un sujeto humano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención o la célula de acuerdo con la presente invención. La composición farmacéutica de acuerdo con la  
 35 invención se puede utilizar, por ejemplo, en una vacuna, por ejemplo, para la vacunación genética. Así, el ORF puede, por ejemplo, codificar un antígeno que se administra a un paciente para la vacunación. De esta manera, en una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una vacuna. Adicionalmente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede utilizar, por ejemplo, para la terapia génica.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes, vehículos, cargas y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En el contexto de la presente invención, un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye típicamente una base líquida o no líquida para la composición farmacéutica inventiva. En una  
 40 realización, la composición farmacéutica inventiva. En una realización, la composición farmacéutica se proporciona en forma líquida. En este contexto, preferentemente el vehículo se basa en agua, tal como agua libre de pirógenos, solución salina isotónica o soluciones amortiguadas (acuosa), por ejemplo soluciones tampón fosfato, citrato etc. La solución tampón puede ser hipertónica, isotónica o hipotónica en referencia al medio de referencia específico, es decir la solución tampón puede tener un contenido de sal más alto, idéntico, más bajo con respecto al medio de  
 45 referencia específico, donde preferentemente se emplean concentraciones de las sales antes mencionadas que no produzcan daños a las células de mamífero por osmosis u otros efectos de la concentración. Medios de referencia son por ejemplo líquidos que se emplean en los métodos “*in vivo*”, tales como sangre, líquidos linfáticos, citosólicos o otros líquidos corporales, o por ejemplo líquidos que se pueden utilizar como medios de referencia en métodos “*in vitro*”, tales como soluciones tampón comunes o líquidas. Tales soluciones tampón o líquidos comunes son conocidos por el experto. La solución lactato de Ringer es particularmente preferente como base líquida.

Se pueden utilizar uno o más cargas o diluyentes sólidos o líquidos compatibles o compuestos encapsulantes adecuados para la administración a un paciente, así en como la composición farmacéutica inventiva. El término  
 55 “compatible” como se utiliza aquí significa preferentemente que estos componentes de la composición farmacéutica inventiva son capaces de mezclarse con el ácido nucleico inventivo, el vector o células como se define aquí de manera que no se aparece una interacción que reduzca sustancialmente la efectividad farmacéutica de la composición farmacéutica inventiva bajo las condiciones de uso típicas.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender opcionalmente uno o más componentes farmacéuticamente activos adicionales. Un componente farmacéuticamente activo en este contexto es un compuesto que tiene un efecto terapéutico para sanar, mejorar o prevenir una indicación o enfermedad particular. Tales compuestos incluyen, sin limitación, péptidos o proteínas, ácidos nucleicos, compuestos orgánicos o inorgánicos de bajo peso molecular (terapéuticamente activo) (con un peso molecular inferior a 5.000, de manera preferente inferior a 1.000), azúcares, antígenos o anticuerpos, agentes terapéuticos ya conocidos en la técnica

- 5 inorgánicos de bajo peso molecular (terapéuticamente activo) (con un peso molecular inferior a 5.000, de manera preferente inferior a 1.000), azúcares, antígenos o anticuerpos, agentes terapéuticos ya conocidos en la técnica previa, células antigénicas, fragmentos celulares antigénicos, fracciones celulares, componentes de pared celular (por ejemplo polisacáridos), patógenos atenuados o desactivados, modificados (por ejemplo químicamente o por irradiación) (virus, bacterias, etc.).
- 10 Adicionalmente, la composición farmacéutica inventiva puede comprender un portador para la molécula artificial de ácido nucleico o el vector. Tal portador puede ser adecuado para mediar la disolución en líquidos aceptables y fisiológicos, para el transporte y la captación celular de la molécula artificial de ácido nucleico activa farmacéutica o del vector. Por consiguiente, tal portador puede ser un componente adecuado para el depósito y el suministro de una molécula artificial de ácido nucleico o de un vector de acuerdo con la invención. Tales componentes pueden ser, por
- 15 ejemplo, portadores o compuestos catiónicos o policatiónicos que pueden servir como agentes de transfección o de formación de complejos.

- Agentes de transfección o de formación de complejos particularmente preferidos en este contexto son compuestos catiónicos o policatiónicos, incluyendo protamina, nucleolina, espermína o espermidina, u otros péptidos o proteínas catiónicas, tales como poli-L-lisina (PLL), poli-arginina, polipéptidos básicos, péptidos penetrantes de células (CPPs),
- 20 incluyendo péptidos de ligación a VIH, Vlh-1 Tat (VIH), péptidos derivados de Tat, Penetratina, péptidos derivados de VP22 o análogos, HSV VP22 (Herpes simple), MAP, KALA o dominios de transducción de proteínas (PTDs), PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en arginina, péptidos ricos en lisina, MPG-péptido(s), Pep-1, L-oligómeros, péptido(s) de Calcitonina, péptidos derivados de Antennapedia (particularmente de *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsI, FGF, Lactoferrina, Transportana, Buforin-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos
- 25 derivados de hCT, SAP, o histonas.

Además, tales compuestos o portadores catiónicos o policatiónicos pueden ser péptidos o proteínas catiónicas o policatiónicas que preferentemente comprenden o están modificados adicionalmente para comprender al menos una porción -SH. De manera preferente, un portador catiónico o policatiónico se selecciona de péptidos catiónicos de la siguiente fórmula suma (III):

- 30 
$$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}; \text{ fórmula (III)}$$
 donde  $l + m + n + o + x = 3-100$ , y  $l, m, n$  u o independientemente uno de otro es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) representen al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido; y Xaa es cualquier aminoácido
- 35 seleccionado de aminoácidos nativos (= de origen natural) o no nativos excepto de Arg, Lys, His u Orn; y  $x$  es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa no exceda el 90% de todos los aminoácidos del oligopéptido. Cualquiera de los aminoácidos Arg, Lys, His, Orn y Xaa pueden estar en cualquier lugar del péptido. En este contexto, péptidos o proteínas catiónicas en el intervalo de 7-30 aminoácidos son
- 40 particularmente preferentes.

Además, el péptido o proteína catiónico o policatiónica definidos de acuerdo con fórmula  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$  (fórmula (III)) como se muestra en lo anterior y que comprende o se modifica adicionalmente para comprender al menos una porción -SH, puede seleccionarse, sin limitarse a, la subfórmula (IIIa):

- 45 
$$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\} \text{ subfórmula (IIIa)}$$
 donde  $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o$ ; y  $x$  son como se definen aquí, Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos nativos (= de origen natural) o no nativos excepto de Arg, Lys, His, Orn o Cys e  $y$  es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido. Además, el péptido catiónico o
- 50 policatiónico se puede seleccionar de la subfórmula (IIIb):

- $$Cys_1 \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\} Cys_2 \text{ subfórmula (IIIb)}$$
 donde la fórmula empírica  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$  (fórmula (III)) es como se define aquí y forma un núcleo de una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la fórmula (semi-empírica) (III) y donde  $Cys_1$  y  $Cys_2$  son Cisteínas
- 55 próximas a, o terminales a  $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ .

Compuestos catiónicos o policatiónicos preferidos adicionales que se pueden utilizar como agente de transfección o

formación de complejo pueden incluir polisacáridos catiónicos, por ejemplo quitosano, polibreno, polímeros catiónicos, por ejemplo polietilenimina (PEI), lípidos catiónicos, por ejemplo DOTMA: cloruro de [1-(2,3-sioleiloxi)propil]]-N,N,N-trimetilamonio, DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: Dioleil fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: Diocetadecilamidoglicilspemina, DIMRI: bromuro de dimiristo-oxipropil-dimetil-hidroxietil-amonio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano, DC-6-14: cloruro de O,O-ditetradecanoil-N-( $\alpha$ -trimetilamonioacetil)diolanolamina, CLIP1: cloruro de rac-[(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxietil)]-dimetilamonio, CLIP6: rac-[2(2,3-dihexadeciloxipropil-oximetiloxi)etil]trimetilamonio, CLIP9: rac-[2(2,3-dihexadeciloxipropil-oxisucciniloxi)etil]-trimetilamonio, oligofectamina, o polímeros catiónicos o policationicos, por ejemplo poliaminoácidos modificados, tales como polímeros de  $\beta$ aminoácido o poliamidas inversas, etc., polietilenos modificados, tales como PVP (bromuro de poli(N-etil-4-vinilpiridinio)), etc., acrilatos modificados tales como pDMAEMA (poli(dimetilaminoetil metilacrilato)), etc., amidoaminas modificadas tales como pAMAM (poli(amidoamina)), etc., poli-beta-aminoésteres modificados (PBAE), como polímeros de 1,4-butanodiol-diacrilato-co-5-amino-1-pentanol modificados en el extremo con diamina, etc., dendrímeros, tales como dendrímeros de polipropilamina o dendrímeros basados en pAMAM, etc., poliimina(s), tal como PEI: poli(etilenimina), poli(propilenimina), etc., polialilamina, polímeros basados en la cadena principal de azúcar, tales como polímeros basados en ciclodextrina, polímeros basados en dextrano, quitosano, etc., polímeros basados en cadena principal de silano, tal como copolímeros PMOXA-PDMS, etc., polímeros en bloque que consisten en una combinación de uno o más bloques catiónicos (por ejemplo seleccionados de un polímero catiónico como se menciona en lo anterior) y de uno o más bloques hidrofílicos o hidrofóbicos (por ejemplo polietilenglicol); etc.

En este contexto, se prefiere particularmente que la molécula artificial de ácido nucleico inventiva o el vector inventivo esté complejoado al menos parcialmente con un compuesto catiónico o policationico, de manera preferente proteínas o péptidos catiónicos. Parcialmente significa que solo una parte de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva o del vector inventivo está complejada con un compuesto catiónico o policationico y que el resto de la molécula artificial de ácido nucleico inventiva o el vector inventivo está en forma no complejada (libre). De manera preferente, la relación entre el ácido nucleico complejoado y el ácido nucleico libre se selecciona de un intervalo de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 1:10 (p/p), de manera más preferente de un intervalo de aproximadamente 4:1 (p/p) a aproximadamente 1:8 (p/p), aún de manera más preferente de un intervalo de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:5 (p/p) o 1:3 (p/p), y de manera mucho más preferente la relación entre el ácido nucleico complejoado y el ácido nucleico libre se selecciona de una relación de aproximadamente 1:1 (p/p).

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender opcionalmente además uno o más adyuvantes, por ejemplo adyuvantes para estimular el sistema inmunitario innato, o para mejorar la captación celular de la molécula o el vector de ácido nucleico artificial. En este contexto, un adyuvante se puede entender como cualquier compuesto adecuado para iniciar o incrementar una respuesta inmunitaria del sistema inmunitario innato, es decir una respuesta inmunitaria no específica. En otras palabras, cuando se administra, la composición farmacéutica inventiva preferentemente induce una respuesta inmunitaria innata debida al adyuvante contenido opcionalmente la misma. De manera preferente, tal adyuvante puede ser un adyuvante que soporta la inducción de una respuesta inmunitaria innata en un mamífero. Tal adyuvante puede ser, por ejemplo, un ácido nucleico inmunoestimulador, es decir un ácido nucleico que puede ligarse a un receptor similar a Toll o similar, de manera preferente un ARN inmunoestimulante.

Tales adyuvantes, preferentemente tales ácidos nucleicos inmunoestimuladores, pueden inducir una respuesta inmunitaria innata, es decir inespecífica, que puede soportar una respuesta inmunitaria específica, es decir adaptativa, al péptido o proteína, es decir el antígeno codificado por una molécula artificial de ácido nucleico de la composición farmacéutica, preferentemente la vacuna.

La composición farmacéutica inventiva también puede comprender adicionalmente cualquier compuesto adicional conocido por ser inmunoestimulador debido a su afinidad de unión (como ligando) a receptores similares a Toll humanos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, o debido a su afinidad de ligación (como ligandos) a receptores similares a Toll murino TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13.

Otros aditivos que se pueden incluir en la composición farmacéutica inventiva son, por ejemplo, emulsificantes, por ejemplo Tween<sup>MR</sup>; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes que imparten sabor, portadores farmacéuticos; agentes formadores de comprimidos; estabilizantes, antioxidantes; conservantes, etc.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención preferentemente comprende una "cantidad segura y efectiva" de los componentes de la composición farmacéutica, en particular de la secuencia de ácidos nucleicos inventiva, el vector y/o las células como se definen aquí. Como se utiliza aquí, una "cantidad segura y efectiva" significa una cantidad suficiente para inducir significativamente una modificación positiva de una

enfermedad o trastorno como se define aquí. Al mismo tiempo, sin embargo, una “cantidad segura y efectiva” preferentemente evita efectos secundarios serios y permite una relación sensible entre ventaja y riesgo. La determinación de estos límites se sitúa típicamente dentro del alcance del juicio médico sensible.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para su uso como medicamento, por ejemplo como una vacuna (en vacunación genética), o en la terapia génica.

10 La molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuadas para cualquier aplicación médica que haga uso de la acción terapéutica o del efecto de péptidos, polipéptidos o proteínas, o cuando la complementación de un péptido o proteína particular sea necesaria. De esta manera, la presente invención proporciona la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos susceptibles de tratamiento por la acción terapéutica o el efecto de los péptidos, polipéptidos, o proteínas o susceptibles para el tratamiento por la complementación de un péptido, polipéptido o proteína particular. Por ejemplo, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedades genéticas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cancerosas o relacionadas con tumores, enfermedades infecciosas, enfermedades crónicas o similares, por ejemplo, por vacunación genética o terapia génica.

25 En particular, tales tratamientos terapéuticos que se benefician de una presencia estable, prolongada y/o incrementada de péptidos terapéuticos, polipéptidos o proteínas en un sujeto a tratar son especialmente adecuados como aplicación médica en el contexto de la presente invención, puesto que el elemento 5'UTR en particular en combinación con un tallo-bucle de histona proporciona una expresión de la proteína incrementada del ORF de la molécula de ácido nucleico inventiva. Así, una aplicación médica particularmente adecuada para la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es la vacunación, por ejemplo contra infecciones o tumores. De esta manera, la presente invención proporciona la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para vacunar un sujeto, en especial un sujeto mamífero, en particular un sujeto humano. Los tratamientos de vacunación preferidos son vacunación contra enfermedades infecciosas, tales como bacterianas por protozoarios o infecciones virales, y vacunación anti-tumoral. Tales tratamientos de vacunación pueden ser profilácticos o terapéuticos.

40 Dependiendo de la enfermedad a tratar o prevenir se selecciona el ORF. Por ejemplo, el marco de lectura abierto puede codificar una proteína que tiene que ser administrada a un paciente que sufre de una falta total o al menos una pérdida parcial de la función de una proteína, tal como un paciente que sufre de una enfermedad genética. Adicionalmente, el marco de lectura abierto se puede elegir para un ORF que codifica un péptido o proteína que influye benéficamente en una enfermedad o afección de un sujeto. Adicionalmente, el marco de lectura abierto puede codificar un péptido o proteína que afecta a la regulación por decremento de una sobreproducción patológica de un péptido o proteína natural o eliminación de células que expresan patológicamente una proteína o péptido. Tal falta, pérdida de función o sobreproducción puede aparecer, por ejemplo, en el contexto tumoral y neoplasia, enfermedades autoinmunitarias, alergias, infecciones, enfermedades crónicas o similares. Adicionalmente, el marco de lectura abierto puede codificar un antígeno inmunógeno, por ejemplo un epítipo de un patógeno o para el antígeno tumoral. Así, en las realizaciones preferidas, la molécula artificial de ácido nucleico o el vector de acuerdo con la presente invención comprende un ORF que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en un antígeno inmunógeno, por ejemplo un epítipo de un patógeno, o un antígeno asociado a tumor, un elemento 5'UTR como se describe arriba, de manera preferente un tallo-bucle de histona como se describe aquí, y componentes adicionales opcionales, tales como un elemento 3'UTR y/o una secuencia poli(A) y/o una secuencia poli(C), etc. como se describe aquí.

55 En el contexto de la aplicación médica, en particular en el contexto de la vacunación, se prefiere que la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención sea ARN, de manera preferente ARNm, puesto que el ADN tiene el riesgo de inducir una respuesta inmunitaria anti-ADN y tiende a insertarse en el ADN genómico. Sin embargo, en algunas realizaciones, por ejemplo si un vehículo de administración viral tal como un vehículo de administración adenoviral se utiliza para administración de la molécula artificial de ácido nucleico o el vector de acuerdo con la presente invención, por ejemplo en el contexto de tratamientos terapéuticos génicos, puede ser deseable que molécula artificial de ácido nucleico o el vector sea una molécula de ADN.



La molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se pueden administrar vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o vía un depósito implantado. El término parenteral como se utiliza aquí incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional, intracraneal, transdérmica, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, intracardiaca, intraarterial, e inyección sublingual o técnicas de infusión.

Preferentemente, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administran vía parenteral, por ejemplo por inyección parenteral, de manera más preferente por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional, intracraneal, transdérmica, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, intracardiaca, intraarterial, sublingual o vía técnicas de infusión. Es particularmente preferente la inyección intradérmica e intramuscular. Las formas inyectables estériles de la composición farmacéutica inventiva pueden ser suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas en el campo, utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

La molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas.

La molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles para la aplicación tópica, por ejemplo incluyendo enfermedades de la piel o cualquier otro tejido epitelial accesible. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. Para aplicaciones tópicas, la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se pueden formular en un ungüento adecuado suspendido disuelto en uno o más portadores.

En una realización, el uso como un medicamento comprende la etapa de transfectar células de mamífero, de manera preferente transfección *in vitro* de células de mamífero, de manera más preferente transfección *in vitro* de células aisladas de un sujeto a tratar con el medicamento. Si el uso comprende la transfección *in vitro* de células aisladas, el uso como un medicamento puede comprender además la (re)administración de las células transfectadas al paciente. El uso de las moléculas de ácidos nucleicos artificiales inventivas o del vector como medicamento puede comprender además la etapa de seleccionar de células aisladas exitosamente transfectadas. Así, puede ser ventajoso si el vector comprende además un marcador de selección. También, el uso como medicamento puede comprender la transfección *in vitro* de células aisladas y la purificación de un producto de expresión, es decir el péptido o proteína codificada a partir de estas células. El péptido o proteína purificada se puede administrar subsecuentemente a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno como se describe anteriormente, que comprende administrar la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, el vector de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención a un sujeto que lo necesite.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende la transfección de una célula con una molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención o con el vector de acuerdo con la presente invención. La transfección se puede llevar a cabo *in vitro* o *in vivo*. En una realización preferida, la transfección de una célula se lleva a cabo *in vitro* y la célula transfectada se administra a un sujeto que lo necesite, preferentemente a un paciente humano. De manera preferente, la célula a transfectar *in vitro* es una célula aislada del sujeto, de manera preferente del paciente humano. Así, la presente invención proporciona un método de tratamiento que comprende las etapas de aislar una célula de un sujeto, de manera preferente de un paciente humano, transfectar la célula aislada con la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención o el vector de acuerdo con la presente invención, y administrar la célula transfectada al sujeto, de manera preferente al paciente humano.

El método para tratar o prevenir un trastorno de acuerdo con la presente invención preferentemente es un método de vacunación y/o un método de terapia génica como se describe anteriormente.

Como se describe en lo anterior, el elemento 5'UTR, de manera preferente el tallo-bucle de histona, y opcionalmente

la secuencia poli(A) y/o el elemento 3'UTR son capaces de incrementar la producción de proteínas de una molécula artificial de ácido nucleico, tal como un ARNm o vector, que comprende sus elementos y un ORF, preferentemente al menos de forma aditiva, preferentemente sinérgica. Así, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para incrementar la producción de proteínas de una molécula artificial de ácido nucleico que comprende

5 la etapa de asociar la molécula artificial de ácido nucleico, de manera preferente con un ORF contenido dentro de la molécula artificial de ácido nucleico, con (i) al menos un elemento de región no traducida 5' (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la 5'UTR de un gen TOP, un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponden con al menos el 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP, o una variante de la 5'UTR de un gen TOP ,

10 donde la variante tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con la 5'UTR natural, preferentemente (ii) al menos un tallo-bucle de histona como se describe aquí, donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'TOP y donde el al menos un elemento 5'UTR aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto, y opcionalmente uno o más elementos adicionales, como una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación y/o una secuencia poli(C) y/o un elemento 3'UTR, que comprende

15 o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos derivada de la 3'UTR de un gen de cordado, de manera preferente un vertebrado, de manera más preferente un gen de mamífero, de manera mucho más preferente un gen humano, o de variante de la 3'UTR de un gen de cordado, de manera preferente un gen de vertebrado, de manera más preferente un gen de mamífero, de manera mucho más preferente de un gen humano como se describe en lo anterior.

20 La asociación de la molécula artificial de ácido nucleico o del vector con un elemento 5'UTR y un tallo-bucle de histona, así como elementos adicionales opcionales, en el contexto de la presente invención significa preferentemente asociar funcionalmente o combinar funcionalmente una molécula artificial de ácido nucleico, por ejemplo que comprende un ORF, tal como un ARNm o un vector, con el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona y opcionalmente la secuencia poli(A) y/o el elemento 3'UTR . Esto significa que la molécula artificial de ácido nucleico, el ORF contenido dentro de la molécula artificial de ácido nucleico, el elemento 5'UTR y preferentemente el tallo-bucle de histona y los elementos adicionales opcionales, tales como la secuencia de poli(A) y/o el elemento 3'UTR como se describe en lo anterior, se asocian o acoplan de forma que la función del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona y los elementos adicionales opcionales, por ejemplo la función que incrementa la producción de proteínas, es ejercida. Típicamente, esto significa que el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona y opcionalmente la secuencia poli(A) y/o el elemento 3'UTR se integran en la molécula artificial de ácido nucleico, de manera preferente en la molécula de ARNm o el vector, de forma que el marco de lectura abierto está entre el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona y la secuencia poli(A) opcional y/o el elemento 3'UTR opcional.

El producto de dicho método es preferentemente la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención o el vector de acuerdo con la presente invención. De esta manera, la naturaleza y secuencia de los

35 elementos, tal como del elemento 5'UTR, el tallo-bucle de histona, la secuencia poli(A), la señal de poliadenilación, la secuencia poli(C), el elemento 3'UTR son como se describen anterioremtne para la molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención o para el vector de acuerdo con la presente invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de al menos un elemento de región no traducida 5' (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la 5'UTR de un gen TOP, un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponde con al menos el 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP, o una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene una identidad de al menos el 80% con la 5'UTR natural, al menos un tallo-bucle de histona y opcionalmente elementos adicionales, tal como una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación y/o una señal poli(C) y/o un elemento 3'UTR que comprende o consiste en una

40 secuencia de ácidos nucleicos derivada de la 3'UTR de un gen de cordado, de manera preferente un gen de vertebrado, de manera más preferente un gen de mamífero, de manera preferente un gen de humano, o de una variante de la 3'UTR de un gen de cordado, de manera preferente un gen de vertebrado, de manera más preferente un gen de mamífero, de manera mucho más preferente un gen de humano gene como se describe en lo anterior para incrementar la producción de proteínas de una molécula artificial de ácido nucleico, tal como un ARNm o un vector.

50

El uso de acuerdo con la presente invención preferentemente comprende asociar la molécula artificial de ácido nucleico con el elemento 5'UTR, el tallo-bucle de histona y elementos adicionales opcionales, tales como una secuencia poli(A) o un elemento 3'UTR etc., como se describe anteriormente.

Los compuestos e ingredientes de la composición farmacéutica inventiva también se pueden fabricar y comerciar por separado. De esta manera, la invención se refiere además de un kit o kit de partes que comprende una molécula artificial de ácido nucleico de acuerdo con la invención, un vector de acuerdo con la presente invención, una célula de acuerdo con la invención y/o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. De manera preferente, tal kit o kit de partes puede además comprender instrucciones para el uso, células para transfección, un adyuvante, un medio para la administración de la composición farmacéutica, un portador farmacéuticamente aceptable y/o una

55

solución farmacéuticamente aceptable para disolver o diluir la molécula artificial de ácido nucleico, el vector, las células o la composición farmacéutica.

Las siguientes Figuras, Secuencias y Ejemplos se proponen para ilustrar la invención. No se proponen para limitar el contenido de la invención a los mismos.

5 Figura 1: muestra la secuencia consenso tallo-bucle de histona generada a partir de secuencias tallo-bucle de metazoarios y protozoarios (como es reportado por Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), ARN (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308). 4.001 secuencias de bucle-histona de metazoarios y protozoarios se alinearon, indicándose la cantidad de nucleótidos que se producen para cada posición en la secuencia tallo-bucle. La secuencia consenso generada que representa todos los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas se proporciona utilizando el código de nucleótidos de una letra. Además de la secuencia consenso, se muestran secuencias que representan al menos 99%, 95% y 90% de los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas.

15 Figura 2: muestra la secuencia consenso de tallo-bucle de histona generada de las secuencias de tallo-bucle de protozoarios (como es reportado por Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), ARN (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308). 131 secuencias de tallo-bucle de histona de protozoarios se alinearon, indicándose la cantidad de los nucleótidos que producen para cada posición en la secuencia de tallo-bucle. La secuencia consenso generada que representa todos los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas se proporciona utilizando el código de nucleótido de una letra. Además de la secuencia consenso, se muestran secuencias que representan al menos 99%, 95% y 90% de los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas.

20 Figura 3: muestra la secuencia consenso de tallo-bucle de histona generada de las secuencias de tallo-bucle de metazoario (como es reportado por Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), ARN (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308). 3.870 secuencias de tallo-bucle de histona de metazoario se alinearon y la cantidad de los nucleótidos que producen se indica para cada posición en la secuencia de tallo-bucle. La secuencia consenso generada que representa todos los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas se proporcionan utilizando el código de nucleótido de una letra. Además la secuencia consenso, se muestran secuencias que representan al menos 99%, 95% y 90% de los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas.

30 Figura 4: muestra la secuencia consenso de tallo-bucle de histona generada de las secuencias de tallo-bucle de vertebrado (como se reporta por Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), ARN (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308). 1.333 secuencias de tallo-bucle de histona de vertebrado se alinearon y la cantidad de los nucleótidos que producen se indica para cada posición en la secuencia de tallo-bucle. La secuencia consenso generada que representa todos los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas se proporciona utilizando el código de nucleótido de una letra. Además de la secuencia consenso, se muestran secuencias que representan al menos 99%, 95% y 90% de los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas.

35 Figura 5: muestra la secuencia consenso de tallo-bucle de histona generada de secuencias de tallo-bucle de humano (*Homo sapiens*) (como es reportado por Dávila López, M., & Samuelsson, T. (2008), ARN (Nueva York, N.Y.), 14(1), 1-10. doi:10.1261/rna.782308). 84 secuencias de tallo-bucle de histona de humanos se alinearon y la cantidad de los nucleótidos que producen se indica para cada posición en la secuencia de tallo-bucle. La secuencia consenso generada que representa los nucleótidos presentados en las secuencias analizadas se proporciona utilizando el código de nucleótidos de una letra. Además de las secuencia consenso, se muestran secuencias que representan al menos 99%, 95% y 90% de los nucleótidos presentes en las secuencias analizadas.

40 Figura 6: muestra la secuencia de nucleótidos de una molécula de nucleótido que codifica luciferasa de *Photinus pyralis* PpLuc(GC) – ag – A64. Este constructo artificial no comprende un elemento 5'UTR o un tallo-bucle de histona. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursiva. La secuencia representada en la Figura 6 corresponde a SEQ ID No. 1364.

45 Figura 7: muestra la secuencia de nucleótidos de RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – C30 – histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal se insertó 5' del ORF. Una histona SL se adjuntó 3' de A64 poli(A). La región de codificación para PpLuc(GC) en cursiva. La secuencia del elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 7 corresponde a SEQ ID No. 1365.

50 Figura 8: muestra que la combinación del elemento 5'UTR derivado de la 5'UTR del gen de TOP RPL32 y un tallo-bucle de histona incrementa la producción de proteínas del ARNm en gran medida. El efecto de la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona en la expresión de luciferasa del ARNm se examinó. Para este fin, diferentes ARNm se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF) por lipofección. Los niveles de luciferasa se midieron 24 horas después de la transfección. La luciferasa se expresó daramente del ARNm que no tiene el elemento 5'UTR ni histonaSL. Sorprendentemente sin embargo, la combinación del elemento 5'UTR e histonaSL incrementaron en gran medida el nivel de luciferasa. La magnitud del aumento del nivel de luciferasa debido a la

55

combinación del elemento 5'UTR y la histonaSL en el mismo ARNm indica que están actuando sinérgicamente. Los datos se muestran como media RLU  $\pm$  SD (unidades de luz relativas  $\pm$  desviación estándar) para las transfecciones en duplicado. RLU se resume en el Ejemplo 5.1.

5 Figura 9: muestra la secuencia de nucleótidos de PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. Una histonaSL se adjuntó 3' de A64 poli(A). La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursiva. La secuencia de tallo-bucle de histona se subraya. La secuencia representada en la Figura 9 corresponde a SEQ ID No. 1464.

10 Figura 10: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl32 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal se insertó 5' del ORF. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursiva. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 10 corresponde a SEQ ID No. 1463.

15 Figura 11: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal se insertó 5' del ORF. Una histonaSL se adjuntó 3' de A64 poli(A). La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursiva. La secuencia del elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 11 corresponde a SEQ ID No. 1480.

20 Figura 12: representación gráfica del efecto del elemento 5'UTR derivado de la 5'UTR del gen TOP RPL32, el tallo-bucle de histona y la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona en la expresión de ARNm de luciferasa. Una variedad de ARNm se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF) por lipofección. Los niveles de luciferasa se midieron a 8, 24, y 48 horas después de la transfección. Ambos, ya sea el tallo-bucle de histona o el elemento 5'UTR incrementan los niveles de luciferasa comparado con el ARNm que carece de ambos elementos. Sorprendentemente, la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona incrementan adicionalmente en gran medida el nivel de luciferasa, muy por arriba del nivel observado con cualquiera RLU  $\pm$  SEM (unidades de luz relativa  $\pm$  error estándar) para transfecciones en triplicado. RLU se resumen en el Ejemplo 5.2.

25 Figura 13: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl32 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histona SL. El elemento albúmina 7 3'UTR reemplazó el elemento alfa-globina 3'UTR en el constructo mostrado en la Figura 7 (que contiene el elemento rpl32 5'UTR). El elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 13 corresponde a SEQ ID No. 1481.

30 Figura 14: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl35 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de una proteína ribosómica humana grande 35 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 14 corresponde a SEQ ID No. 1436.

35 Figura 15: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl21 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 21 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia del elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 15 corresponde a SEQ ID No. 1437.

40 Figura 16: muestra la secuencia de nucleótidos de atp5a1 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de la ATP sintasa humana, el transporte H<sup>+</sup>, el complejo F1 mitocondrial, la subunidad 1 alfa que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 16 corresponde a SEQ ID No. 1438.

Figura 17: muestra la secuencia de nucleótidos de HSD17B4 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de la hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa humana 4 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 17 corresponda a SEQ ID No. 1439.

45 Figura 18: muestra la secuencia de nucleótidos de AIG1 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de 1 inducido por andrógeno humano que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 18 corresponda a SEQ ID No. 1440.

50 Figura 19: muestra la secuencia de nucleótidos de COX6C – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de la subunidad de Vlc citocromo C oxidasa humana que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 19 corresponde a SEQ ID No. 1441.

Figura 20: muestra la secuencia de nucleótidos de ASAH1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 - C30 – histonaSL. La 5'UTR de la N-acilesfingosina amidohidrolasa humana (ácido ceramidasasa) 1 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 20 corresponde a SEQ ID No. 1442.

Figura 21: representación gráfica del efecto del elemento 5'UTR derivado de los genes TOP RPL32, RPL35, RPL21, ATP5A1, HSD17B4, AIG1, COX6C y ASAH1 en la expresión del ARNm de luciferasa. Los ARNm se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF) por lipofección. Los niveles de luciferasa se midieron a 24, 48, y 72 horas después de la transfección. Los elementos 5'UTR incrementan en gran medida los niveles de luciferasa comparado con el ARNm que carece de un elemento 5'UTR. Los datos se grafican como media RLU ± SEM (unidades de luz relativa ± error estándar) para transfecciones en triplicado. Los RLU se resumen en el Ejemplo 5.3.

Figura 22: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl35 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 35 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en Figura 22 corresponda a SEQ ID No. 1466.

Figura 23: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl21 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 21 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la in Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 23 corresponda a SEQ ID No. 1467.

Figura 24: muestra la secuencia de nucleótidos de atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la ATP sintasa humana, complejo F1 mitocondrial, que transporte H<sup>+</sup>, subunidad 1 alfa que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 24 corresponde a SEQ ID No. 1468.

Figura 25: muestra secuencia de nudeótidos de HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 4 humana que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 25 corresponde a SEQ ID No. 1469.

Figura 26: muestra la secuencia de nucleótidos de AIG1 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de 1 inducido por andrógeno humano que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 26 corresponda a SEQ ID No. 1470.

Figura 27: muestra la secuencia de nucleótidos de COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la subunidad Vlc de cotocromo c oxidasa humana que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 27 corresponde a SEQ ID No. 1471.

Figura 28: muestra la secuencia de nucleótidos de ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64. La 5'UTR de la N-acilesfingosina amidohidrolasa (ácido ceramidasasa) 1 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 10. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 28 corresponde a SEQ ID No. 1472.

Figura 29: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl35 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 35 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 29 corresponde a SEQ ID No. 1473.

Figura 30: muestra la secuencia de nucleótidos de rpl21 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 21 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento

rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 30 corresponde a SEQ ID No. 1474.

5 Figura 31: muestra la secuencia de nucleótidos de atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la ATP sintasa humana, el complejo F1 mitocondrial, que transporte H<sup>+</sup>, la subunidad 1 alfa que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 31 corresponde a SEQ ID No. 1475.

10 Figura 32: muestra la secuencia de nucleótidos de HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa humana 4 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación por PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 32 corresponde a SEQ ID No. 1476.

15 Figura 33: muestra la secuencia de nucleótidos de AIG1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de 1 inducido por andrógeno humano que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 33 corresponde a SEQ ID No. 1477.

20 Figura 34: muestra la secuencia de nucleótidos de COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la subunidad VIc de citocromo c oxidasa humana que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 34 corresponde a SEQ ID No. 1478.

25 Figura 35: muestra la secuencia de nucleótidos de ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL. La 5'UTR de la N-acilesfingosina amidohidrolasa (ácido ceramidasa) 1 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 11. La región de codificación para PpLuc(GC) se representa en cursivas. La secuencia de elemento 5'UTR y la secuencia de tallo-bucle de histona se subrayan. La secuencia representada en la Figura 35 corresponde a SEQ ID No. 1479.

30 Figura 36: representación gráfica del efecto de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de los genes TOP RPL35, RPL21, ATP5A1, HSD17B4, AIG1, COX6C y ASAH1, el tallo-bucle de histona, y la combinación de elementos 5'UTR y el tallo-bucle de histona en la expresión del ARNm de luciferasa. Los diferentes ARNm se transfectoron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF) por lipofección. Los niveles de luciferasa se midieron a 8, 24, y 48 horas después del transfección. Ambos, ya sea el tallo-bucle de histona o los elementos 5'UTR incrementan los niveles de luciferasa comparados con el ARNm que carece de ambos de estos elementos. Sorprendentemente, la combinación de los elementos 5'UTR y el tallo-bucle de histona incrementa además en gran medida el nivel de luciferasa, muy por arriba del nivel observado con cualquiera de los elementos individuales, actuando de esta manera sinérgicamente. Los datos se grafican como media RLU ± SEM (unidades de luz relativa ± errores estándar) para las transfecciones en triplicado. La sinergia entre los elementos 5'UTR y el tallo-bucle de histona se resumen en el ejemplo 5.4.

40 Figura 37: muestra la secuencia de nucleótidos de mrpl21 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 - histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica murina grande 21 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 36 corresponde a SEQ ID No. 1443.

45 Figura 38: muestra la secuencia de nucleótidos de mrpl35A – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 - histonaSL. La 5'UTR de la proteína ribosómica murina grande 35A que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal reemplazó el elemento rpl32 5'UTR en el constructo mostrado en la Figura 13. La secuencia de elemento 5'UTR se subraya. La secuencia representada en la Figura 37 corresponde a SEQ ID No. 1444.

50 Figura 39: representación gráfica del efecto de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP de ratón en la expresión de ARNm de luciferasa. Los ARNm que contienen ya sea un elemento 5'UTR de ratón o humano se transfectoron en los fibroblastos dérmicos humanos (HDF) por lipofección. Los niveles de luciferasa se midieron a 24, 48, y 72 horas después de la transfección. Los elementos 5'UTR de ratón incrementan en gran medida los niveles de luciferasa comparados con ARNm que carece de un elemento 5'UTR, similamente como el elemento 5'UTR humano. Los datos se muestran como media RLU ± SEM (unidades de luz relativa ± errores estándar) para transfecciones en triplicado. Los RLU se resumen en el Ejemplo 5.5.

## ES 2 654 205 T3

	SEQ ID No. 1-1363. 1435	Secuencias que comprenden las 5'UTR de genes TOP y 1461-1462
	SEQ ID No. 1364	PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 6)
	SEQ ID No. 1365	RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – C30 – histonaSL (Figura 7)
	SEQ ID No. 1366	fragmento de la 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32
5	SEQ ID No. 1367	fragmento de la 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32
	SEQ ID No. 1368	5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32 que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal.
	SEQ ID No. 1369	3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1370	3'UTR de hemoglobina de Homo sapiens, alfa 1 (HBA1)
10	SEQ ID No. 1371	3'UTR de hemoglobina de Homo sapiens, alfa 2 (HBA2)
	SEQ ID No. 1372	3'UTR de hemoglobina de Homo sapiens, beta (HBB)
	SEQ ID No. 1373	3'UTR de tirosina-hidroxilasa (TH) de Homo sapiens
	SEQ ID No. 1374	3'UTR de 15-lipoxigenasa de arachinodate de Homo Sapiens (ALOX15)
	SEQ ID No. 1375	3'UTR de colágeno de Homo sapiens, tipo I, alfa 1 (COL1A1)
15	SEQ ID No. 1376	albumina7 3'UTR
	SEQ ID No. 1377	3'UTR + secuencia poli(A) de albumina humana
	SEQ ID No. 1378	fragmento 1 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1379	fragmento 2 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1380	fragmento 3 3'UTR de albumina humana
20	SEQ ID No. 1381	fragmento 4 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1382	fragmento 5 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1383	fragmento 6 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1384	fragmento 7 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1385	fragmento 8 3'UTR de albumina humana
25	SEQ ID No. 1386	fragmento 9 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1387	fragmento 10 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1388	fragmento 11 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1389	fragmento 12 3'UTR de albumina humana
	SEQ ID No. 1390	fragmento 13 3'UTR de albumina humana
30	SEQ ID NO. 1391	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)
	SEQ ID NO. 1392	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc):
	SEQ ID NO. 1393	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Id):
	SEQ ID NO. 1394	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIId)
	SEQ ID NO. 1395	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)
35	SEQ ID NO. 1396	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)
	SEQ ID NO. 1397	Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)
	SEQ ID NO. 1398	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIIf)
	SEQ ID NO. 1399	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)
	SEQ ID NO. 1400	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)
40	SEQ ID NO. 1401	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)
	SEQ ID NO. 1402	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)
	SEQ ID NO. 1403	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)
	SEQ ID NO. 1404	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)
	SEQ ID NO. 1405	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)
45	SEQ ID NO. 1406	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)
	SEQ ID NO. 1407	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)
	SEQ ID NO. 1408	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)
	SEQ ID NO. 1409	Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)
	SEQ ID NO. 1410	Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)
50	SEQ ID NO. 1411	Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)
	SEQ ID NO. 1412	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)
	SEQ ID NO. 1413	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)
	SEQ ID NO. 1414	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)
	SEQ ID NO. 1415	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)
55	SEQ ID NO. 1416	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)
	SEQ ID NO. 1417	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)
	SEQ ID NO. 1418	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)
	SEQ ID NO. 1419	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)
	SEQ ID NO. 1420	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)
60	SEQ ID NO. 1421	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)
	SEQ ID NO. 1422	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)
	SEQ ID NO. 1423	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)
	SEQ ID NO. 1424	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIIf)

	SEQ ID NO. 1425	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ilf)
	SEQ ID NO. 1426	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ilf)
	SEQ ID NO. 1427	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ilg)
	SEQ ID NO. 1428	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ilg)
5	SEQ ID NO. 1429	Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ilg)
	SEQ ID NO. 1430	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)
	SEQ ID NO. 1431	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)
	SEQ ID NO. 1432	Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)
	SEQ ID NO. 1433	Secuencia de tallo-bucle de histona ejemplar
10	SEQ ID NO. 1434	Porción de ligación a $\alpha$ complejo, central de la 3'UTR de un gen de $\alpha$ -globina
	SEQ ID NO. 1435	proteína de ligación a lípidos ATP sintasa mitocondrial (atp5g2)
	SEQ ID NO. 1436	RPL35 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 14)
	SEQ ID NO. 1437	RPL21 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 15)
	SEQ ID NO. 1438	ATP5A1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 16)
15	SEQ ID NO. 1439	HSD17B4 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 17)
	SEQ ID NO. 1440	AIG1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 18)
	SEQ ID NO. 1441	COX6C – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 19)
	SEQ ID NO. 1442	ASAH1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 20)
	SEQ ID NO. 1443	mRPL21 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 37)
20	SEQ ID NO. 1444	mRPL35A – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 38)
	SEQ ID NO. 1445	RPL35 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1446	RPL21 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1447	ATP5A1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1448	HSD17B4 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
25	SEQ ID NO. 1449	AIG1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1450	COX6C – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1451	ASAH1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1452	5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 35 (RPL35) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
30	SEQ ID NO. 1453	5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 21 (RPL21) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
	SEQ ID NO. 1454	5'UTR de la ATP sintasa humana, complejo F1 mitocondrial, que transporta H <sup>+</sup> , subunidad 1 alfa, músculo cardíaco (ATP5A1) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
35	SEQ ID NO. 1455	5'UTR de hidroxesteroide (17-beta) deshidrogenasa 4 humana (HSD17B4) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
	SEQ ID NO. 1456	5'UTR de 1 inducido por andrógeno humano (AIG1) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
	SEQ ID NO. 1457	5'UTR de subunidad Vc de citocromo c oxidasa humana (COX6C) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
40	SEQ ID NO. 1458	5'UTR de la N-acilesfingosina amidohidrolasa humana (ácido ceramidas) 1 (ASAH1) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
	SEQ ID NO. 1459	5'UTR de la proteína ribosómica de ratón Grande 21 (mRPL21) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
45	SEQ ID NO. 1460	5'UTR de la proteína ribosómica de ratón Grande 35A (mRPL35A) que carece del tracto de oligopirimidina 5'-terminal
	SEQ ID NO. 1461	Proteína ribosómica de ratón Grande 21 (mRPL21)
	SEQ ID NO. 1462	Proteína ribosómica de ratón Grande 35A (mRPL35A)
	SEQ ID NO. 1463	RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 10)
50	SEQ ID NO. 1464	PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 9)
	SEQ ID NO. 1465	PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL
	SEQ ID NO. 1466	RPL35 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 22)
	SEQ ID NO. 1467	RPL21 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 23)
	SEQ ID NO. 1468	atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 24)
55	SEQ ID NO. 1469	HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 25)
	SEQ ID NO. 1470	AIG1 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 26)
	SEQ ID NO. 1471	COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 27)
	SEQ ID NO. 1472	ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 28)
	SEQ ID NO. 1473	RPL35 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 29)
60	SEQ ID NO. 1474	RPL21 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 30)
	SEQ ID NO. 1475	atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 31)
	SEQ ID NO. 1476	HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 32)
	SEQ ID NO. 1477	AIG1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 33)
	SEQ ID NO. 1478	COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 34)
65	SEQ ID NO. 1479	ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 35)



SEQ ID NO. 1480 RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 11)  
 SEQ ID NO. 1481 RPL32 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 13)

## Ejemplos

### 5 1. Preparación de plantillas de ADN

Se construyó un vector para transcripción *in vitro* conteniendo un promotor T7 seguido por una secuencia enriquecida en GC que codifica luciferasa de *Photinus pyralis* (PpLuc(GC)) y una secuencia A64 poli(A). La secuencia poli(A) fue seguida por un sitio de restricción utilizado para la linealización del vector antes de la transcripción *in vitro*. El ARNm obtenido de este vector por la transcripción *in vitro* se designa como “PpLuc(GC) – A64”.

Este vector se modificó para induir las secuencias no traducidas 5' o 3' del marco de lectura abierto. En resumen, se generan vectores que comprenden las siguientes secuencias de codificación de ARNm:

SEQ ID No. 1364	PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 6)
SEQ ID No. 1365	RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – C30 – histonaSL (Figura 7):
15 SEQ ID NO. 1436	RPL35 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 14)
SEQ ID NO. 1437	RPL21 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 15)
SEQ ID NO. 1438	ATP5A1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 16)
SEQ ID NO. 1439	HSD17B4 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 17)
SEQ ID NO. 1440	AlG1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 18)
20 SEQ ID NO. 1441	COX6C – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 19)
SEQ ID NO. 1442	ASAH1 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 20)
SEQ ID NO. 1443	mRPL21 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 37)
SEQ ID NO. 1444	mRPL35A – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 38)
SEQ ID NO. 1445	RPL35 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
25 SEQ ID NO. 1446	RPL21 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
SEQ ID NO. 1447	ATP5A1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
SEQ ID NO. 1448	HSD17B4 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
SEQ ID NO. 1449	AlG1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
SEQ ID NO. 1450	COX6C – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
30 SEQ ID NO. 1451	ASAH1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL
SEQ ID NO. 1463	RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 10)
SEQ ID NO. 1464	PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 9)
SEQ ID NO. 1465	PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL
SEQ ID NO. 1466	RPL35 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 22)
35 SEQ ID NO. 1467	RPL21 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 23)
SEQ ID NO. 1468	atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 24)
SEQ ID NO. 1469	HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 25)
SEQ ID NO. 1470	AlG1 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 26)
SEQ ID NO. 1471	COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 27)
40 SEQ ID NO. 1472	ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64 (Figura 28)
SEQ ID NO. 1473	RPL35 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 29)
SEQ ID NO. 1474	RPL21 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 30)
SEQ ID NO. 1475	atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 31)
SEQ ID NO. 1476	HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 32)
45 SEQ ID NO. 1477	AlG1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 33)
SEQ ID NO. 1478	COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 34)
SEQ ID NO. 1479	ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 35)
SEQ ID NO. 1480	RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL (Figura 11)
SEQ ID NO. 1481	RPL32 – PpLuc(GC) – albumina7 – A64 – C30 – histonaSL (Figura 13)

### 50 2. Transcripción *In vitro*

La plantilla de ADN de acuerdo con el Ejemplo 1 se linealizó y se transcribió *in vitro* utilizando T7-Polimerasa. La plantilla de ADN luego se digirió por tratamiento de DNasa. Los transcritos de ARNm contenían una estructura 5'-CAP obtenida al agregar un exceso de N7-metilguanosina-5'-trifosfato-5'-guanosina a la reacción de transcripción. El ARNm así obtenido se purificó y se resuspendió en agua.

### 55 3. Expresión de luciferasa por la lipofección de ARNm

Fibroblastos dérmicos humanos (HDF) se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de  $5 \times 10^4$  células por pocillo. Al siguiente día, las células se lavaron en opti-MEM y luego se transfectaron con 50 ng por pocillo de ARNm

que codifica PpLuc formado en complejo con Lipofectamina2000 en opti-MEM. Como control, el ARNm que no codifica PpLuc se lipofectó separadamente. El ARNm que codifica la luciferasa de *Renilla reniformis* (RrLuc) se transfectó junto con PpLuc ARNm para controlar la eficiencia de transfección (20 ng de RrLuc ARNm por pocillo). 90 minutos después del inicio de la transfección, el opti-MEM se intercambió por el medio. 24, 48, 72 horas después de la transfección, el medio se aspiró y las células se lisaron en 200 µl de solución tampón de lisis (Tris 25 mM, pH 7,5 (HCl), EDTA 2 mM, 10% de glicerol, 1% de Tritón X-100, DTT 2 mM, PMSF 1mM). Los lisados se almacenaron a -20°C hasta que se midió la actividad de luciferasa.

Alternativamente, los HDF se sembraron en placas de 96 pocillos de uno a tres días antes de la transfección a una densidad de  $10^4$  células por pocillo. Inmediatamente antes de la lipofección, las células se lavaron en opti-MEM. Las células se lipofectaron con 25 ng de ARNm que codifica PpLu por pocillo formado en complejo con Lipofectamine2000. En algunos experimentos, el ARNm que codifica la luciferasa de *Renilla reniformis* (RrLuc) se transfectó junto con PpLuc ARNm para controlar la eficiencia de transfección (2,5 ng de RrLuc ARNm por pocillo). 90 minutos después del inicio de la transfección, el opti-MEM se intercambió por el medio. En varios puntos de tiempos pos-transfección, el medio se aspiró y las células se lisaron en 100µl de solución tampón de lisis (Passive Lysis Buffer, Promega). Los lisados se almacenaron a -80°C hasta que se midió la actividad de luciferasa.

#### 4. Medición de Luciferasa

La actividad de luciferasa se midió como unidades de luz relativas (RLU) en un lector de placas BioTek SynergyHT. La actividad de PpLuc se midió a los 15 segundos del tiempo de medición utilizando 50 µl de lisado y 200 µl de solución tampón de luciferina (75 µM de luciferina, Glicilglicina 25 mM, pH 7,8 (NaOH), MgSO<sub>4</sub> 15 mM, ATP 2 mM). La actividad de RrLuc se midió a 15 segundos de tiempo de medición utilizando 50 µl de lisado y 200 µl de solución amortiguadora de coelenterazina (40 µM de coelenterazina en solución salina tampón fosfato ajustada a NaCl 500 mM).

Alternativamente, la actividad de luciferasa se midió como unidades de luz relativas (RLU) en un lector de placas Hidex Chameleon. La actividad de PpLuc se midió a los 2 segundos de tiempo de medición utilizando 20 µl de lisado y 50 µl de solución amortiguadora de luciferina (Beetle-Juice, PJK GmbH). La actividad de RrLuc se midió a los 2 segundos del tiempo de medición utilizando 20 µl de lisado y 50 µl de solución tampón de coelenterazina (Renilla-Juice, PJK GmbH).

#### Resultados

5.1 La combinación de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP y del tallo-bucle de histona incrementa la expresión de la proteína en gran medida.

Para investigar el efecto de la combinación de un elemento 5'UTR derivado de la 5'UTR de un gen TOP y un tallo-bucle de histona (histonaSL) en la expresión del ARNm de la proteína, se sintetizaron ARNm con diferentes UTR: ARNm el elemento 5'UTR ni histonaSL, o con el elemento 5'UTR y la histonaSL. Los ARNm que codifican luciferasa o el ARNm de control se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Los niveles de luciferasa se midieron a la 24 horas después de la transfección (véase la siguiente Tabla 1 y la Figura 8).

Tabla 1:

ARNm	RLU a las 24 horas
ARN de control	588
PpLuc(GC) – ag – A64	12246
RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – C30 – histonaSL	319840

La luciferasa se expresó claramente del ARNm sin el elemento 5'UTR ni la histonaSL. Sorprendentemente sin embargo, la combinación del elemento 5'UTR y la histonaSL incrementó en gran medida el nivel de luciferasa. La magnitud del aumento del nivel de luciferasa debido a la combinación del elemento 5'UTR y la histonaSL en el mismo ARNm indica que están actuando sinérgicamente.

5.2 La combinación de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP y el tallo-bucle de histona incrementa la expresión del ARNm de proteína de forma sinérgica.

Para investigar el efecto de la combinación del elemento 5'UTR derivado de la 5'UTR de un gen TOP y el tallo-bucle de histona en la expresión de ARNm de proteínas, se sintetizaron ARNm con diferentes UTR: ARNm sin el elemento 5'UTR ni el tallo-bucle de histona, o con un elemento 5'UTR o un tallo-bucle de histona, o con el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona. Los ARNm que codifican luciferasas se transfectaron fibroblastos dérmicos humanos (HDF).

Los niveles de luciferasa se midieron a 8, 24, y 48 horas después de la transfección (véase la siguiente Tabla 2 y la Figura 12).

Tabla 2:

ARNm	RLU 8 h	RLU 24 h	RLU 48 h
PpLuc(GC)-ag-A64	13110	25861	14362
PpLuc(GC)-ag-A64-histonaSL	88640	97013	57026
rpl32-PpLuc(GC)-ag-A64	155654	212245	102528
rpl32-PpLuc(GC)-ag-A64-histonaSL	301384	425825	161974

- 5 La luciferasa se expresó daramente del ARNm sin el elemento 5'UTR ni el tallo-bude de histona. Ambos, ya sea el tallo-bucle de histona o el elemento 5'UTR incrementaron los niveles de luciferasa comparados con el ARNm que carece de ambos de estos elementos. Sorprendentemente sin embargo, la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona incrementaron además en gran medida el nivel de luciferasa, muy por arriba del nivel observado con cualquiera de los elementos individuales. La magnitud del aumento en el nivel de luciferasa debido a la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona en el mismo ARNm muestra que están actuando sinérgicamente. La sinergia entre el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona se cuantificó dividiendo la señal del ARNm combinando ambos elementos entre la suma de la señal del ARNm sin ambos elementos más el aumento en la señal por el elemento 5'UTR más el aumento en la señal por el tallo-bude de histona. Este cálculo se realizó en tres puntos de tiempo separados y para la proteína total expresada de 0 a 48 horas, calculada del área bajo la curva (AUC) (véase la siguiente Tabla 3).
- 10
- 15

Tabla 3:

8 h					
rpl32	histonaSL	RLU	$\Delta$ RLU	RLU predicha (aditiva)	sinergia
—	—	13110			
—	+	88640	75530		
+	—	155654	142544		
+	+	301384		231184	1,30
24 h					
rpl32	histonaSL	RLU	$\Delta$ RLU	RLU predicha (aditiva)	sinergia
—	—	25861			
—	+	97013	71152		
+	—	212245	186384		
+	+	425825		283397	1,50
48 h					
rpl32	histonaSL	RLU	$\Delta$ RLU	RLU predicha (aditiva)	sinergia
—	—	14362			
—	+	57026	42664		
+	—	102528	88166		

+	+	161974		145192	1,12
AUC 0 - 48 horas					
rpl32	histonaSL	RLU	$\Delta$ RLU	RLU predicha (aditiva)	sinergia
—	—	846881			
—	+	3688000	2841119		
+	—	7343000	6496119		
+	+	14080000		10184119	1,38

5 La sinergia así calculada especifica que tan alto el nivel de ARNm de luciferasa que combina el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona es aquel que se esperaría si los efectos del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona fueran puramente aditivos. Este resultado confirma que la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona lleva a cabo un incremento notablemente sinérgico en la expresión de la proteína.

5.3 elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP incrementan la expresión del ARNm de la proteína

10 Para investigar el efecto de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de los genes TOP en la expresión del ARNm de la proteína, se sintetizaron ARNm con uno de los diferentes elementos 5'UTR. Además, los ARNm contenían el elemento albúmina7 3'UTR. Los ARNm que codifican Luciferasa se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Los niveles de luciferasa se midieron 24, 48, y 72 horas después de la transfección (véase la siguiente Tabla 4 y la Figura 21).

Tabla 4:

5'UTR	RLU a las 24 horas	RLU a las 48 horas	RLU a las 72 horas
ninguna	114277	121852	68235
rpl32	332236	286792	114148
rpl35	495917	234070	96993
rpl21	563314	352241	156605
atp5a1	1000253	538287	187159
HSD17B4	1179847	636877	299337
AlG1	620315	446621	167846
COX6C	592190	806065	173743
ASAH1	820413	529901	198429

15 La luciferasa se expresó claramente del ARNm que carece de un elemento 5'UTR. Sorprendentemente, sin embargo todos los elementos 5'UTR incrementaron en gran medida el nivel de luciferasa.

5.4 La combinación de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP y el tallo-bucle de histona

incrementa la expresión del ARNm de la proteína de forma sinérgica

- Para investigar el efecto de la combinación de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP y el tallo-bucle de histona en la expresión del ARNm de la proteína, se sintetizaron ARNm con diferentes UTR: ARNm sin el elemento 5'UTR ni el tallo-bucle de histona, o con un tallo-bucle de histona, o con uno de los diferentes elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP, o con uno de los diferentes elementos 5'UTR y un tallo-bucle de histona. Además, los ARNm contenían el elemento 3'UTR de alfa-globina. Los ARNm que codifican luciferasa se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Los niveles de luciferasa se midieron a 8, 24, y 48 horas después de la transfección (véase la Figura 36). La luciferasa se expresó claramente del ARNm que no tiene ni el elemento 5'UTR ni el tallo-bucle de histona. El tallo-bucle de histona incrementó el nivel de luciferasa. Todos los elementos 5'UTR también incrementaron el nivel de luciferasa. Sorprendentemente sin embargo, las combinaciones del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona incrementaron en gran medida además el nivel de luciferasa muy por arriba del nivel observado con cualquiera de los elementos individuales. La magnitud del aumento del nivel de luciferasa debido a la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona en el mismo ARNm muestra que están actuando sinérgicamente.
- 15 La sinergia entre el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona se cuantificó dividiendo la señal del ARNm combinando ambos elementos entre la suma de la señal del ARNm sin ambos elementos más el aumento en la señal por el elemento 5'UTR más el aumento en la señal por el tallo-bucle de histona. Este cálculo se llevó a cabo para la proteína total expresada de 0 a 48 horas, calculada el área bajo la curva (AUC) (véase la siguiente Tabla 5).

Tabla 5:

TOP 5'UTR	Sinergia con el tallo-bucle de histona
35L	2,50
21L	3,25
atp5a1	3,00
HSD17B4	3,55
AIG1	1,52
COX6C	3,19

- 20 La sinergia así calculada específica que tan alto el nivel del ARNm de luciferasa que combina el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona es aquel que se esperaría si los efectos del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona fueran puramente aditivos. El nivel de luciferasa del ARNm que combina el elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona fue hasta más de tres veces más alto que si sus efectos fueran puramente aditivos. Este resultado confirma que la combinación del elemento 5'UTR y el tallo-bucle de histona lleva a cabo un incremento notablemente sinérgico en la expresión de la proteína.
- 25

5.5 Elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP de ratón incrementan la expresión del ARNm de la proteína.

- Para investigar el efecto de los elementos 5'UTR derivados de las 5'UTR de genes TOP de ratón en la expresión del ARNm de la proteína, se sintetizaron ARNm con dos diferentes elementos 5'UTR de ratón. Además, los ARNm contenían el elemento albúmina7 3'UTR. Los ARNm que codifican luciferasa se transfectaron en fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Para comparación, el ARNm que contiene el elemento rpl32 5'UTR humano se transfectó. Los niveles de luciferasa se midieron a 24, 48, y 72 horas después de la transfección (véase la siguiente Tabla 6 y Figura 39).
- 30

Tabla 6:

5'UTR	RLU a las 24 horas	RLU a las 48 horas	RLU a las 72 horas

ES 2 654 205 T3

ninguna	114277	121852	68235
rpl32	332236	286792	114148
mrpl21	798233	351894	139249
mrpl35A	838609	466236	174949

La luciferasa se expresó claramente del ARNm sin elemento 5'UTR. Ambos elementos 5'UTR de ratón incrementaron en gran medida el nivel de luciferasa, similarmente como el elemento 5'UTR humano.

Secuencias:

alfa-2-macroglobulina (A2M) de Homo sapiens: gctccttcttctgcaacatg (Seq ID No: 1)

5 Acil-CoA-deshidrogenasa de Homo sapiens, cadena lineal de C-4 a C-12 (ACADM): ggctcttccgctgctgctgagcctcggcgtccacagagaggccagagggtgaaacgcagaaaaccaaccaggactatcagagattgccggagaggggatg (Seq ID No: 2)

10 Arilsulfatasa E de Homo sapiens (chondrodysplasia punctata 1) (ARSE): cttccttcttctgctgggattcaggaaggagcccaggagcagaggaagtagagagagacaacatg (Seq ID No: 3)  
 agammaglobulinemia tirosina cinasa de Bruton de Homo sapiens (BTK): tgccttctctctggactgtaagaaatgtctccaggccagtgctgctgctgagctccacctccaagtctgcatctcaatgcatctggaagctacctgcatt aagtcaggactgagcacacaggtgaactccagaagaagaagctatg (Seq ID No: 4)

15 Complemento 2 de componentes de Homo sapiens (C2): tgacctttccctcccgcgctctctacctctgcccggcctaggaggagacacatg (Seq ID No: 5)

20 Cinasa 4 dependiente de cidina de Homo sapiens (CDK4): gggcctctctagcttgcggcctgtgtctatgctgggcccctctgctccagctgctccggaccagctcgggtgtatgggcccgtaggaaccggctccggggcccga taacgggcgccccacagcacccccggctggcgtgagggctccctgatctgagaatg (Seq ID No: 6)

Citocromo P450 de Homo sapiens, familia 17, subfamilia A, polipéptido 1 (CYP17A1): agctcttactcactgctgtctatctgctgcccggcaccagccacatg (Seq ID No: 7)

25 Endoglina de Homo sapiens (ENG): cttccttaccgggtggcaggcggcctggcccagccccttcttaaggaagcgcatttctgctccctgggcccggcggctggatg (Seq ID No: 8)

30 Deficiencia de reparación de roedor de complementación cruzada de la reparación por escisión de Homo sapiens, grupo de complementación 3 (ERCC3): tcttctctgctgctgtagctgcatg (Seq ID No: 9)

35 Deficiencia de reparación de roedor de complementación cruzada de reparación por escisión de Homo sapiens, grupo de complementación 5 (ERCC5): ctgtcttctccgggaggcggtagacagctgctgagacgtgttgagccagagctctccgctttaaagcgtccctcattagtgccgtccccactggaaaacogtggcttctgtatatttggcactcttggtagtaggagcagggagggcttctcccgggctctaggogcggtagcctgctgtagaagaattagtagaagttgctggggtccgctcttaggagcagcogcctcatg (Seq ID No: 10)

40 Ferritina, polipéptido ligero de Homo sapiens (FTL): cgtcccctgcagttcggcggcctccgggctgtctcttcttcaacagtgttggacggaacagatccggggactctctccagcctccgaccgcccctccgatttctctcggctgcaacctccgggaccatctctcggcctctcctgctctgggacctgcagacccgttttggttagctctcttgcacaaccaacatg (Seq ID No: 11)

45 Galactosilceramidas de Homo sapiens (GALC): ccgcctcctggcggcggagtcattgacccacacaatg (Seq ID No: 12)  
 Proteína de unión de espacio de Homo sapiens, alfa 1, 43kDa (GJA1): tttcttcattagggggaaggcgtgaggaagtagcaaacagcagcagagttttaaacttaaatagacaggtctgagtgccctgaaactgcttttcttctctctcctcaaggagttcaatcacttggcgtgacttcaactttaaagcaaaagagtggtgccaggcaacatg (Seq ID No: 13)

Proteína de unión de espacio de Homo sapiens, beta 1, 32kDa (GJB1): cattctctggaaagggcagcagcagccagggtggcagtgacagggaggtgtaatgaggcaggatg (Seq ID No: 14)

50 Glucosa-6-fosfato isomerasa de Homo sapiens (GPI): cgctcctcctcctcggctcgcgtctcactcagtgtaacttctagtcccggcctatg (Seq ID No: 15)

55 Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa/3-cetoacil-CoA tiolasa/enoil-CoA hidratasa (proteína trifuncional), subunidad alfa de Homo sapiens (HADHA): ctgtcctctcagctcaagatg (Seq ID No: 16)

Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa/3-cetoacil-CoA tiolase/enoil-CoA hidratasa (proteína trifuncional), subunidad beta de Homo sapiens (HADHB): gggccccttctgggaggaccgccccttggctccgcagagccttggacttggacctgaacctgctccgagaggagctctcggcagctcagccaagattccag aatg (Seq ID No: 17)

60 Factor H de complemento de Homo sapiens (CFH): cttccttggcagcaagttcttctcactaatacaattcttgaagaggagaactggacgttggacagagttgctggtaaatgctctctaaagatccaaaaaat g (Seq ID No: 18)





- Hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 4 de Homo sapiens (HSD17B4):  
ccgctcctctgctcccagctggcgctccagcggctctgctgttctggtgtgtgctgttcagccttattcatg (Seq ID No: 34)
- Factor 2 citosólico de neutrófilo de Homo sapiens (NCF2):  
5 ctctctctgcttcttcttcttctctcatggttagggtaagagtcagttgccaagggtgggacatttctgagcatttgcaactgagaagttacttaaggaggctg  
ggccccattctactctgcccagaaagtgaaacacttggggccaactaaggcagccctgctagggagacgctccaactgcttctctgcttctctggcagctc  
tcttgccctctagttctacctaactcatg (Seq ID No: 35)
- 3-oxoácido CoA transferasa 1 de Homo sapiens (OXCT1): cagcctcctctgctcaccgcccgaagatg (Seq ID No: 36)
- 10 Sulfito oxidasa de Homo sapiens (SUOX):  
ccgccccctctcagaaactcgagactggtggctgtaaaatgagctgctgaagacactggacccgcaaaaggctgtccctcccaaactgggattctgggctcact  
gagttcacctcgagctcagccctcctgactgctctggtctagtaaaaacaggctgctggcaatggagggagcggagtccaactctctggccttagcagctcctctg  
gtaggctcccaaagtgctagtgctccggaattggtggttctgtctcactgactcaagaatgaagccggaacccctcgagctgctacaatg  
15 (Seq ID No: 37)
- Albumina de Homo sapiens (ALB): tttctctctgtcaacccccacgcctttggcacaatg (Seq ID No: 38)
- Arilsulfatasa A de Homo sapiens (ARSA):  
20 ctccctctagcgttcccccgccgactccgctggtcagcgcgaagtgacttgcgccccgacccctgagcccggaacgctagcggaggagatcagatctccg  
ctcgagaatctgaagggtccctggtctctgagggagttccagcccgctgctcccgactgctgggccccgcccctctggagctcagaggcggcctgag  
ggtcggggagtattgggtccgggtctcaggggaagggcgcctgggtctgctggtatcggaaagagcctgctggagccaagtagccctcctctctgggacag  
accctcgggtccatg (Seq ID No: 39)
- 25 Elastina de Homo sapiens (ELN):  
ctccctcctcttccctcagcggcagggcaacaattaggcttgggataaaaacagggtgctggagagcgggctggggcatttctccccgagatg  
(Seq ID No: 40)
- 30 Hemoglobina, alfa 2 de Homo sapiens (HBA2): cactctctggtccccacagactcagagagaaccacatg (Seq ID No: 41)
- Hexosaminidasa B de Homo sapiens (polipéptido beta) (HEXB):  
cttctctgatccgggcccgggaggagctgggtccgaggtcctggctcggcagaccgggcccgaagcagccgagcggccatg (Seq ID No: 42)
- 35 Mannosidasa de Homo sapiens, alfa, clase 2B, miembro 1 (MAN2B1):  
cggccttccagggcccgggaaccccaggaggaagctgctgagccatg (Seq ID No: 43)
- Gen 2 de activación de recombinación de Homo sapiens (RAG2):  
40 cactctctttagctcagcctctgctgcccacagctatagtgggcagctcagtgaaatctcccaagtgctgacaattaatacctggttagcggcaagattcagagagg  
cgtgagcagcccctctgctcctcagacaaaatctacgtaccatcagaaactatg (Seq ID No: 44)
- Molécula CD53 de Homo sapiens (CD53):  
tctcctttacacaaatagccccggatctgtgttaccagcctgtctcggccaactcaaggataatcactaaattctcggaaaggactgaggaacgggtcctggaa  
aagggaagaataatcagggcatg (Seq ID No: 45)
- 45 Fragmento Fc de IgG, IIIa de baja afinidad, receptor (CD16a) (FCGR3A): de Homo sapiens  
tggctccttaggctccgatatcttgggtgactgtccactccagtggtgcatcatg (Seq ID No: 46)
- Interleucina 1, beta (IL1B) de Homo sapiens:  
50 aaactctcagggcacaaggcacaacaggctgctctggattctctcagccaatctcattgctcaagtgctgaagcagccatg (Seq ID No: 47)
- Molécula CD4 de Homo sapiens (CD4):  
ctgtctctctcatttaagcagactctgcagaaggaacaaagcaccctccccactggctcctggtgagagctccaagtctcacacagatacgcctgtttgagaa  
gcagcgggcaagaaagcgaagccagaggccctgccaattctgtggctcaggtccctactggtcagggcccctgctcctcctcggaaggccacaatg  
55 (Seq ID No: 48)
- Inhibidor de serpin peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasas, antitripsina), miembro 5 (SERPINA5):  
agccctctgccccttctgagcccagggactgccactcctctgtgtgcactcagctacgggacacattcaggtatccaaggcagcagaggtgagtggtcccc  
cgagctctgtgacctatgctccacactaactctggcagaccctccgttctctatagaacaagaacagccacatg (Seq ID No: 49)
- 60 Vitronectina de Homo sapiens (VTN):  
tgccctctccctgtctgctcctcccctcctcctcaggcatcagagcggagactcagggagaccagagcccagctgccaaggcactgagctagaagccctgcc  
atg (Seq ID No: 50)
- Familia de aldehído deshidrogenasa de Homo sapiens, miembro A1 (ALDH9A1):  
65 ccgccccctcccggccccgccccctcccgccgctcagcctctgcccggagctgctcggcactcatg (Seq ID No: 51)

- 5 Anexina A1 de Homo sapiens (ANXA1):  
cttctttaaatacctataaaaatcagaagcccaagctccactgcccagtggaatctcagagaagaatttctttagttcttgcagaaggtagagataaagacactt  
ttcaaaaatg (Seq ID No: 52)
- 10 ATPasa de Homo sapiens, transporte de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, polipéptido alfa 1 (ATP1A1):  
tttctctgattctccagcgcagagaccgogccggcactgagaccgacccatg (Seq ID No: 53)
- 10 ATPasa de Homo sapiens, transporte de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, polipéptido alfa 2 (ATP1A2):  
ctttctgtctgcccaggtctccgactgtcccagacgggctggtgggctgggatcctcctggtgacctctcccgtaaggctcctcagccactgcccccaagatg  
(Seq ID No: 54)
- 15 Canal de calcio de Homo sapiens, subunidad beta 3, dependiente de voltaje (CACNB3):  
ccctcctcgctctctcctcctccgcccgcagggctgcccggctcgggtggcctcctccgggogcggccgcagctcctgcccctgctccgggcccgcctcc  
cgccccggcgcgctcctcctcccccagcccggactccccatg (Seq ID No: 55)
- 15 Receptor colinérgico de Homo sapiens, nicotínico, alfa 7 (neuronal) (CHRNA7):  
gtgcctctgtggccgaggcgcagggcccggcgacagccgagagctggagcgcgcoggtcgtcagctccgggactcaaatg (Seq ID No: 56)
- 20 Citocromo P450 de Homo sapiens, familia 51, subfamilia A, polipéptido 1 (CYP51A1):  
gcttctctgctccgctgattgggagggagcgggtggcagcctcggcctcagtgttccgacggagtgatg (Seq ID No: 57)
- 25 Glutamato-des-carboxilasa 1 de Homo sapiens (cerebro, 67kDa) (GAD1):  
atctctcttctcctgctcgcgctgagaggggaactagcgagaaagcagcagtgaggtagcggggcagattacgctgtcagggccgagccgagcoga  
gcgatcgtgggctgctgagaggaaggcgggagctccggctcgtcgcagagccgagcctgttctgcccggaccagctcagggactctggacagta  
gagcccgaggacagcagctgatg (Seq ID No: 58)
- Gamma-glutamil-carboxilasa de Homo sapiens (GGCX):  
aatctctgcccggcctcctcagcagcggcagctgtgaccacctgctcctccgagagcaatg (Seq ID No: 59)
- 30 Receptor de glutamato de Homo sapiens, metabotrópico 3 (GRM3):  
tcccctcttcccaaacctcctcctctcttactccaacccctccg tttcccactccccactgactcggatgcttctgccaacgggagtggtccagcgtgcag  
ccgggaggggaggggaggggaggggcactgtgacaggaagctgcgcgcaagtggtgccaattcagggcaaaaatagttcctctggattggaaggaca  
gccaagtaagctacctctttgtcggatgaggaggaccaacatgagccagagcccgggtgagggctcaccgcccgcgctgccaacggctcagctccagttcct  
gccaggagtgctgctgaggaatgttgacagggctgttagctgtctcctcctatttgaaggacaggccaaagatccagtttgaaatgagagaggactagcat  
gacacattggtccacattgatctcccagaggtaagaaacaggattcatgaatg (Seq ID No: 60)
- 35 Guanilato ciclasa 1 de Homo sapiens, soluble, alfa 3 (GUCY1A3):  
ggttccttgggggtgatcaaaaggggagacacagacacagagagacaaaaggcaaggaggactgtctgggagccacgogggogatacagttccgaggcaogc  
cgctcccgcctagcctgtgaaacaggtagacatgagcagcccaagctgcggttgctgagggcgcgcccctggagctgtagagatccggaagcagccccgag  
gtgtgcaagccaccaagcaagttcctaaacagctctcagaggaggcagcaggaagctcagagagctgcaagcaacggctgcccattctgcaagacattctcga  
gaagaacatacaaaagttctcctcaaaagaaaaccagctcggagccgagctctctcaacattggcagagagatattgcaaaactgatttccagagttgaaagc  
gtgaaatgttcacitcagagaaatgtgcaaaagcaaaaataaaagaaagcaggaatactttgaaagagagactttgaaaaaaatgcaagcaagca  
gttgagcagggagttccagtgagggtatcaaaagaaactctctgtgtagaggttttaaaatagttacgaggaagatgaaaacatccttggggtggtgagggcacc  
ftaaagatttttaaacagctcagctaccctctgaaacagagcagccattgccaagaagcaggaaaaaggggagggctgaggacgctccattctatgctggata  
45 agggagatgattttctacatgtttactctctccctaaagaaacacccctcctgattctcccggcatcataaaggcagctgctcagttatatagaaacggaagtga  
agtgtcgttaatg (Seq ID No: 61)
- 50 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa de Homo sapiens (HMGCR):  
ggctcctccgctccgctgctgtaactgagccagggctgagcgtgcgcgoggggtcgggtgctctagtgagatctggaggatccaaggattctgtagctaca  
atg (Seq ID No: 62)
- IMP (inosina 5'-monofosfato) deshidrogenasa 2 de Homo sapiens (IMPDH2):  
aggctctgctggcgcggtcctcctggagacacgoggggtctctgtgtggccatg (Seq ID No: 63)
- 55 Leucotrieno A4 hidrolasa de Homo sapiens (LTA4H):  
acttcttcccggcgtgacccgcgaatccctcctctcttctcctctcctccctcaggttctctatcgacgagctggtagctgagcgtgggctgtaggtcgtgctg  
ctgtgtgtagccccagagccatg (Seq ID No: 64)
- 60 Receptor Y1 de neuropéptido Y de Homo sapiens (NPY1R):  
ccttcttaataagcaggagcgaaaaagacaaatccaaagaggattgctcagttcaagggaatgaagaattcagaataatttggtaaattgattccaatatgggga  
ataagaataagctgaacagttgacctgcttgaagaaacatactgtccattgtctaaaataatctataaacaacaaacaaatcaaaatg (Seq ID No: 65)
- 65 Piruvato-deshidrogenasa (lipoamida) beta de Homo sapiens (PDHB):  
cggcccctgtgtgctgttggcagcggatagaggacagaccaagatg (Seq ID No: 66)











Caveolina 1 de Homo sapiens, proteína caveolae, 22kDa (CAV1):  
 ggcgctttttccccccatacaatacaagatctctctcagttccctaaagcacagcccaggaaacctctcacagtttcatccagccacgggcccagcatg  
 (Seq ID No: 143)

5 Molécula CD1d de Homo sapiens (CD1D):  
 cgacctcttgcagctcgcacagctaaggogagggcgccctcggcagaagcagcaaacggccggcaagcccagcgaggagggctgcccgggtctgggcttg  
 ggaattggctggcaccagcggaaagggaogtgagctgagcggcggggagaaagagtgcgaggtcagagggogcgogcagcggcctccogaggtcc  
 ccacgcccggcgatag (Seq ID No: 144)

10 Molécula CD22 de Homo sapiens (CD22):  
 tctcttttctcctcagatgctgccagggtccctgaagaggggaagacacgcgaaacaggcttcacccagacacgacacatg (Seq ID No: 145)

Molécula CD37 de Homo sapiens (CD37):  
 cttctcttttggggtctctctctcagctcctctctctctctcagcctcttcttctcccctgtctccccactgtcagcacctctctgtgtgtagtgaccgctt  
 15 accccactagggtgaagatg (Seq ID No: 146)

Molécula CD38 e Homo sapiens (CD38): gctctctcttctgctcctagcctctcggcctcatcttcccagccaaccccgcctggagccctatg  
 (Seq ID No: 147)

20 Molécula CD48 de Homo sapiens (CD48): cggccttttctagccaggctctcaactgtctcctcgtgtgctgggaagtctggaaggaagcatg (Seq  
 ID No: 148)

Cromogranina B de Homo sapiens (secretogranina 1) (CHGB): cttcctttccgcacaggggcccgcogagoggggccatg (Seq ID No:  
 149)

25 Canal de cloruro de Homo sapiens, 3 sensible a voltaje (CLCN3):  
 ttcccctccgtgggctcagggccgggtccgggtccggaacctgcagcccccttcccagtgcttagtctgcccgtgacccggaataatgagcaaggagggtgtgggggt  
 gaaagccatcctacttactcccaggttagagcatggatcagtttagtcttaagggggaagtgagatttttaatttttaatttgggagagcaggtgactcta  
 30 ggatctccagagcgagaggatttaacttcatgttctcccgtgttgaaggaggaacaataaagtcccacccggcacaatttctgtaacctctcgtgtaaaaogt  
 caggtatcttttaaatcgcgagatgtttcgtctgctcaggcttctcgttgagctccgagggtagctaggttctaggttgaaacagatgcagaaatccaaaggcagcgc  
 aaaaaacagccaccgatttctgtctctgagctgcgagataatcagacagctaaatg (Seq ID No: 150)

Colipasa de Homo sapiens, pancreática (CLPS):  
 ttcccctccgtgggctcagggccgggtccgggtccggaacctgcagcccccttcccagtgcttagtctgcccgtgacccggaataatgagcaaggagggtgtgggggt  
 35 gaaagccatcctacttactcccaggttagagcatggatcagtttagtcttaagggggaagtgagatttttaatttttaatttgggagagcaggtgactcta  
 ggatctccagagcgagaggatttaacttcatgttctcccgtgttgaaggaggaacaataaagtcccacccggcacaatttctgtaacctctcgtgtaaaaogt  
 caggtatcttttaaatcgcgagatgtttcgtctgctcaggcttctcgttgagctccgagggtagctaggttctaggttgaaacagatgcagaaatccaaaggcagcgc  
 aaaaaacagccaccgatttctgtctctgagctgcgagataatcagacagctaaatg (Seq ID No: 151)

Isoforma 1 de subunidad IV de citocromo C oxidasa de Homo sapiens (COX4I1):  
 ctaccctttccgctccacgggtgacctcgtgcccgggtgogggogagctctcctgatcccgtgtctccgcccggcogccttctctctccggtcgcgggaca  
 40 ccgggtgtagagggcggtcggcgggcagtgggcggaatg (Seq ID No: 152)

Subunidad VIIc de citocromo C oxidasa de Homo sapiens (COX7C):  
 ctttctttcagctctgctgcaccggggaacaaggtcgtgaaaaaaaaggctctgtgagggtcggccaatttcatctgtctctctctgccccttccagagctccagc  
 45 agcggatg (Seq ID No: 153)

Factor 2 de transcripción de activación de Homo sapiens (ATF2):  
 cagcctttctccaggggtgcttgttaaacacggctgtctcagggctcgggtgaccgaaaggatcatgaaactagtgacctgaaagggtactagatgaaactt  
 50 gagaaaggactctattgataacagctaaggattcctggaagcagagtaaataaagctcatgcccaccagctagaagatattcttccatgagaaaaagaatgt  
 gataagttatcaactatg (Seq ID No: 154)

Caseína cinasa 1, de Homo sapiens alfa 1 (CSNK1A1):  
 agatcccttcccagagtgctctgcccgtgaagaagcggctcccgggactggggcatttgtgtggctgagctggagtaacaagatggogtctcggcggagt  
 55 gacaggggtccctctggcggagcggcggcagtggtgagcgggtatcgcogccctagctaccgogcccctttccagcccggcgaactgctcggcggcgaagcg  
 aggcagcggogggccogagaaacaagtgcccagcctgtaaccgcccagaaagccctcacaactgctggtgcaaaaagaaacctgactgagcggcgc  
 gtgatcaggttcccctctgctgattctggcccgaaccccgtaaaagcctccgtgttccgttctcctcggcctcctccgtagccttgcctagtgtaggagcccogagg  
 cctcgtctctccagaggtgctggggctggcccagcctccatctctctcagatg (Seq ID No: 155)

Catenin de Homo sapiens (proteína asociada a caderina), beta 1, 88kDa (CTNNB1):  
 aagcctctcgtctgtggcagcagcgttggccggccccgggagcggagagcagggggaggcggagacggaggaaggctgaggagcagctcagctcccgc  
 60 cgagccgccaacgcaggtcaggaacggtcggactcccogggcgggaggagcctgtcccctgagggtatttgaagtataccatacaactgtttgaaaatccagcg  
 tggacaatg (Seq ID No: 156)

dCMP desaminasa de Homo sapiens (DCTD):  
 cgcctctccccgactcctcctctgagcacggcggcggggaogagcaccggcctgogcgggagcogggcacoggatgaccaacatg (Seq ID  
 65 No: 157)









- ctgcctcccgccccgggccaagtaaaaaggaggaggaagaaggagcgggtcggagcggcggcgaaggagacggggccaggaaacaggca  
 gtctcggcccaactgaggacgtctccctcccccctgcgcaaaaagaccaaccggagttagcgtcgtccctgaaggccccacttaacttgccggggcc  
 ggagccaggctccaggactgctccagaaccgaggaagctcgggtccctccaagctagcctatggtagggcgccggaggccccggggccccccccccggc  
 ctgaccacactgcccgggtgcccctccagaagcccgagatgctggggggcgggagacaactcctggtccccagagaggcgtgggtctgggctgagg  
 5 gccaggggcccgatgcccagggtccgggactagggcctggcagccagcgggggtgggaccaaggccaccagagaaggctccacacatccagcgccg  
 gctcccggccatg (Seq ID No: 203)
- Proteína de membrana de Homo sapiens, palmitoilada 1, 55kDa (MPP1):  
 ccgctctccgcagccccgaggccccggccctgtcattcccagcgtccctgtcttgcgtccaggttccagcttctgcgagatg (Seq ID No: 204)
- 10 Homólogo de oncogen viral de mielocitomatosis v-myc de Homo sapiens (aviar) (MYC):  
 ggcccttataatgaggggtctgagcggctgaggacccccgagctgtctgctcgcggccgaccgcccggccccggcctcctggtccctcctgctcctga  
 gaaggcagggtctctcagaggcttggcgggaaaaagaaocggaggaggagatcgcgtgagataaaaaccggtttctgggcttatactactcgtgtagtaatt  
 ccagcgagaggcagagggagcgagcgggcccggcgtagggtggaagagccggcgagcagagctgctcgggctcctgggaaggagatccggag  
 15 cgaatagggggtcgtcctctggcccagccctcccgtgatccccagccaaggctccgcaaccctgcccagcaacttggccatagcagcgggggg  
 cacttgcactggaactacaaccggagcaaggacgactcctccgacgcccggaggctattctgcccattggggacactcccggcctgcccaggaccg  
 ctctctgaaaggctccttgcagctgcttagacgctg (Seq ID No: 205)
- Subunidad 1 de proteína de ligación de tapa nuclear de Homo sapiens, 80kDa (NCBP1):  
 20 tggcctctcgttccgcgacagggagggcagcatg (Seq ID No: 206)  
 Homólogo de neclina de Homo sapiens (ratón) (NDN):  
 ctctctccaggaaatccgaggaggagcagcagctcgaagagctcctggacgagaggccctgcccctgcccagcggcgagacatg (Seq ID No: 207)
- NADH deshidrogenasa de Homo sapiens subcomplejo beta 1 (ubiquinona), 5, 16kDa (NDUFB5):  
 25 ccttctctctcgtcccgtagtagcctatg (Seq ID No: 208)
- NADH deshidrogenasa de Homo sapiens (ubiquinona) Fe-S proteína 4, 18kDa  
 (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS4): ccgtccttcatcctggcgttggcctgagcaagatg (Seq ID No: 209)
- 30 Factor nuclear de Homo sapiens de potenciador de gen de polipéptido ligero kappa en células B 2 (p49/p100)  
 (NFKB2):  
 tgcccttccccggccaagcccaactccggatctcgtctccaccggatctcaccgccaccccggacagcggctggaggaggcggcgtctaaaattctggg  
 aagcagaactggcggagccactagacagagccgggcttagcccagagacatg (Seq ID No: 210)
- 35 Células 2 no metastásicas de Homo sapiens, proteína (NM23B) expresada en (NME2):  
 gccctctccgcccggcctccgggtgtgtgtgctgaccagctctctctccagcgcagcggccggcccctccagcttcccggaccatg (Seq  
 ID No: 211)
- Nucleofosmina de Homo sapiens (fosfoproteína B23 nucleolar, numatrina) (NPM1):  
 40 gcgtccttccctgggtgatccgtctcgcgggtgttctctggagcagcgttcttctcctccagcgcagcggcccccctctctactactaagtgctgcccaccatg (Seq ID  
 No: 212)
- 5'-nucleotidasa de Homo sapiens, ecto (CD73) (NT5E):  
 45 cattcctttgtagaaaaaccggtgctcgaatgagggogagactcagagaggaccaggcggggcgggaccctccaattcctctcgcgccccgaaagagc  
 ggcgaccagcagcgaactgcccggcccagctccctggtccggcgggtagcggccggtaaccgctcccgcgggaaacactctcactctctcag  
 ggagctggtccagcagcagcggcggcggcctcgggtaaccagggcggatcgggtgagctgcgcaacttgcgctgcccggcgaagcggcctccagc  
 ctgaaaggaaccgcccggccttgaaccgggcccggcccctccagcccgggcaaccgagcccggcctagctgctgcccctactcgcggcactcgcgg  
 gctcggcccgttgcaccagttcacggcgaagcagctatg (Seq ID No: 213)
- 50 Proteína 1 de ligación a fosfatidiletanolamina de Homo sapiens (PEBP1):  
 gcgtctcccagaccagtgctgagctcctccgctcctctgctcccggcctgacctcagcggcactcccggctgcaogctctgcttggcctcgcctatg (Seq  
 ID No: 214)
- Proteína de ligación a poli(A) de Homo sapiens, citoplásmica 1 (PABPC1):  
 55 gcttccccttccccggcgggttagtgctgagagtgaggatgctgctcgggctcgggaacacacttatttataaaaaatccaaaaaaaatctaaaaaaatctttaa  
 aaaaaccccaaaaaaatttcaaaaaatccgcttccccggcgggacatttatttttcttctctttataaaaaatcccggtagagcagcogagaccgaccog  
 ccgcccggcccgcagcagctcaagaaggaaccaagagacogagggcctcccgctgcccggaccogacacogccaacctgctccccggcggcagcc  
 ggacgccaagcggcagtgatcgaaccggtctgcccgggttagtagtttcaattccgggtgattttgctcctctgctgcttcccggcctcccctccccggcctcgg  
 cccccagccccgactcgtctcctctcaggaaggctcggcctggtggcctgogggcagccgtgcogagatg (Seq ID No: 215)
- 60 Subtilisina/quesina tipo 1 de proteína convertasa de Homo sapiens (PCSK2):  
 cgctcttcttccggtaacacagctccccacttgcaccccctcccggcggcggcggcctgactgcaogctcccctccagccagatgctggagaacacac  
 actgattcgtcttccaagaccctgtcagctcttctctatacaaaagatttttaaaaaactatataaagaattcttatttgcaccccctcccgagctcccctgctccgg  
 agcctgcccggcctcctagcaccacttttactccaaagaaggatg (Seq ID No: 216)
- 65 Fosfogluconato deshidrogenasa de Homo sapiens (PGD):





















ES 2 654 205 T3

gttctgctgctgctccccgctctggagctgcatcatg (Seq ID No: 353)

Rab geranilgeraniltransferasa de Homo sapiens, subunidad alfa (RABGGTA):  
ttctctctcagactcaagggtaccactggaccctccctgctgtaaccctgagccggcaccatg (Seq ID No: 354)

5 Rab geranilgeraniltransferasa de Homo sapiens, subunidad beta (RABGGTB): ctctctcttccctgtagacatg (Seq ID No: 355)

Polipéptido A de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens (SNRPA):  
10 agtctctccgcacgcggtgagagaagcgggtctacgcaogcttggctgctgcttgcctccctactcccgccttactgactccttttcggaggaa  
gatccttgagcagcagcgttgggcaaaagattggagaaaccagggctaaagtcaogtttctcccttaagacttactcaacactcactccatg (Seq ID  
No: 356)

Factor 2 de transcripción de ligación a elemento regulador de esterol de Homo sapiens (SREBF2):  
15 cgcccttctgtgctggcggcgccggcgcaacgcaaacatggcggcggtggcaccogtctggtgagcgggtgctggggggtgctgcatggcggtgg  
cgacggcaaccgccccgctccctgagcgggacggcaggggggctctgctgagcggggatg (Seq ID No: 357)

Translina de Homo sapiens (TSN):  
20 ctgccccttggacgctgctcctggtccgaaogcagcggacggcgctcaggcagcggcggaagccctcctccggcgcgccggagcctcggaggacc  
tagcagcggctggtgtaagaccgggggacggcggtagcggcgccgtgctgattgctgctggtgctgctgctcctcctgctcctgctcctgctac  
actgctgattgtgctgagccggcctatg (Seq ID No: 358)

Anemia de Fanconi de Homo sapiens, grupo G de complementación (FANCG):  
25 ccacccttctcagagctgtgctcctcgcgagagccgagcgggcccaccgcccgtgctgactgccccagtcagacagccccggctttagcccgcctaa  
gcctgttgggtgctgactgcttctcccgagttcccgcggaactaactctcaagaggaccaacogcagcccagagctcgcagaccggccaaccagag  
gagaggtgagagcccggcgggcgggagagagcgtccatctgctctgaaagcctggcggtgattgggaccccagagagaagcaggggagctcg  
gcggggtgcagaagtcccaggccccctcccgctgggtgggagctggcagggcagctcaccctcctaagtccgcttctgctcggggcccagcctcggcc  
accatg (Seq ID No: 359)

Polipéptido 39B de caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) de Homo sapiens (DDX39B):  
30 ttccctcctgctgctgtgctgcccatacgcgctcctcctgttagctctctgttagaaatagatcttggtttcttctgctgttctcaatcccctacttcaaccctgttttc  
acctatttgcgagaacctaccagatccccctccttctccctgcccggccagttatg (Seq ID No: 360)

RAB11A de Homo sapiens, miembro de la familia de oncogen RAS (RAB11A): ccgcccttctcctcctggccgcgcaatg (Seq ID No: 361)

Similar 1 a SPARC de (hevina) (SPARCL1):  
35 agctcttcccttgggttcaagcactgcctgtaaaagccctcgcagtagagccagcctgctagggaaatccaggaatctgcaacaaaaagcagtagctgtaa  
tactctctggtccaacctcaaatctcgtctgctcacttcagacccccactagttgacagagcagcagaaattcaactccagtagactgtaatagctctgggcaag  
aagcagagctaacaggaagggatttaaagagtttctgggtgttgtaaaactttatccctgctgtgtgtagaggggattcaactcaattttctgagtggtctg  
gtccagccccctactaaagatctgaaagcatg (Seq ID No: 362)

Ciclina B2 de Homo sapiens (CCNB2): ctccccttctcagtcggctcctcctggccgggctggcactcttgcctccccgctcctcatg (Seq ID No: 363)

Similar a polipéptido 2 de subunidad VIIa de citocromo c oxidasa de Homo sapiens (COX7A2L):  
45 ggtcctctctggggcggtgctgctggcagcggatcggggaagccggactctggcgctatg (Seq ID No: 364)

Receptor 2 de ácido lisofosfátidico de Homo sapiens 2 (LPAR2):  
50 cgccctctcagcaaccgcagggcgcaaccoggaogctctaccgctcccgccgagctgcccggccatgggctcagagcccggcccgaacccccgcgagcc  
cgcttctgctgcggtgactggaggcccagatg (Seq ID No: 365)

Complejo 4 de proteína relacionada con adaptador de Homo sapiens, subunidad mu 1 (AP4M1):  
cgttcttctgctggggccgcagggcgggcagggcccgaacttctcgcgtcttctgcttactctccagaacggccatg (Seq ID No: 366)

Gemación de Homo sapiens inhibida por homólogo de benzimidazoles 3 (levadura) (BUB3):  
55 ctctctctccgctcctcctcagcctgagctgaggtgctgaggaagcaaggaggcggcgggcgcagcagagtgggagtagtggaacggttctctgagggg  
agcccaagatg (Seq ID No: 367)

Caja helicasa 21 de DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) de Homo sapiens 21 (DDX21):  
60 ctacctctctctccacgctgtagaagaccggctggcctgggcaacctgctgtaagatg (Seq ID No: 368)

Familia 33 de portador de soluto de Homo sapiens (transportador de acetil-CoA), miembro 1 (SLC33A1):  
65 tgcctctcgcgcatgtagcagcagagctggagggttgggtcgggagaccagcogttcagatcccgcgcaggtaggagctggttccatcctggcaccacggc  
acacacctccagcctcagcccggcgctgctgcccgggggtctccttcaggctctttagcgcgctccagggggacctaaccaggcatctctggcctctagccag  
aggactgctcccggctcagcactccggctgagtaagaagtgccctatcgtctgagccctgccaacctccgtgaaccacgaaacccctgctcagcgcga  
cagccttgacctggactggacggatccaaaacgctcagcctcggccccacagacggggctctgcatgctctgatg (Seq ID No: 369)



- 5 Familia 29 de portador de soluto de Homo sapiens (transportadores de nucleósido), miembro 1 (SLC29A1):  
ctctctccgcccggcgccacacccggtcagggccggcggggctgctctccagctgtggctatgccccagccccagatgaggaggagagaactaggg  
gcccgcaggcctgggaattccgtccccccaagtcggatgctactcacaagctcagcaggccccctgaggaggagctgtcagccaggaaacccgag  
aacacatcacatg (Seq ID No: 386)
- 10 Ribonucleoproteína F nuclear heterógena de Homo sapiens (HNRNPF):  
cgacctctcgcgggcccgggctccgaggtgctggagtgccgtgagcaggcgggaaogtcgctcactctctcggggcctcggcgctgtctccgcc  
aaaaacagttaccgcgccgggctccaccctgcggaagggaaccccaaccacttgattctgtgaggtgagaacaaaacatgacactggagtcc  
ccggagccctcgtcgtggtgagctcgggtggaattcggggctcttgctgagcagcggcctgtagcaacagaaaccagctctcgcctccgtgacatt  
cattacatccagaagtgctccactgaaggatccggtggttttaagccacaaaagccacaccaagatcacctgacccccctgacaagtgccatg  
(Seq ID No: 387)
- 15 Autoantígeno 1 de células de islotes de Homo sapiens, 69kDa (ICA1):  
ccgcccccttccctgcctcggctgacgtgacgtcggatgagtgatccggaggagcgtcccagccggcggggaggctcctggggcggggctccgaggta  
taataacttatcctctatgcttttccctgccccttccccaaatcatcaacaatagaagaagaagaaacatg (Seq ID No: 388)
- 20 Homólogo de proteína de triptófano periódica PWP2 de Homo sapiens (levadura) (PWP2):  
gtgtctctgtggcgccgcccgggtgagctgogcacaagctgcgacggcogtgatg (Seq ID No: 389)
- Glutaminil-ARNt sintetasa de Homo sapiens (QARS): gttcttttagttccggtgtctctgcaatg (Seq ID No: 390)
- 25 Estearoil-CoA desaturasa de Homo sapiens (delta-9-desaturasa) (SCD):  
cggcctctgtctctccccctcccgccttacctccacgcccggaccgcccgcagtcactcctcgcacttggcccctgctggcagcggataaaaggggctgag  
gaaatacoggacacgggtaccctgtagcctttaaattccggctcggggacctccacgacccggctagcggcagacacagctagcgtgcaagg  
cgccggctcagcgcgtacggcgggctcgaaacgcagctcctcggcgaacccgaactcggctcggagcctcagccccctgaaagtatcccgcatcc  
gagagccaagatg (Seq ID No: 391)
- 30 Retraso mental X frágil de Homo sapiens, homólogo autosómico 1 (FXR1): cggcctttgctgggtccaacatg (Seq ID No: 392)
- Musculina de Homo sapiens (MSC):  
tagcctttcaaaaggcgcagcttaccgctgogcgcggatctggaactggggccaaactcgtagtccaagctccccggggtcagcagaggggogctcagctct  
cgccaccacctcgccttctacccccgcctcccggcctgggttttagtctccttgagcgtctctgctcctccgctccggcagggagcggaaaggogagacagc  
gagactggcaggggggaggaaagaggaogcgtgtggcaaggggacaacgggatg (Seq ID No: 393)
- 35 Proteína 8A de motivo de ligación a ARN de Homo sapiens (RBM8A):  
cgaccttccccctcgcgacagttcccgaggtagctgtgagcggcagacagagatctcgtatcgaaggcagatg (Seq ID No: 394)
- 40 3-O-sulfotransferasa 1 de sulfato de paran de Homo sapiens (glucosamina) (HS3ST1):  
ggtcctctcgcctcggcagccaggagtcgcccagaccgcccgggtcagtggtgctgctgcttctccccgcccgcctgccccgggccaaccagaaactg  
ctctaccgcccgggtgctcggcagtgctgcccagcccagggcctatgaggcggcagggctggaagagggcggctcagtaattgaagg  
cctgaaacgcccagtgccaactgactaggaggcttccctgctgcccactcatgacccagcggcggcccagtgaaagcagctggtgtccagcatg (Seq  
ID No: 395)
- 45 Familia 12 de portador de soluto de Homo sapiens (transportares de potasio/cloruro), miembro 6 (SLC12A6):  
ctgtctctgtaggagggatcacagctgaaacagacagcaaggaagaggtaggcagggaactaactggaaggaagttaaatacagaaagagcaagatt  
atctaactataacaatg (Seq ID No: 396)
- 50 Receptor de apelina de Homo sapiens (APLNR):  
cttctccagggtctggagaaccagaggcagctcctcctgagtgctgggaaggactctggcatctcagcccttactctctgaggctcaagccagaaattcagg  
ctgctgagagtggtgacagagccaogagctggtgtccctggaccctcgtcccgtctctcactccccagcatg (Seq ID No: 397)
- 55 Calpaina 1 de Homo sapiens, (mu/l) subunidad grande (CAPN1):  
cgctctcctggtggccctgcctgagctgccaccgggaagccagcctcaggactgcagogacccccaaacacccctccccagatg (Seq ID No:  
398)
- 60 Ciclina C de Homo sapiens (CCNC):  
cttcttccgctcgcggcggcggagctgagccagctgattgatcaggagcgggtaccggacgggctgggtctatgctcctccggcggcctcc  
gcccgtggtgctttttatcagggaagctgtgtccatg (Seq ID No: 399)
- 65 Glutamato deshidrogenasa 1 de Homo sapiens (GLUD1):  
cttctccctagtcgcccgggagctgagaaagcgcgctgttccgacatcacctcccctcctgttgccatg (Seq ID No: 400)  
Similar a proteína de ligación a nucleótido de guanina de Homo sapiens 1 (GNL1):  
cctcctcctcggcccggggcgcctcctcgggtgccaactgctcagctgcccacccccatcatcctcctcgtcctcctggagggagtgactatct  
ccccgtccgcttccatcgcggcggcgggtaattctgctggcccggcggcgtcagctcactgtagccccgctcctctagggtcccggccctcgtcgggg









## ES 2 654 205 T3

- Familia 23 de portador de soluto de Homo sapiens (transportadores de nudeobase), miembro 1 (SLC23A1):  
tggcctttgcaagtcacccctcttctcctcaggaactgctcaaacctgtgccccaaagatg (Seq ID No: 448)
- 5 Factor 3b de empalme de Homo sapiens, subunidad 4, 49kDa (SF3B4): ggatctctttcgccatg (Seq ID No: 449)
- Homólogo DnaJ de Homo sapiens (Hsp40), subfamilia A, miembro 2 (DNAJA2):  
ctgtctccctcggcctgtgcccgcgacgcccgtgtggcccgactccgctctgtctgtccacccttccccgagcactgcccggccggccgcatg (Seq ID No: 450)
- 10 Calicina de Homo sapiens (CCIN):  
catcctctctccaccctctcttccctggtaaccgctctgcaacaacatcaatctgatcccaacaggcctgagaaagtctgctctccagtaacctgtctgtatctgtt  
cagccgacaagaggcaccatg (Seq ID No: 451)
- 15 Manosidasa de Homo sapiens, beta A, lisosomal (MANBA): ctgaccttgatctctccacatctcggtagcgcgggatctcaagatg (Seq ID No: 452)
- Proteína 1B asociada a microtúbulos de Homo sapiens (MAP1B):  
aatcctttctcctgcccagctggagaggagcggccggagcagacactcgcgaggacagcagccggcaggatg (Seq ID No: 453)
- 20 Malato deshidrogenasa 1 de Homo sapiens, NAD (soluble) (MDH1):  
gagcctttctcgtctaacaccgctcgcctctccgagtcagttccgctgtagaggtgacctgactctctgaggctcttttgcagttgtgaaattgtccccgcagtttcaat  
catg (Seq ID No: 454)
- 25 Proteína 1 asociada microfibrilar de Homo sapiens (MFAP1):  
gtttctctatcagtcgagcagctgtgttcgaggactcaggtggaaggaatttctctctcgttgacgttgctgtgttctactgttggaaattagcaagttcgggaatcacctg  
cgctgccatcaacatg (Seq ID No: 455)
- 30 TCP1 que contiene chaperonina de Homo sapiens, subunidad 3 (gamma) (CCT3):  
ggttctctctccagaaggttctgcccgttccccagctctgggtaccggctctgcatcgctgcatg (Seq ID No: 456)
- Tubulina de Homo sapiens, alfa 1a (TUBA1A): caacctctctctctcctcgcgcatcagctcggcagctcgcgaagcagcaacctg (Seq ID No: 457)
- 35 Molécula CD164 de Homo sapiens, sialomucina (CD164): ctttctcccgaacgccagcgtgaggacacgatg (Seq ID No: 458)
- Proteína 3 secretora rica cisteína de Homo sapiens (CRISP3): ctctctctcaccttctctgtcaatagatg (Seq ID No: 459)
- Miembro 5 de la familia SMYD de Homo sapiens (SMYD5):  
cggcctccatgtgcaagctgttctctctcgtgtggcgtggcggcgcgagcggctcctcctggaagtccttctctgagcagcgcgaaggtgaggtcggggcgg  
gtctgcccggagcctctccccagtcggccatg (Seq ID No: 460)
- Dominio repetición kelch y dominio BTB (POZ) de Homo sapiens 10 (KBTBD10):  
ctgccttttacagctagacctgtgtgctgcaaggagctaaggcctcagtgctccctcttaccaggttctcagagaatg (Seq ID No: 461)
- 45 Familia 1 de aldo-ceto reductasa de Homo sapiens, miembro A1 (aldehído reductasa) (AKR1A1):  
ccgccccctgacccgccaacgctggcagcgcacacctgctcattgtgcccaggagtctcctcaaacccgctgctgagtgagtgaccaagttccggccagttcgac  
ctcaggaagtcagagtgagacggtaactcctccagctctgttttcaatccctcaggtcctctcctcgggagcggcgaagggcgtccacctgctgctgacctt  
atgccggcccctgcccctcctcgggtggaaactccccctaccgccaagactaaagctgaggatcgttgatctctgcccgggtgcagaactgagcccaggccac  
agtaccctattcagctctgtgctgtgccaaggttcaagtgatctcccgcctcagcctgcccaggtgctgagattaatgtagctgagcctgcaactggaaggagc  
cagaaatgtaagtgctagctgaaggatgagcagcagctagccaggcaagggggcaatg (Seq ID No: 462)
- Gen fusionado a TRK de Homo sapiens (TFG):  
tgttctccccacctgccaagctacagagcccaagttctcgtaggtgtgtggctcagcgcgattggccggggccgcgagcctgagcaggtgctgctgctgctg  
gcaagggcaaccgagggggccgtgaccaccgctccccgagcgcgccccagtcagtggtcctcctgctgctcgcctcattcagcggagacctgctgagagggcggc  
ggccgcccctccgcaagcctgttctctagattgtatataatagaacatcctgagtcaccatg (Seq ID No: 463)
- 3'(2'), 5'-bisfosfato nucleotidasa 1 de Homo sapiens (BPNT1):  
catccttctcaaaagactattgacagtgccaagctcgtactggacacaaagaggacctgggtctacgataacgctgttctcctcctgaagtgtcttgggtcca  
acgtgttccagagtgaccatg (Seq ID No: 464)
- Proteína de ligación a nucleótido de guanina de Homo sapiens (proteína G):  
ttttctctctcttctcactgcaaggcggcggcaggagaggtgtgtgctagtttctctaagccatccagtgccatcctcctgctgctgagcagacacacgctctcgcgccc  
ccatg (Seq ID No: 465)
- 65 Complejo de histocompatibilidad mayor de Homo sapiens, clase II, DM alfa (HLA-DMA):





cgaaatattcatttctttaggactgagaaataaactgctgcttccactccaccgagctgtgaaacagtgaccttaattctccaagcagggagtgtagaaactaaggctc  
 tggtagacagacgcaaaatcctcccaatctttaaaggaaatcagaatcagcagataatcccatagagataaaattgatgcatagcttttctatgcatacatttttcttctt  
 ttacaataattgaaatcttataatctttagctgcttctgacttaataatattatgagtaatttttttgggttttttttggagacagaaatctcgcactgctgcccgggtggagtg  
 5 cagtgcgogactcgcgctactgcaacctctgctcccgctcaagcgaattctctgctcagcctccctagtagctgggattacagggcaccgcccaccagccca  
 gctaatcttttgggtgttttagtagagaaggggttactataattggccaggctggtctcaaaactcctgacctatgatacgcccactcggctcccaagtgctaggatta  
 caggcctgagccaccgogccagcctaattgaataatcttctacatgaatacgcacatgactaataacttaaatgtgggtgtagtagcattgtagggatgagcatcat  
 ttatgttagactgtagatttccactaagctggtattataaagagaaactaagacttcaattatgacttcttcttggacacaatacccaaaaagaaattgtgttca  
 aagatagcaagattttaaagccttttgatagtattgtcaaatgtccctccagaaagaatacatgaatttcaactcagcagctctgctccagcgtgaaagacttctattgt  
 accattttgggtttttccctagctctcagactccccagtagcaatg (Seq ID No: 500)

Proteína de ligación a NS1A de virus de influenza de Homo sapiens (IVNS1ABP):  
 gtgtctccggctgogcgtgaggtgctgctcagagctgctggcgcaatttctccgctgctgctcggcgogcgtgtatcggcgagcgagcgaggttcccgogag  
 ttctcgggtgogcctccctctctcagctccacggaactgcccctctctctactgaacgctccgcttccgogccttctggogcttccgtggcgactcccg  
 15 ccgcttctcctgctcccaatcgaactctagaataatgatttccatctctcagagtagaacagattatgtagcattatcaacagaaatcctgctctatagcttt  
 aaggactgattacatcttctcaagcctgatagttttgaaatcaaccattagagcttaagacacacctgcttcaattcaaccctgcttcaaccctgacgaagtgacc  
 ttttaactccttctgcttggattacttaagagtcccgaaatacatttggccaccaacagagtagccaaattataaggaaaaatg (Seq ID No: 501)

Proteína de interacción a tioredoxina de Homo sapiens (TXNIP):  
 acccctcttttctccaaggagtgctgtggagatcgatcttctccagcaattggggaaagaaggcttttctctgaattcgttagtgtaaccagcggogtataatcttt  
 20 aggcgcttctcgaaaaactagtagtaataatctattttaaatactattttaaagctcaaaactgcttaagaataccttaattcttaaaagtgaaataatcttttgcaagg  
 gtttctcogatttggagcttttttctccaccgctatttcaactcttaaaaccaactcagttccatcatg (Seq ID No: 502)

Sitio 2B de integración viral ecotrópico de Homo sapiens (EVI2B):  
 ttttcttcttagccaaatcccaaaaatgtccagtagaacaagaatttagcattctgcaaaagaagtaacagctgagataacgaggaaatattctgaaatg (Seq  
 25 ID No: 503)

Proteína de ligación a nucleótido de guanina de Homo sapiens (proteína G), polipéptido 3 de actividad de inhibición  
 alfa (GNAI3):  
 ggttcttctggcgctaaagggagctgacggagagggccaccgcccagcaatagacggtgctcagcctgcccagcogcagtttccgtggtgtagtgagtcggg  
 30 cccgtgctccctctcccggccgcatg (Seq ID No: 504)

Polimerasa de Homo sapiens (dirigida a DNA), eta (POLH):  
 cggccctcgcagcgggogcgtgctgacacctcagctgogcgtgctgctgctggcgogcctctcgtctgatacctcgtcgggacgggtgcccgggacggatcct  
 35 ttacgataccttctcgttctccgctgcaagggataaactcgtcgaactcactggaacogctcctagaagggogaaagataattcaggagcccttccatttctct  
 ccagtaggcaccgaaccagcatttccgcaaccgctgctggcagtttggccaggtgttggtaacctgaaaaatg (Seq ID No: 505)

Familia 2 de portador de soluto de Homo sapiens (transportador de glucosa facilitada), miembro 1 (SLC2A1):  
 cgtctctggcaagaggcaagaggtgcaacagcogagcgtgcccgtcgtagctgcccggcagtgagcagccagggagcaggagacaaaacgacgg  
 40 gggctcggagtagagctgagtggtggagctcccgacogcagcagcctgagcgggagagcogcctcgcacgcccgtccaccgctaccogcgcga  
 gccagagccaccagcagcgtgcatg (Seq ID No: 506)

Proteína 138 de dedo de zin de Homo sapiens (ZNF138):  
 gggctttgtctcgtcagcgggtgctgagctgctgcttcaatttctgctctcttactcctagaggcccagcctctgtggogctgtgactggtattgggagattcac  
 45 agctaagacgcccagatccccgggaagcctagaaatg (Seq ID No: 507)

Peptidasa 3 específica de ubiquitina de Homo sapiens (USP3):  
 ctcttctgacgaagggctcagacgacgacogcctgogcagcogcccggctagaagcgacaccagacggagcctccggagttctctccgccccaccctcgc  
 50 ggttctcggagcogcagctctccagctgcccctctctgtggccatg (Seq ID No: 508)

Canal de calcio de Homo sapiens, dependiente de voltaje, subunidad 3 gamma (CACNG3):  
 ctgtcttttctccagttttagcgggggtgctgggagcaggogcagagcttctctgagggctgtggaagcagtgaaactctctcagcggctcgcctccagcagtg  
 55 tttttttgcatccgcccaccaccagcacaacgctcgcacacacgcaogcagcacaacacacacacactcacaagagacctctctggtttcttt  
 gcctgagctcccggggctgtgagaagccagcgcactcaaaacgagctgagctccaggctccggagccatgcccctgacggaccctcttccaacgct  
 cctgaggaatgaaaggaaaccagggaccctcagaaggcagcagtgatgctgcaacaccccogcagcctgcaacctccgagggccatagggcgaaccaggg  
 aactggagagctccagaaaggaaatccagcttcccaaaagctcctgtgtagctgcaaaaggagacctgaattttggaagagcctgactaggtaccgg  
 ctgacagtgatttctcccgcaactgactctccctcccaaccccagcctccagagtagcatgaagaattatg (Seq ID No: 509)

Proteína de ligación a nucleótido de guanina de Homo sapiens (proteína G), beta 5 (GNB5):  
 ttccctctccgctgctccccgogcaagatg (Seq ID No: 510)  
 60 TCP1 que contiene chaperonina de Homo sapiens, subunidad 8 (teta) (CCT8):  
 ctctcccgogtctccgagcggctgctgtaactgctctcctcagggctggccatg (Seq ID No: 511)

Prostaglandina E sintasa 3 de Homo sapiens (citósólica) (PTGES3):  
 cgtcttccgogcgggtcatttctggggcccaggtcagcccgcogctgogcctgctgagggagcogagaagggcogaccggagagaaaaagcg  
 65 gagtgcaccogcagagaagctgactccctagcagcagcggcggccagagagggcccgccaccagttcggcccctccctgcccgttcccaatg (Seq ID

No: 512)

Proteína 266 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF266):

5 tttctcctggtggcgttgggctaatacagcttggcgaggtcgatgacgggtgggagccagcggtggaaggggtggcgaaagtaaccggttggccccaggccgc  
 cgaggggctccttagagagaccttgcctgctccgctcgcgctccgcccggggcgcgcggggtcctcctggcgccgacaggtcaaaaaagcactcaggtgtcactg  
 cgacggccctggccaggagccgttccggatctgcaacaacgagtttctgcttgaatcaggttgactgctcctcacccccaatcctccgtactctggcgagt  
 ccagctcgtcgcgcaatgctaagaaaagagtgatgcaagctgagaccaaaataggtagtatttagccatactgaaggggaaggaaataagagctgggca  
 aagcattctgtaattggctgactccacttctatggtgagagagagtgcatcaaaagattactccagtagagatggttcagcatgttggccagctgtctcagact  
 cctgacctcaagtgatccccccctcggcctcccaaaatgctgggattacaggtataagccaactgtgctggccaagataccgttaaccctggataaagagaatg  
 10 gaggttacctctgctcgttagatcctaagctgctcctgagtgatccttgagtagaaaggaagggtcttgaagcattcagccatcagccctgtgggatggcagcc  
 actgatttgcctatggtcttaccagggacccagctcctcctcaagaaaagacagaagtagaaagggtggtgctgactgtctgacaattgttatcaggtagcagga  
 agtataccttccaaaatacatactgcatcaccaggtagacacatttctctacacagaattactttagagcttctaaagcaataaagcctgtcacaaggactg  
 agtccctagtcgaatcccggaaggagtgagcctgtcattgttattctagcatctgcaagagtgctgctgagtgagggaatacagatgacctccagctgtg  
 ttgttatacacaatcatgtgtaagaagtccatcaagcgtgctcactggaggggactgaagtgagatcagtgactttgatctggtgctggtgacttaccctccag  
 15 aagaatggacttactggacccaactcagagaaaacctacagagatgtgatg (Seq ID No: 513)

Metilene tetrahydrofolato deshidrogenasa 2 (dependiente de NADP+) de Homo sapiens, metilene tetrahydrofolato  
 ciclohidrolasa (MTHFD2): gcttcctcccggcgcagtcaccggcggtctatg (Seq ID No: 514)

20 Receptor 9 de quimiocina de Homo sapiens (motivo C-C) (CCR9):  
 ctctcttctcgtgtgtatcgggtagctgctcctcagaaccccaaaagcctgcccctatcccaggcagagagcaaccagcttctcccagacactgagagctg  
 gtggctcgtctgcccaggagagtgcatcgcctccacagagcaggcttgcatctgactgacccacatg (Seq ID No: 515)

Proteína 1 105kDa/110kDa de choque térmico de Homo sapiens (HSPH1):

25 cctcccccttgggtcgttagttcagcgcggcgccgggtgctgagccgcggcagagtgaggcaggcaaccgaggtgctggagcgaactgctggaggtgagccc  
 cgcttctcccagggttcttctcagccagccgctgctcccgggggagtaggagctcctgacaggccgctgctgtgtgtctctgagtgtagaggaaagc  
 gccagaccgctggcggcggagcagaacgctgcccagggcagaaagcggcggcaggagaagcaggcagggggcccggaggcagcagaccgagaccgag  
 cgggagggcggaccgagcggccatg (Seq ID No: 516)

Proteína 10 que contiene el dominio de transferencia de lípidos relacionado a StAR de Homo sapiens (STARD10):

30 tggctcttctttatgattcacaaggaatgacctcttctcctcctcctaattcagctcctcacaacagctcttttcaaatgggacaacagggttagaggagtagcaggca  
 gattccagcatcatagagagtaaggaccagggaaggatcaggatcaaggactgacccaggctctgctccagctgctgtgtgactttggtaattttgtccctta  
 gggactgagcttctcattttaaagcaaacaggctgtgggagatcaaatgagatccagggggtaaaaagcctttagttacttccaggaattccccaagcgtat  
 ataaaggcaaaatattatagctagggtgattgtagattgaggaacccatttccctcattctgcaaatgtcaaacctgagggccaaagagggacaggggctgcccc  
 aggtctcagcaggctgtgagcaagagctaaagcctaattcctcctgcttggcctgagccctcctgtaccccagggtcagtgcttgggtgatacaggcttagat  
 35 tgaactgtagcctgagaaactagggagctccctgttcccaattctctctaccaccaactgtgctgagtgaggaaagaccctgctgtgtgagatgagcaccaga  
 gccagaagctgaggaatctgagaattctgaggaagagagtggttctgagctgtacagaacctgcttctcaggtcccaggaaggtggctgctcagcatct  
 gcagccgctgtagcgttctgagcctccgaggaaccaggagagccggactaggaccaggccctggcctccccacactccccatg (Seq ID No:  
 517)

40 UTP14 de Homo sapiens, ribonucleoproteína nucleolar pequeña U3, homólogo A (levadura) (UTP14A):  
 ctctcctcggctcctcttctggtcatgtgagagaagctggctgctgaaatg (Seq ID No: 518)

Homólogo de SUB1 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (SUB1):

45 ggttctctgctcagtcgcgagcgaacgaccaagagggttctgactgctagagccgagcgaagcagatg (Seq ID No: 519)

Componente 5 de complejo de mantenimiento de microsomas de Homo sapiens (MCM5):

ccgctctgttttcccgcgaaactcggcggctgagcgtgaggttctgtctcccctggttgtgaagtgcggaaaaccagaggcgcagctatg (Seq ID No:  
 520)

50 Proteína 3 de motivo de ligación a ARN de Homo sapiens (RNP1, RRM) (RBM3):

tactcttatacaatcgtctcggcgcagccccgtccctgtttttgtctctccagctcgtctgctccgggtttttactgttataattccaggactgaactccatg (Seq  
 ID No: 521)

Receptor 1 de retención de proteína de retículo endoplásmico KDEL de Homo sapiens (Lys-Asp-Glu-Leu) (KDEL1):

55 ctccccctctgctctccctcttcccggctccagctcggccagctccagccttctccccctcccaagctcccctcccggagcggagcgaactagggctcc  
 ctcttccgctccccagcccagctaccgttccagaccagcagcctcgggggacccccccgcaagctgctcctcccctcagccctgcccagggttccccagc  
 catg (Seq ID No: 522)

StAR de Homo sapiens relacionado (START) que contiene dominio de transferencia de lípido (STARD3):

60 agatcttctcgtctgagggcgtactgagggcggagccggactgctggtggggcgggaagagccggggcgggtgctgacatggagcagccctgctgctgag  
 gccgcccctccccccctgagggtggggcccaccagatg (Seq ID No: 523)

Ribonucleoproteína A0 nuclear heterógena de Homo sapiens (HNRNPA0):

65 cggcctcttgtgtggtgcccagataggggagcggaggtggcggcggcggcggtagcgggtggccttggcttccagctctcctcggcctcggcctttagccggcaccg  
 ctccccctccccctctctcttcccttccctccccctcccccttccccctcggctgagcggcgggggtggctccagcaacggctggcccagcgtgtgtag







- Dedos de zinc y cajas homeóticas 1 de Homo sapiens (ZHX1):  
 ctccctccccctccgccccggacggcggcgctggggcgcgogcctctcctcgcaccccaccctgagctcccaactccgcgggccaogagctgctgaggccc  
 ctttgccggcccgagcgggtccgggttaggggtcaaggctcagagttgactccctgaaaagtcagcgggttgaaatgcaagatggcggcgctggcgctg  
 agaggcgccgcccctgacggagaagacagactgctgcttgacctgttgtaatgatggcctgagctaaacatctaactagaaggataccctccattca  
 5 agaacagaatgctaaggaagctgtggcaagtgattggagttgctcctcaaaaattcagaaaatcagcagatcttctgccaacaataagctcttactgtgacc  
 atgagaaagctgctaagactgtgagcaaaaatggacttgaagaaccaaagccattgtttcaaatgagaactgaacagtttaagcctcgatgctttt  
 aatcaccactgagctttcctcataacatcagaatg (Seq ID No: 555)
- Proteína P22 de ligación a calcio de Homo sapiens (CHP):  
 10 ccttctccctccctctccctctgctgcccgtctcttctggcgccgctgctcccggaggagctcccggcaoggggatg (Seq ID No: 556)
- Homólogo de ecdiseless de Homo sapiens (Drosophila) (ECD):  
 cttctctcaggatttccgctggctcaggtccggctcagcgcgctgggacagagcctgatccaggctcggcgccgctggcagctctcgatcagctctcgagctcga  
 gagggcgtaaggaaagtgccacagcagagacggaaggagagggccctagaacctttcaaaagaagaatg (Seq ID No: 557)
- 15 Dominio de conjunto V e inmunoglobulina 4 de Homo sapiens (VSIG4):  
 gagcctcttgtagcaggaggctggaagaaggacagagaagtagctctggctgtgatg (Seq ID No: 558)
- Prohibitina 2 de Homo sapiens (PHB2):  
 20 tgcccttcttccgacccctacgggcccgaaccctcgtgtgaagggtgcagctacctaagcggagcgggtagaggcgggcccggcacccttctgactccagt  
 gccgcccgcctcaagatcagacatg (Seq ID No: 559)
- Transductor y activador de señal de transcripción 1 de Homo sapiens, 91kDa (STAT1):  
 25 ctgctttctcctgcccgggtagttcgtttctcgcagagctcgcggagggtcggctgcaccgggggtagcggcctggcagaccccagaccgagcagaggc  
 gaccagcgcgctcgggagaggctgcacgcggcgccccgcctagccctccggtcctgcgcgagaaaagtttacttctgtatgccaactcgcgagagctgc  
 taggttaacgttcgactctgtatataaacctcgcagctctggcacctaactgctgtgctgtagctcctttggttgaatcccaggccctgttggggcacaagtg  
 gcaggatg (Seq ID No: 560)
- Proteína de choque térmico de Homo sapiens 90kDa alfa (citósica), clase B miembro 1 (HSP90AB1):  
 30 agctctctcagtagcactccggcgagctgtgggactgctgggtatcggaaagcaagcctaactgctactattacgtataatcttttctttcaagatg (Seq ID No:  
 561)
- Candidato 3 de susceptibilidad a cáncer de Homo sapiens (CASC3): cgttctccgtaagatg (Seq ID No: 562)
- 35 Subunidad 1 de proteína de ligación a tapa nuclear de Homo sapiens, 20kDa (NCBP2): gcttctctgactatg (Seq ID No:  
 563)
- Ligación de otámero, que contiene el dominio no de POU de Homo sapiens, (NONO):  
 40 cgctcttctcgggacgggagaggcgggtgtagcgtcgggtactccgaggagataaccagtcggtagaggagaagtcgaggtagagggaactggaggcacttt  
 gctgtctgaatcgaagtgagggtgcaaaaatg (Seq ID No: 564)
- Lectina de Homo sapiens, ligación a galactosido, soluble, 9 (LGALS9):  
 atttcttgttaagtcgtccctcaaaaggactcctagtggtgtgaaaggcagcgggtggccacagaggcgggagagatg (Seq ID No: 565)
- 45 TCP1 que contiene chaperonina de Homo sapiens, subunidad 5 (epsilon) (CCT5):  
 cggctcggccgggtggggggaagtaattccgggtgtgacccatg (Seq ID No: 566)
- dominio de hidrolasa similar haloácido deshalogenasa 1 de Homo sapiens (HDHD1):  
 50 cttcctcgcggcccccaccagaccagaaggcgccaccatg (Seq ID No: 567)
- Glutamato deshidrogenasa 2 de Homo sapiens (GLUD2):  
 cttcctctagtcgccccgagctgagaaagcagcctgttccgcgacgctcacgcccctcctccgctcgggatg (Seq ID No: 568)
- Factor IIC de transcripción general de Homo sapiens, 102kDa (GTF3C3):  
 55 ggttctctgcccgggttctgggtgacagacagaccctgtaaacatg (Seq ID No: 569)
- Factor IIC de transcripción general de Homo sapiens, polipéptido 5, 63kDa (GTF3C5):  
 gggctcctcgtggctagtaggagagactggctgttccccgcccgggtggaactcactcgttaattttaaataaaaagtcgaggacacggcgggtcgtttccgaaga  
 catgggcccctccatggccatttctcctggaggccctcgcgctctgtagccggggagtaggtagcgcgagcggtaggggagcccggaaogattcctcg  
 60 cggaaacattgaggcagggccttggagtagtcttgggacggaccctgcccggcctgacagcgcacagggatg (Seq ID No: 570)
- Proteína 1 ubicua antigua de Homo sapiens (AUP1):  
 ccgcttccaagagcccctcggccggcgcaaaaatggcggcgggcgagcggcgctcctgaagcagcagttatg (Seq ID No: 571)
- complejo de proteína coatomer de Homo sapiens, subunidad gamma 2 (COPG2):  
 65 cggccttctcagccttctccgctcggcgtcggcgccctgggacgggtgctgggtgctggcgctgggaagtcgccaagatg (Seq ID No: 572)



Factor 3 de inicio de traducción eucariótica de Homo sapiens, subunidad K (EIF3K):  
ccacctcttctgttccccctctgaggacgccccggtcagtgtagcctccagccctggtgtggaaggogacagaagtcag (Seq ID No: 588)

5 Ataxina 10 de Homo sapiens (ATXN10):  
ccccctccccgcgcgccgtctctctcccgcctgagggcagctggtcagcctagagctctccggcgogggcgagcttcagggcagcgogggctgcagc  
ggcgogggcggttagggctgtgtagggcgagcctccccctctctcgcctccatctctcctcctcgtcatctccccctctctctctcctctcctctcgt  
caggctcgaccagctgtgagcgcaagatg (Seq ID No: 589)

10 Secretogranina III de Homo sapiens (SCG3):  
cttctctctcacttctctgacagggagcgagagtaagctacgccccggtcagctctccgctcacaggaaactcagcaccacagggoggaagcagcgtc  
ccctctactgagactgactcccgcgogccccaacctcttacccttgaccgctcagctgtagagatctctcagccgcccagctcccggcccctctcccggccca  
caccacccctctgctctctctgttttactctctcttttcaatcacaacaaagctacagctccaggagcccagcgccgggctgtgaccaagccgagcgtggaaga  
atg (Seq ID No: 590)

15 Polimerasa de Homo sapiens (dirigida a ADN), mu (POLM):  
cttctctcgtctcgtcggagttccctctcgtctcgcctccgctgctgaggtctcgtcccaatg (Seq ID No: 591)

Epsina 1 de Homo sapiens (EPN1):  
20 cctctctctgttctcccgctctctcggcggtccccctccccggtctccgctccccctctctggtggcgogggcgogggagccgtcggogtgccgctctctg  
gtctctcgtcgtcccggtgcccggcgcaogtccccgcgacacagagccgagcggggcaggggctgacccatgacccccagagccggogtgagggg  
gcccagatgcccgtgaccctgcaactgcccagcctgcccggagctcggccatctctcaccgcatcggggccctgtcccctgtctgctgagccgggca  
catg (Seq ID No: 592)

25 Subunidad alfa 1 Sec61 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (SEC61A1):  
gtgtctctcggcgagctcgtctgtagtggaacgcgctggccgogggcagcgtcgcctcaogcggagcagagctgagctgaagcgggacccggagcccgag  
agccgcccctatg (Seq ID No: 593)

ATPasa 1 similar a Obg de Homo sapiens (OLA1):  
30 cgttctctctctctccccgctccagctgcccgcaggaccttctctcgtcggcctggaccctgtctatcggccagggccgagcacatg (Seq ID No:  
594)

Nexina 12 de clasificación de Homo sapiens (SNX12): aggcctctgtccccaccccccttccccggtcccaggtctctctctcgaaagatg  
(Seq ID No: 595)

35 Homólogo 2 de aseguramiento de longevidad LAG1 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (LASS2):  
cggcctttttccccgctggtcgtcgggctcagctcagctggctcggcgggcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcg  
cgggcccggcgogggcggaagagggaggagagggcgoggggagccaggcctcggggcctcggagcaaccacccagcagacggagtacacggagcag  
cggccccggcccggccaaogctgcccggctactcctctgtatgcccctcttggcccctcactcagatg (Seq ID No: 596)

40 Citohesina 4 de Homo sapiens (CYTH4): tcatctttccccagaggcgtcggatg (Seq ID No: 597)

Transportina 2 de Homo sapiens (TNPO2):  
45 aattctctcttggctccctctcgcgagctctggaagaagccgagcgcgagctgcccggggcgogggtaagtgggctcactcagagcc  
cgacccttggccccggtgctcagacccccgogggcaccgagcctgctcgcgogcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcgogggcgoggg  
aagccggtggcccagatcctctgagctagaaacgggcccgggaggggggaaacogagcagagcttaggggggctcggagccaggccatg  
cggggctcctaagaagaggccagctgggactgctgggctgggctgaggggactgattggggaaagcgtctgogggactgctggggcctgattggggacgt  
cgcgaggatcggctgctgcccctatg (Seq ID No: 598)

50 Proteína 1 de dedo de anillo de makorina de Homo sapiens (MKRN1): gggccttctgtgtgggataaacagtaatg (Seq ID No:  
599)

Vinculina de Homo sapiens (VCL):  
55 ctgtctctcgcgggttccccgccccgtgatcctactctctctcgcgggctcggccccgctcgcggccgctg (Seq ID No: 600)

Polipéptido 38 de caja de DEAH (Asp-Glu-Ala-His) de Homo sapiens (DHX38):  
60 cctcctttctctccccagactagagcgggatgtagtctcttaggctaagagtgattggtcacaaggagactcgggaagtgtctgatcagagccccagaggagcct  
tgagagcctgttggctaccgttccacactggatccaggaaatcgggctgttccaggctgctctctatgtagctttggcgggatagagggcgogggcgaaagtataa  
gggacaataatggccgttcaaggtgtgattttgctccttgagcctgtctgagcagggggtggcagocggcgccccagaaatccgggacagaaagggtccaa  
gagctcgcctgtgtagagaaatccagatcctgtgatg (Seq ID No: 601)

Osteoglicina de Homo sapiens (OGN):  
65 catccttaagctttaaatattgctcagatgctgaattttattccagggaaaagagagtttggccacagctcagcaggccactagtttataactccagtcacttg  
attttgctaaatg (Seq ID No: 602)









ctccaaaggaggaaatgaccattcagggtacttactccagcttgattacggagactgaaacctcatagggtgctgacttaccaggacaggaaggtttctctgttgaa  
ggccttaaacctataacaaagaaataaaaatg (Seq ID No: 647)

5 Dominio de descarboxilasa dependiente de piroxal 1 de Homo sapiens (PDXDC1):  
ccgccttcaaccatcaggttcggcagcccgcggcgccgctggcagctcctcttccgccccgcggccgcccggggcagctcagcctgcccagcgc  
tgaaggagctgogggcgccggaggaggaagtagaccgggaccgaccgaccaccgcccgcctcagccatg (Seq ID No: 648)

10 Nicotinamida nucleotido adenililtransferasa 2 de Homo sapiens (NMNAT2):  
ccttcttctccctctgcagacacacagagacacaaaagagaggcaaccctagaccacggaaggaccatctgcaccatg (Seq ID No: 649)

Proteína S27 robosómica mitocondrial de Homo sapiens (MRPS27): tgttcttggtagctccaagatg (Seq ID No: 650)

15 Repeticiones ricas en leucina de Homo sapiens y 1 que contiene dominio de homología de calponina (CH) (LRCH1):  
tcccctctccagcgccttctggtgagcactgcggcactcagcccagctgcccgttccctcgcgggaaacgctgtgacccccgcaggagcggcggggcg  
gggtggggggcccgggagaagatg (Seq ID No: 651)

Serina/treonina cinasa que contiene dominio PAS de Homo sapiens (PASK):  
gtccttccgctggtgtgtagccgcttggcgtgaccctcgcctgatccagtgttagagttggaagctggcagttggcctccttctccatg (Seq ID No: 652)

20 Leucoencefalopatía megalencefálica de Homo sapiens con quistes 1 subcorticales (MLC1):  
cttcttctagttgggtctgacagctccgagcagtggtttacacaaccaacaogaacatttctacgatccaccgattcctcccctattgatattcaggaagcag  
ctctcctcccctgcctcagctcaagttgctgagctttgtttcatttgtgaaatacttctgctggaagctcccaaccagagaccagctcctcaacggcagagcagcgg  
gggagataaagaactggtgacagtggtgtacattcagcagcagctgtggttcccgaagtgccatg (Seq ID No: 653)

25 Homólogo de regulador de biogénesis de ribosoma RRS1 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (RRS1):  
ctttcttccggtatgggcatcccggcatctgcagctggtatgctgcccggatgtggcgcactgtaggaaaagtaactcagctgcagccccaaagcagtgtag  
ccgagccggagccatg (Seq ID No: 654)

30 Proteína 4 de ligación a fomina de Homo sapiens (FNBP4): cgctctctgctcgcgcttgggctcgcgatg (Seq ID No: 655)

Dominio de peptidilprolil isomerasa de Homo sapiens y 1 que contiene repetición WD (PPWD1):  
gcgcttctgacgatgcaacaacatg (Seq ID No: 656)

35 Homólogo de componente 50 de maquinaria de clasificación y ensamblaje de Homo sapiens (S. cerevisiae)  
(SAMM50): ccgcctctgcctcagcagcagagcgtctgtcccgcgggagcgtctgcgaggcagcggctggagaggggaacatg (Seq ID No: 657)  
Familia de dominio Yip1 de Homo sapiens, miembro 3 (YIPF3):  
gcttctccttttgggtccggccgatcccactctcctgaccctggcagctctacctcggaggccacatcttgcctcctcgcgcgcccgggctagcgcgggttccag  
cgacgggagccctcaaggacatg (Seq ID No: 658)

40 Repetición de beta-propulsor de tectonina 1 de Homo sapiens (TECPR1):  
caccctctgcccgggtcccgggagggccggtccgctcctccggacgcgaggaacctaccacgcgacttccggccggcggcggccaggaccctgatg  
tcgcttttgaacgcccctgcacctggcagccagcagcagctactgtagtaggcatgcccagctgttgatataccggatgggagtgacagtgtaataagaaaacaagca  
agaaaccttttaggttaggactcctaaggctcagaggaagttacctccagccgctgccaatg (Seq ID No: 659)

45 Factor 12 asociado a DDB1 y CUL4 de Homo sapiens (DCAF12):  
ccttccccttcccggctcaagctcctctctcttcttcttcttccgctatcttctctgctgcccgtccgggtccgggccaatttccgggcccgggcccactaagggtgcgg  
ccccgggcccagtatatgaccgcccgtctgctatccttctcctcccggcccatgtgctgcccgggcccggcggcctgcccactatg (Seq ID No:  
660)

50 Marco de lectura abierto 17 de cromosoma 3 de Homo sapiens (C3orf17): ccgccttctgtaagccccccgctcgcgatg (Seq ID  
No: 661)

Dominio LETM1 1 de Homo sapiens (LETMD1): caaccttctctcccgttctctcgtgtgaagatg (Seq ID No: 662)

55 Similar a cordina 2 de Homo sapiens (CHRD2):  
ctcccctctgctggaccttctctctcctcctctctcctccttcccgggttctcttccaacttctcttccaacttagacctccttctgcccctcttctgcccaccg  
ctgcttctggccccttcccgaccccgctctagcagcagacctctgggtctgtgggttgatctgtggcccctgtgctccgctgctcttctctcctcctcccagctccg  
ctcccggaccagcggcctgacctggggaaagatg (Seq ID No: 663)

60 Complejo de transcripción CCR4-NOT de Homo sapiens, subunidad 10 (CNOT10):  
actccttagccggaactggggcccggagccgggtaggcacagagttgctcctcggaggtccaggacagcggccagcccggcgggagtcaggggccac  
gccacctgacgggaagaaccgagtcgaagcgggaagatg (Seq ID No: 664)

65 Dominio THUMP 3 de Homo sapiens (THUMP3):

## ES 2 654 205 T3

cttcctctgcagttgagccggcgccgagccggacttcaggcggatctcgtggcggagcccactctcctctcccaggccttaaccgctccctaggtcccggg  
ccctgtaggtgggagttgggagacgacagactgcttttaagagacagtgtaggtctggaagcacagccaacatg (Seq ID No: 665)

Homólogo 3A de nipsnap de Homo sapiens (C. elegans) (NIPSNAP3A):

5 gtccttccactcgggaaaccttcagaggagtctcagaagacacggctggctctttctcagcgcgaagccgcccattg (Seq ID No: 666)

Proteína 3 ligadora que contiene dominio CAP-GLY de Homo sapiens (CLIP3):

10 gccctcctctccgccccccccctgctgctggcctcctctctctctcctcctcccccacagctcccctgacaccgacccccattgctcca  
cagctccccagctccactttgctcccagcgtctgctgcccaggattgctgaaggctgcccccaactctgcacccggccccogagggccaccgaggacatg  
(Seq ID No: 667)

Proteína 167 de dedo de anillo de Homo sapiens (RNF167):

15 caccctcccgaagtttctgtcactgtgtaggctccgtccccttcccgctttatccccgtaccagaaaaggatacatttagtgcctcccacccagctccactaaacg  
ggttgatactcattctttagtggctcctccccggcgccccatgtagctgggaagtggaacctgggggtggtggaccctgggatcctaaaggaggggcag  
ggagggcgagaactccgctctgctcctgctaccaggaagcgcggcctcctcagcctcttctcccgtgcatg (Seq ID No: 668)

Polipéptido M (Dirigido a ADN) de polimerasa II (ARN) de Homo sapiens (POLR2M):

20 cgtcttccgggaaaatggcgactcccgtctgctcccggagtcaccgcccgtccggaatccggcgtagtagogggcctgcccaggaagccgagtgcccgc  
gccgcccagcctcagcccgcgagaatg (Seq ID No: 669)

Homólogo de dihidroxiacetona cinasa de Homo sapiens (S. cerevisiae) (DAK):

25 tgcctcttccgcccagcggcagaccggatgagagcgcaagcctcggggtctccgggaagtcgogccttcggatgtggcggatgcccggcgtgagccg  
gccccggaggtgctgctgctgctcctcactgtactcagaccaggtagcagagattgtccatctccagcagctcagtgcaacgggtggaactcagcctgtttagag  
cctccacacatg (Seq ID No: 670)

Proteína 1 asociada a ARN polimerasa II de Homo sapiens (RPAP1):

30 cgatctcgcggggcaagatggcggogcccagacaggcctggagcacggatgaataagagggaaacccccacagcagactgctgagagagctgactg  
ggagcagctggagcagcaaatg (Seq ID No: 671)

Proteína de interacción a torsin A de Homo sapiens (TOR1AIP1):

35 cctcctcttctgctccagccaggaggcggagcgtaccacagcagctgaccagctcaggcactgctctctcagccctcaagacacacccatgggccag  
aggcaggttctacacagcagcgaogacgagggogcggccccagcagctgcactgcctccctgacacagcggccaccgcccacaacccccgagaag  
ccatgccaccaccggcaggagaacctagggctcataaagccatcttcgcatgactaaagctaogtcaacaactatg (Seq ID No: 672)

Proteína 1 de ligación a SERPINE1 ARNm de Homo sapiens (SERBP1):

40 cccctctcggcccggccatctgtgggaagagctgaagcaggcgtcttggctcggcggccgctgcaatccgtggaggaacgogccgcccagccacat  
catg (Seq ID No: 673)

N-acetiltransferasa 9 de Homo sapiens (putativa, relacionada GCN5) (NAT9):

45 cacccttctcgggggagcattctcgtggtgtaggtgctaccatg (Seq ID No: 674)

Dominio ribosómico 1 L1 de Homo sapiens (RSL1D1): ggcctctcagaggtggaacaagatg (Seq ID No: 675)

Similar a Ysc84 1 que contiene el dominio SH3 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (SH3YL1):

45 cttcctctcctggcagcctcgggacggggcggcggcggcggcggcagcatg (Seq ID No: 676)

Tipo cblD de aciduria metilmalónica de Homo sapiens (deficiencia de cobalamina), con homocistinuria (MMADHC):

50 acttcttctcctgctcaccgcccagcgtaggtgctaccaccgctgcogtcgcccggccattttgatggcaggaagagtcgggtctgggacagctggagacagtggt  
ggtgactgaaataacttaacaaaggaaagctattttgcgaactatcttccagcggagatg (Seq ID No: 677)

Gen 2 de región candidato supresor de tumor de glioma de Homo sapiens (GLTSCR2): agttctcctttgacaagatg (Seq ID  
No: 678)

Factor 8 asociado a DDB1 y CUL4 de de Homo sapiens (DCAF8):

55 cagtctctcagcagcatcgtcgaacggggcgggaaagcgtggcagcagcagcgaagcgcagagagcggaggcgggtggtggggcggcctggccag  
tcttcagtgatctacagacctaatttctcaggagctcagcctgcccacttctcagtgataaaggaggaaaggctggctacagcaaacatcattcaagatg (Seq  
ID No: 679)

Proteína 1 de dominio UBX de Homo sapiens (UBXN1):

60 ctttctctcgtcgggttcccggctgtatagaccgggtgagagagcagcggcccgtcggcgggtgctgagggcgggtgctcctcgcgtgaccctcccgcctcct  
ctcgtcacaccaggctcccgcggaaagccgoggtgctgogccatg (Seq ID No: 680)

Inhibidor 1 de antizima de de Homo sapiens (AZIN1):

65 cgcctctcacacttcaggctcgtatcgcggccgagttttcttcttctcgtcgcctctctcctctctccttctcgtctcgtctcgtcagtgtagcagatc  
cgaatctcttcccaccagcccgcgcttctcttctgctgctgttctatcttctcctcggccgcccggcctgctgcacacagctgggtcgggtcggcgtttac

- 5 cccaagtctgctccgcagcctatggcccaggcgccttggttattctgctcaaggtaaccaatccctcttataaaattccgcccgaagagaagagcgtttacc  
gactcttggcggctatctcaaggcgaactttctgaccaagtatacaactcccagaggcctaggagaagtgctgtatagagcagctcactcaacgctgagc  
cacttgggaacctagctgatgaggggggtccatctcccaactgttccatgaggttctcacttcagaaatccaagactcatattcaaccagcttggtgcaagtggg  
ctgtgctgccaagaattatctgtgattttgagagatgatacttctctgaagtacaatcaactgtagaagcctttagcagttgtgcatattctaaggaccagac  
ataggcttggtgcccgtctctgtcttctctggttatgacttctggcttgggaatccgctgagatg (Seq ID No: 681)
- Homólogo de ciclo 40 de división celular de Homo sapiens (S. cerevisiae) (CDC40):  
gcctcttcttccgcccctggcagggtctccgcagaagattgtgcccgtatg (Seq ID No: 682)
- 10 Similar 3 a estathmina de de Homo sapiens (STMN3): ggcctctccagcctccgaggcccaacgcccagcaccatg (Seq ID No:  
683)
- Motivo 13 de tipo nudix (porción X ligadas a nucleósido difosfato) de Homo sapiens (NUDT13):  
15 ttctctttgtgctgattcctgaggactaggaagggtccccgaaaagaattcagagacctgacaatg (Seq ID No: 684)
- Modulador 2 de homeostasis de calcio de Homo sapiens (CALHM2):  
ctctcttctgagttagattagctgaagccgcccagccccaggccccgtgcagaagaaagcgggagggaacgcccggaggcggcctgcccctgacc  
gcctctgtagaggcacttgagagctccgcccaggaggccaatggccaacagtgcccagctggcccagggtgccaagctgctacagcccagaccaag  
gcaagaataatcccgatgagctgtggtgcaacgctgagccttggctcaccagggttctctgctgctgagcaggcgggtggagcggagctgctggaggctgctg  
20 ataggagaggggtcaacgctgcccgaagagggttctctgggacacccgtgtaggacagcggcaaggaaacaccaggccaaccaagctgggataaaata  
gcacaaccaaccctgcccagcgcctccagcctctgccccctctagtagcaccagcaacatcaatcccgtctctctgctcctctctgcaatccacccc  
ccagactatccgatg (Seq ID No: 685)
- Homólogo NMD3 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (NMD3):  
25 tcttctgtggcggagacagccaggtggcagctgacgggacagccgggtctattttgtgctgggtttcagcaatccagggctgctgtaggagcgggaaaacta  
aggcatacagaacgatg (Seq ID No: 686)
- ATPasa de Homo sapiens, H+ transporte, 50/57kDa lisosomal, subunidad H V1 (ATP6V1H):  
30 ggcctctgtactactctgctgcccctgcttctctactctgctgcccctcaactctctctgctgctgggacccgctcacttccggtcccggagctcctccact  
gctcagaccttgacctgacaggagaagcctactgctgacgcccagcccggctgtgctcccggcggcccggaccaaccctcctgcccgttggg  
tgctgtgggtcccaggattcgcgagattgtgaaagacatcaagattcgaagtttagatg (Seq ID No: 687)
- Homólogo de DPH5 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (DPH5):  
35 gggccttctctgcaaggagccggcgtttgagttgcttctgctggaagggtgtagtaagaattgtaaaggccagagaaactcctacgattctctcagcggctctc  
ttctcctcaagttgaaatg (Seq ID No: 688)
- Polipéptido D de polimerasa I (ARN) de Homo sapiens, 16kDa (POLR1D):  
cctctcctcctctccgctcctccgcccctctgctgctgcttctctgcttctctgctcctccgcccctgctgctatgggacagagccccgatcccagcaccactg  
aggatccagaaaaccgcccagcagatg (Seq ID No: 689)
- 40 Proteína HMP19 de Homo sapiens (HMP19):  
ctgtcttccagcaccacaagctcgggtgaggaggaggactcctgcccctcctctctcaaatggctgaatcttctgacccccacgagtgacagcagc  
ctgggaagaaagggtgtaaggatg (Seq ID No: 690)
- Receptor 1 de adiponectina de Homo sapiens (ADIPOR1):  
45 ggcctcctccgcccggggagggcgctgaagatcggggcgcctggcggcaggcggcctccagcggcgggatgtagcggggggaccgcccag  
cagagcccgcctgcccggctgtctaccatcagaggagatctctgccccctggtgctgagagaccccaaccttcccaagctgaagctgacgggtattgaggtac  
cagccagatg (Seq ID No: 691)
- B1 de endofilina similar aGRB2 de dominio SH3 de Homo sapiens (SH3GLB1):  
50 tttcccttgggacccgggtccacacggcggggtgcccgtccatctccgctcggcggcggggccatctgtagcgttagcggcttctccgagccgactgacc  
atccttggcgtgcccggcggcgtgttctcctccctgcccccttctcctcccttcaacggaaacgacagctgcccgtgcccggctgcccctccctca  
cctaccagctgcccctgcccctctagcccctgcccagcccggcggcgaacctccgcccctgcccggcgtgcccggctgcccggctgcccggctgcccggctg  
gatg (Seq ID No: 692)
- 55 Homólogo A de faringe anterior defectuosa 1 de Homo sapiens (C. elegans) (APH1A):  
gtcccctctcggctccgtagaggaagtgccgagcctcaattgggttccggttcccccttccccctgggtctggtgggtgacattgacccgcccctctg  
gggtgctgctgcccacccacgagcactcccagctggcgcgcccctccattgctgctctgtaggcccccccccttcccactgacagccatg (Seq  
ID No: 693)
- 60 Proteína de motivo de ligación a AN de Homo sapiens, 2 ligado a X (RBMX2):  
ctgccttcccggcgtgattctctgagtgctgagcggcaaccgaggagatg (Seq ID No: 694)
- Familia de Homo sapiens con similitud de secuencia 82, miembro B (FAM82B):  
65 atctcctttagcccccccgcctcctgtagctgctgaagtagtgagggtagcccgaagttgaggtcatg (Seq ID No: 695)



Dinactina 4 de Homo sapiens (p62) (DCTN4): tcgcctctccctcccaagatg (Seq ID No: 714)  
 hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 11 de Homo sapiens (HSD17B11):  
 gttcctctgtctcgcctactcttctgtgttagatcgagctaccctctaaaagcagtttagatggttaaaaaaaaaaaaaaaaaacacaccaaacgctcgagcca  
 caaaagggatg (Seq ID No: 715)

5 Familia de dominio YTH de Homo sapiens, miembro 2 (YTHDF2):  
 tagtcttccagggttagtcgaaacctcgtgtgctgacccctgctgctccaaaccccctaggccttaacctggggcgggtggggcggggaggcgtgagcaoggt  
 tccgctcctcaatccgccaagggcgagcgcgccgctcctctccggggttctcgcgcccggcctccgctgggtgagtgaaatgtagagtcagcgctc  
 gcgcccgcgcgcgcccctccgctgttcggcgctctgcttagggcgggtggggcgggcgcgcgtaaaagcatagagacgggcatgagctctgggcta  
 10 gagcgtcgcogagtcggagcgggagcctgagccgogcgtgtctccgctgctccgagggcccogagtgtagggacaaaagcctccgctgctcccgc  
 agccgggctcatctcgcgcccgcgctgagagagttcgcgcccgtgagatctgagagccatg (Seq ID No: 716)

Tubulina de Homo sapiens, epsilon 1 (TUBE1):  
 agctcttagcagagcgcgtgtggtgggaatgagaagcgcggcggctagcaagctcccggagccggcggcgaccaccatg (Seq ID No: 717)

15 Motivo que contiene de interacción de ubiquitina 1 de Homo sapiens (UIMC1):  
 cctcctttctccacagcgggtccgcccgtactctccggaggggcgctcccagcagcaaggtaggctctcccgaogccggggcggccctctctgatgccc  
 ggggtgtctctcgcagcgcgggggtggctccggaagcggggctggccttgccgaagtcgggggtgggtccctccggaagcogaagtggtcgggagtcgg  
 20 ggctgggaccctccgattccggggcgattccggaagcggggacogccattactggtgctgggtgggtcttccagatgcccgggctgggtcctccaaggt  
 gagacaaaaggatg (Seq ID No: 718)

Proteína 1 asociada a receptor de TNF de Homo sapiens (TRAP1):  
 ccgcccctcccatcgtgtacggtcccgcgtggctgogcggogctctgggagtagcagatg (Seq ID No: 719)

25 Cereblon de Homo sapiens (CRBN): cagcctccttgcgggtaaacagacatg (Seq ID No: 720)

Dominio L24 ribosómico 1 de Homo sapiens (RSL24D1): cttcctctcaagcttggcgtttgttgggttacacgcccgggtcaacatg (Seq  
 ID No: 721)

30 Leucina carboxil metiltransferasa 1 de Homo sapiens (LCMT1):  
 taccctctctgtgtcttccctgtgctcgcgcccgcctcccgcccgtcagcccgttccatgtccctggcggacacagctcccaggaacctccaagccatgg  
 ccaactaggcagaggaatcctctatcacctctgctgttccaactcagctgcagcagcagcagagggcgtgogcggcacctcogaagatg (Seq ID No:  
 722)

35 RAB14 de Homo sapiens, miembro de la familia de oncogen RAS (RAB14):  
 ccccctcttctgtggtccggcccattgagggtagcaggaaacctgtgcaaggagcgcgccaacttggaccagcccaggaagatactgaggagcacagg  
 agcagtcacogctgccaactgactgcccactgctgcccgcgctgacactctcggcctgccaagtgtactgcccggcgcctcgtgcaagccccgcccctc  
 tcccgctgctcgcactcctgttctggtcctgacgccccctcccggcccgaagctgcccagccaccagcaacccccagtgccaccatg (Seq ID No:  
 723)

40 Similar a Enah/Vasp de Homo sapiens (EVL):  
 ctctcttctctgttggtttaagtaggctataaaaaaactaagttgctgtctctcagagggtctgtgtctctgatcaacataggctgtgggagtagcagactgcctctca  
 ggttccctgtgctgccactttcagccatg (Seq ID No: 724)

45 Dominio LIM de Homo sapiens y ligación a actina 1 (LIMA1):  
 ctctcttcccctctccctcctcctgcccgggtgagcttctccatgtggcaaggctgtaactgttcaacagctgtctgaaacagcagtggaaccaggagcagctggagtt  
 ttaactttcattttaaagaacaacatgtttgaatgtttcagcaggcaagtataactggcatctacttctgtctcttagaacaccgaaaatctcctccagcacttagaa  
 aggggaccctgactgtttaaagaagaagtgggagaaaccaggctgggagcagagctcaacagactctctcggaaacagcagcactgagattaggcaag  
 agcagaccatcctcctgctgaagtgacaagccagctgctctggagcacaagctgaccaaagaagaacaaatccaccccagatctagactcaggtcactcctgta  
 50 agccctcgttcagggtgatattcccacatcaaggacgggtgaggatctaaagaccactcaacagaaagtaaaaaaatg (Seq ID No: 725)

Enzima 1 de conjugación a modificador de plegamiento de ubiquitina de Homo sapiens (UFC1):  
 gtttctctgcccctgttcaagatg (Seq ID No: 726)

55 Complejo de proteína de coatómero de Homo sapiens, subunidad beta 1 (COPB1):  
 cacccttccacgtcagccaaggactctggagccgcccgcgctgctgctggctcagcgggagtagacggagccgagtagacggatccgoggtgacc  
 aaaccactgcccctcggagcctggttagtgggccaagccccagctccagagggcgtggtgggtcggcagagtcggaagaaactgcttctagctggaagatg  
 cggaaagggagcagactagccgctgctgctggcctggcagaagggaccggatttctggcatccttaaatctgtgtcaaggattggtataatataaccagaaac  
 catg (Seq ID No: 727)

60 Proteína 9 transmembrana de Homo sapiens (TMEM9):  
 gggcttttgcggctgagcgggctgtgaggttccgcttctgctgcccagcaagcctgataagcatg (Seq ID No: 728)

Homólogo 5 de shisa de Homo sapiens (Xenopus laevis) (SHISA5):  
 ctttcttttctccaaaagggaggaaatgaaactgagtgcccacgagtggaagaggggagcccaggggtacaggaggcctctgggtgaggcagaggcta  
 65 acatg (Seq ID No: 729)

- Proteína 69 transmembrana de Homo sapiens (TMEM69):  
gtgcctttccagtgagcctgggctgtgtgtgctgttttctcttctccgtgcaacgctggcaagtctcaaagtcgccaagaaacatgcccctgattcagtcctctgctt  
agctgtaacatgtaatacagaactacctggcatctctctgaacaagacttcaatagggccagtatg (Seq ID No: 730)
- 5 Dominio de repetición kelch y BTB (POZ) 4 de Homo sapiens (KBTBD4):  
agatcttctccggcggaagtgaggcoggaagcggagggtccgggctccgggatg (Seq ID No: 731)
- Ácido oxidasa piperónica de Homo sapiens (PIPOX):  
10 cgtccttagccgggagcctgtcttctgtcctttgagggctctgtggctgtgggctgagtgccatcatg (Seq ID No: 732)
- Homólogo de transporte 1 bloqueado temprano en similar a (S. cerevisiae) de Homo sapiens (BET1L):  
agctcttcccgcgactgcccacgctgaggcggctgtggcgcgctggtccgctgagggagccggggcagggcaogatg (Seq ID No: 733)
- 15 Proteína 581 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF581):  
ttctctttcggccggcgccgagttcctggggcacaccagaggctccctctcgcgcccctgcaactgagggtagcccggggcggcttgagtgcccg  
gacctgagaggctgctgactggcctcagccagccctccggatg (Seq ID No: 734)
- Similar a X, que contiene la repetición de amadillo 1 de Homo sapiens (ARMCX1):  
20 cgtcctctaatcctagctctgtttgtccggtgcaactctcttataagcccagagggcgagagggcctgtggcctgggggaaggaggaogaggttctgctggatccc  
agcagtaggaogctgtgccaattgggaaacaaaggaatgctgctggaatccctgcaatctctgggcccggagccagtccaaaccttgagcaggaagaaac  
gcaaagtgtaagaaacaaagtcgagctgctcagagcccggcccgcagtagctgagactccgcccgcgagcgtgtgctgctctctgggccaagagcagcctgt  
ttgtgctcgggtaagagattgtcccagctataccatg (Seq ID No: 735)
- 25 Paraplegia 21 espástica de Homo sapiens (síndrome Mast, recesivo autosómico) (SPG21):  
cggcctcccgcagcaccgagcagcctgctgtgcccgtgggtcccagtgctccgcccgcgcccagcccagcgcctccacggcccgcgctcgtac  
tggagcgaagagcggcctcctgaaggagggaagggcgtggggcgccacggcaggattaacctcatttcagctaatcatg (Seq ID No: 736)
- Estaufeno de Homo sapiens, proteína de ligación a ARN, homólogo 1 (Drosophila) (STAU1):  
30 tctcccttttctcttctctcccctctcgcgccaacgcccaggaccgcccgggggacgagctcggagcagcagccagagtttataaccttaacctctca  
gaactgaacaaagacaacattgttctggaacgcccctttttaaagaaagcataacctctactgtagaactaaatgactgtgcatg (Seq ID No: 737)
- Aducina 2 de Homo sapiens (beta) (ADD2):  
35 cggcctttgtcagcgcagggccaggagagctctcatttctcccagcctgctgctgggaaatggctttaattctgacggcagggctgtgagggactagogggaac  
ccgagccttttgcaaggaactgcccgcgtgggtgcccagtcaccccgcgcccgcgagcctgcactgctggggatctcccagcagcctgtaogagcggg  
ctgcaatggcagaaacgctgcccctgcaatgctggtggatattttaaagcgcaccccaccccacaaacccataaaatacaaaaacacccgagtgcc  
cgaccggagatagctaaatgcccgcagggatttccacctggaatgttgagggtgtgtagatgtggcggcaccctgagagtgaggctaggggtgagactgag  
cagtgaaacagaaggagcctggacagggctgggcccagcctccgagttccaggagogaattgcaaacccaccgggaaaatg (Seq ID No: 738)
- 40 Dominio 1 de repetición WD de Homo sapiens (WDR1):  
ccgcttccggctccagctcccgggctcggcctcggcaggtgtaattgcagcgcgggcccggaggctctcggcagcgcggcggtaacaagtggg  
cagggatg (Seq ID No: 739)
- Familia de Homo sapiens con similitud de secuencia 20, miembro A (FAM20A):  
45 cgcactctactccaactctggcccgaagtagagccagctgogcctcgggagagcccgcgggggtcccgtgcaacggcgcgcccctctccctggcggcggga  
ctcggccgagctgctcggaccccggcagatctgtgcaacttttccggaaccgagcccggactgaaacggctggtggcagccaagcgggtcagactcca  
agtgcagggcctctcggcccacccgctgtaacagctccggaggagccgctctcctgggagccgaggaactgctcctgcccagccagagggcgtgoggtatta  
ccggagggaagggtggccgctggaacagcctcagttcctgtttgaaaggaagggggagctgtgaccccagggcctcctgcaactctgtttccaagcttgc  
acaacttccgaattctctcaagctaccctaataaatacagacaatttccaaggtgtcttcatgaaactctgggaggtctcagtttctgcaaatgattgattga  
50 atttccacttgaaaaataatacttaaggcgacacaagatg (Seq ID No: 740)
- Dominio kelch 4 de Homo sapiens (KLHDC4): ttttcttctgtgtcccgtcgggctgggaccggcaagatg (Seq ID No: 741)
- Dominio de flor de canal de calcio 1 de Homo sapiens (CACFD1):  
55 tgctccctctcccacaaggcagcgcgggctcggacgogggcctaccgagccctttgtgagggtgtgagctgctgctgagcctgagggtagccatg (Seq ID  
No: 742)
- Dedo de zinc de Homo sapiens, 8 que contiene el dominio CCHC (ZCCHC8): gaatctttccacagcccacaaatg (Seq ID No:  
743)
- 60 Similar a kelch 24 de Homo sapiens (Drosophila) (KLHL24):  
gttccctgtgtgagctgcccagagactgtgtgctggaggagacgcggcgtggagagtgctgctgcccggcggctgagggaccgggggttagccact  
gctggctgctccaggttctcggagaggtaccgggggtgacagctccgggaccggcgaagggogaggaaccgggtgtgaaattaaagaacacacataatttg  
actgggcttgaaccaaagctaaaagccacataaagaagatccctaataatgctatttcaacaattatagcaactgatgtaacaatg (Seq ID No:  
744)
- 65







5 gtaaagccagagtcagtgccaggcaogaaggcagagcaggaacagccaggaggcgtttattagggggcgggggaaagagccccagcaccgcccctct  
 ggaagaaggaagaggtaagtgaccggccgacccgacogacccctcaaccggcgctctcgcctgggctcccggagccggogaggagggaatgga  
 ggactcgcgcccggtaggctcccaggcogctcagctggggtgctgctgtagcggcctgcccggogccggcogggogacgogctggogcccg  
 cgcaaacggggctggacgagcagcagctcgggagcggatccgagagggcggagctcctgaaagagggcctgagcggagaccgggacgaa  
 gtcagctgcccggaggagagccccatgcccgtcagagctcgggttcggtgggagaaagtagtaccttccgggacattggacactacttaggaccggg  
 taactataactaccaatattgcagccatg (Seq ID No: 776)

10 Proteína 31 de dedo de anillo de Homo sapiens (RNF31):  
 caccctctcctagtagtctctgttctcggtaaccctggcgctggccggggctggagagtgaccgtggtctgagtgacctggggcgctgogtggcggggtg  
 ggctcaaacggggcaccagacgggagggogcgctcggccgogcgctgcccogccgggtcctggcgggogcgaggtggggctgactcctgcctca  
 gtagt (Seq ID No: 777)

Subunidad 9 de complejo mediador de Homo sapiens (MED9): cgacctggtgtaacctacccccggagccatg (Seq ID No: 778)

15 Similar a ATP5S de Homo sapiens (ATP5SL):  
 cggccccctccggttacgaaaccttagcaagatg (Seq ID No: 779)

20 GPN-bucleo GTPasa 2 de Homo sapiens (GPN2):  
 tctcctttgcgacacggctcagctgttccgctgagggcagtgacgctggccgcaacgaggtatagctactgggacctcgcctcagctcgtctccggcgog  
 gctacctgccccgtttccctgtgagtgacctgctccggccgcccggccaatg (Seq ID No: 780)

Proteína 48 transmembrana de Homo sapiens (TMEM48): cggctctctgtacgcctagactaggggcccctctccatg (Seq ID No: 781)

25 Dominio de repetición de anquirina y dedo de zinc 1 de Homo sapiens (ANKZF1):  
 ttgctctctcgtctccgtagtgacgggattgtgtgtgagaaatccggcaatgacctgagggactgagccgctcagctcccgggacgttggagctgctgct  
 aaataattctgctcagccatg (Seq ID No: 782)

30 Homólogo 1 de notchless de Homo sapiens (Drosophila) (NLE1): ggctcttctctccactggtgggacgcagagatg (Seq ID No: 783)

Asociado al ciclo de división celular 8 de Homo sapiens (CDCA8):  
 cgctctctcactggtcacagcaggggtttgctcagccctgtctcgggaccgagcctccgagagccatg (Seq ID No: 784)

35 Polipéptido E (dirigido a ADN) de polimerasa III (ARN) de Homo sapiens (80kD) (POLR3E):  
 cgctccccccacgtgctccgaggtttctccaccagcaacatggccgcccctgagagagagccggcgcccgctctcagccccgggtaactggg  
 ccgttccgcccgtcgcctcggccccggagagatcagctgaaggactgctgoggtgctctcctctagatg (Seq ID No: 785)

40 Repetición de amadillo 1 de Homo sapiens (ARMC1):  
 gagcctttgcccgcagcgccttgcctttgctcctgagtagtccggtgctgctgtagcggccggggctgogaaccgaaggctcgtcctccgogcogcctg  
 ggtctctacctatccgtaggtgtggccctgatggtgtggcaggctctgactcctaaagctctggagogaatttaagattttatcatgtgatggcatagaaagatg  
 (Seq ID No: 786)

45 Proteína 33 transmembrana de Homo sapiens (TMEM33):  
 ccgtcttttgaaaacaccgctttgatctcggcggtgagggacaggtaacctcccgtctgctgoggtgacctgagctcagctcaccaggcagcagagaacctt  
 ccctggtgagggctcagagttccggcaggtgcatccggcctgtgtgtggcgagggcagggagccggtaaccgggtcctggccccagcgtgagtttctctcc  
 ctttctctctctcgggtgctcgcagagctagtgtagccccatg (Seq ID No: 787)

50 Piridoxamina 5'-fosfato oxidasa de Homo sapiens (PNPO):  
 ccttcttccccgggtagaagtcagggtgagaaattgttccgaactcaaaaggaaccagtgccgggccaagcogggtaogtggccggcgcccccatg  
 (Seq ID No: 788)

55 Similar a golgi fosfoproteína 3 de Homo sapiens (GOLPH3L):  
 attcctctctgcatgaagatcaggaagttgtctctctgctggtgtaagttttcactactaggacgggggtgggggggagaaacaggtgctctctaaataca  
 gcaagctacagcctgctccagccataaccaggagtaaatcagaacacaggtgagaatg (Seq ID No: 789)

60 Regulador de condensación de cromosoma de Homo sapiens (RCC1) y proteína 1 que contiene dominio BTB (POZ)  
 (RCBTB1):  
 cgctcctctctcgtcgggtgggacccgcccgtcgtcgcactctcgcgccattggagcttggagatccctgctggccggcgggacggcogggcagcagctg  
 acctcgcagacaggatctgctctctgcccagactggaatacagtggtgtaacaaggctcactgagcctcaacctcctggactcagagatgctggcttattatagg  
 aattgctgaagccagatcatg (Seq ID No: 790)

65 Similar 1 a leprecan de Homo sapiens (LEPREL1):  
 cgtcccttaagagcggctggccaggcaccgctccgctcctcagtagcggagcggcggtaacctggggctcgggagcggccagatcogcgggagctg  
 gcgcttccccgagggaggtggagaggggaccoggaogcagaggtgccccgaagccctctcagcgttaaccgtcccogcctctctgagggcggagagatg  
 (Seq ID No: 791)

















- Marco de lectura abierto 93 de cromosoma 14 de Homo sapiens (C14orf93):  
 cctccttttgacacacacgaatacaaagaccatacagcctcctgagtcgggaaggctcttgaatcccttccctgttcccttaggtgactagtcgggggtccatg  
 ctggggggcagaaggaatgctctaccgtctgaaacogttcatcaggaaggccttgattgtgagtgtctagagagcaggaatctgcaaatagaaggcacctgt  
 ctccctctgcaggccgagggagggcgccttgagctgtgctcttcatgctgtttactcttcttcaagaccctacagcttggggcctggtcctctgaccatcct  
 5 cattgagaaaggaaagtgagtcagagaaagtgatgctctacctgttggagcggccagcagtgtaagctggttactgccccatccgcatg (Seq ID  
 No: 893)
- Brevican de Homo sapiens (BCAN):  
 cgcccttccgaatgtctctgcccagcctctctcagctcgcagctcgcagctcagctgcagctgcaggactgagccgtgcaccogggaggaga  
 10 cccccgaggaggcgacaaacttcgagctgcogcgaccaaccccagccctggtagcctgcagctg (Seq ID No: 894)
- Caja homeótica similar a H2.0 de Homo sapiens (HLX):  
 cggcctctctcagctgcggcgagagaagcgaagoggatgcctcctggctgcogcgccttctccgggactcgcogcgcctcccccgcgcgccacccccc  
 agtccggctgagctgcggcagccgcoggtcaccocggcaggatg (Seq ID No: 895)
- 15 Homólogo A de oncogen viral de reticuloendoteliosis v-rel (aviar) de Homo sapiens (RELA):  
 cgcctctggcgaatggctcgtctgtagtcacgcccgggcccagctgcgaccccggcccgcgggggagccccggcctg (Seq ID No: 896)
- Proteína 277 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF277): cctcccttttcttctgcccggtaatg (Seq ID No: 897)  
 20 globoside alfa-1,3-N-acetilgalactosaminiltransferasa 1 de Homo sapiens (GBGT1):  
 ctctcttttctgctgcccgcggcccctgctcctgcccctcaccctgcogccgcccagctcggggatcgcggggggcccaggccagctgagtcctgtt  
 tccgcggggggggcggcccctcaacccgtcctaacgcccggcggcagcaaggagtgctctgggacccctcagagaccaggctcagagcctgacatccctgcga  
 ggggacagcctcatccgcccaggccagtggggtctctacaagtgcccaggctcagggtcagccccagcaatg (Seq ID No: 898)
- 25 Reegulador 6 de transporte de iones que contienen el dominio FXYP de Homo sapiens (FXYP6):  
 ggtcctctgggagctcggaggggaccggctgtgcagacgcatg (Seq ID No: 899)
- Factor 3 de exportación de ARN nuclear de Homo sapiens (NXF3):  
 30 tctctctatgctggggaaggaactcctgtaagcaaggctgagcgtctcctcgcctctcagcagccctcctcaatcttctcaaaactcccgtcccaggccacac  
 agattctcctcaagagagccctataaggacattggtaaaatg (Seq ID No: 900)
- Marco de lectura abierto 133 de cromosoma 14 de Homo sapiens (C14orf133):  
 attccttccgcccccttctctaaagctgcacagcctgaatagaaggctggtccagcggcggggagggctgctgctgagagggagggtctgctgaggaaga  
 35 gtcaggggagacccttggggctgagtagctggtgggactggggctgcagtgagcaccagcagattggttgggaagcggacattggttcagaaacagacattaaact  
 tgccaggatccgctggctcctgacgactgcgtagatcctgctcctggaagcttaccgtagagctatcctagcttaactctgttccctggtctcagttcaaacg  
 ctacactgtatcttctgctcggagataatgaaaccaagctgacttctcaatg (Seq ID No: 901)
- X-prolil-aminopeptidasa 3 (aminopeptidasa P) de Homo sapiens, putativa (XPNPEP3):  
 ctttcttcccagcgcgtgagttaggcogtaatg (Seq ID No: 902)
- 40 Inductor-obliterador de muerte 1 de Homo sapiens (DIDO1):  
 ggccctctggaagatgctgctgcggaggcgtggagcgcggaatctggaacogggatggcagctctactgagtcggaggcgaaggagctactccaag  
 ggaacagccttagataatctgagttgtgaaatacgaagcctgttactcgtgaacagtgctgcaacagtggtgtgagcctggctgctgttgaccagagg  
 ttctctgccaaggggtttgtgtatttaggattcagggaaagtgccaagctttagtgaggagcaggtatg (Seq ID No: 903)
- 45 Efecto de apoptosis PERP, TP53 de Homo sapiens (PERP):  
 cggcctctcgttttggggcggcggcgcctgcagggcactctcgtctgcggcctcccgcgctcctccgaccogctccgctccgctccgctcggccccgcg  
 cggccctcaacatg (Seq ID No: 904)
- Similar a antígeno de nefritis tubulointerstial 1 de Homo sapiens (TINAGL1):  
 50 tctctctgactttgagcgtccggcggctgcagagccaggaggcggaggcgcggccagcctggggcccagcccacacttaccaggggcccaggagcca  
 ccatg (Seq ID No: 905)
- Factor 4H de inicio de traducción eucariótica de Homo sapiens (EIF4H): ggtcctctcggagcggagagggcaaatg (Seq ID  
 No: 906)
- 55 Complejo de condensina I no de SMC de Homo sapiens, subunidad G (NCAPG):  
 cccctctcggggaaattattgaaactgagcgtgaaatactcctggggctgcatagaagactcctggagagcgtcctctgggttggcgggctgagcaggct  
 gtagccgagcggggcaggactcctccggcagggtccagagccatg (Seq ID No: 907)
- 60 Homólogo de reparación de excisión de nucleótidos MMS19 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (MMS19):  
 tatcccctcccaggtcttagttcggatg (Seq ID No: 908)
- Homólogo DnaJ (Hsp40) de Homo sapiens, subfamilia C, miembro 1 (DNAJC1):  
 65 ctgcctctacagctgtgtgtaggcctggggcgagggctctcggaaacgtagcctgctgcggccccgcggcctaccccacccggcccgtccggcagcgggctccc  
 ccgctccgcgctctgctggggccagccactgcggcggcctccggctgcggcctccgcgcttttactgacagggcgtgttccccacagccagcgcggccccg









atccgcccgcggttcctcatcatg (Seq ID No: 963)

Neurensina 2 de Homo sapiens (NRSN2):

5 cgccttctgctcgcgagacagcagcagagagatgaggaaactgagaccagaagggtggaagcactgtctaaggtaogcctccaggaagcagtggtcc  
acgactccagtcgaagtggtcaggctccagagcccacagtcaccaggggtccatg (Seq ID No: 964)

Motivo tripartito 46 de Homo sapiens (TRIM46):

10 agccctctcacacccccactggctcctgattaagcccggggttcgacgacgagcgggatcgggcaaccagggcgggcgggcaoggtagggccatg  
(Seq ID No: 965)

Objetivo de EGR1 de Homo sapiens, miembro 1 (nuclear) (TOE1):

15 catcctctctgggaattaccgatgccagaacgccccttctccccacacgacccctctctagtctaactcctggcggtttaagctcagctcaggcagcgtcaacct  
ctctggaagcccaaacccagccacccccactacccgctacccgcccagcctcagtaagaacagcagaacaogggagggcccgctccgcccggagagc  
aggagagaagattaccctccgagctctagcgcgcccggcttccgcgcactccagggggcggtgctcgggtccaccccgggctgagccggcagcag  
gccaataggcaattagcgcgcccaggctgcttccccgcccgggacccgggacgctgtaacgggaagttcgaacctcggcgaaccgaogggcgaacccg  
ccatccccgactgctgaacgcccaggagacggaccgcaagtccagctaccacagcagctcaggogggagacgagcgggtgcatg (Seq ID No:  
966)

Homólogo B de DBF4 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (DBF4B):

20 cgttcttttaggggtggagccggcaggaatttaactgaacgcccggcgaacacgccaagagattgatgctgtagctgacctgagataaccaggactgtggaat  
cgggaagactcatgagctcgcgaatgtaatacggaggcctctgaggaaggagtaacggagccgagaaggagccggcatttgatg (Seq ID No: 967)  
Objetivo 1 myc de Homo sapiens (MYCT1): atttctttatg (Seq ID No: 968)

Miosina XIX de Homo sapiens (MYO19):

25 ggttcttctcactgcaacgctctgcccctcttctctctgcccgtgttctccgcccgctgacctggcccggccttccagctctggcggggcggggctga  
agcacggcggtcgggcccgtggaccgtttcacaccccttccagaaattcttgctgtaaccggaactggagcagcagctgggagaactggagaaa  
actgctctaactcactgactccagctagagctgactgctgcatgtaataactttgagagcgttccacagggcgtggagtgactgctgagattcctccagaact  
gagcccttggtaaccataccccagccatgtccatgactaggtgtagtactcctgtaccctctgcaaccagaacccctggctgaccactttgaaggaggat  
g (Seq ID No: 969)

Similar a KIAA0226 de Homo sapiens (KIAA0226L):

35 cctccccttctgctgtaccgggagcgcggtggccaacgctgcccggagcgcgagggaggaccgacgcccggcgttaccagcagcagcgttcca  
ccgctcgggttggctgataaaataaaaatgggataatgacctcctgctactactgcatggaactttgatggttccaatcaacttcttctctgtgtaactgctc  
gagaaattcatactcctgaatagctcctccagacccccagctggccatgtggtgagttcaggggccaaatcaagtagtaccagcaatcagggaactcctatctggttga  
atgattcacaccagccacaagctggaagatg (Seq ID No: 970)

Homólogo de MUS81 endonucleasa de Homo sapiens (S. cerevisiae) (MUS81):

ctccccttccccggcccggccttggccaggttgcgaatcccgaactggcggcgtcccagctcccggcggtggagcgcgagggaccgcccctg  
ggctcatg (Seq ID No: 971)

Proteína 430 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF430):

40 gggccttctccctgctgtggcctgagctccaggctcgtctcagcgtctgtctctgctcctagaggccaggctctgtggcctgtgaccgcaggtattgggag  
atctacagtaagacgcccaggaacccctggaagcctagaaatg (Seq ID No: 972)

Homólogo 5 mutS de Homo sapiens (E. coli) (MSH5):

45 gctccttctgaggtcgtggtggcgtgcaogggcggttctcccactgtagcagctcaggttactgaaaaggcgggaaacgctgcatggtggcagcgtggg  
gaggaggaagataagcgtgaggtggtggcctggtggtggtgagaggcagagacataagacgtgacgactcgcaccaaggccctcagaccctt  
ccttcaaggagcctcaagctcatg (Seq ID No: 973)

Rico en prolina 3 de Homo sapiens (PRR3): gcccttctcactaccctccaaatcccgtgagccattgcccagacacgatg (Seq ID No:

974)

Sirtuina 2 de Homo sapiens (SIRT2):

55 cgcccttaccacatggtgctgacgccacgcttctggactgtagtccggctcctgacgcttcttacctaaactggggogctctgggtgtgtaagaaagcgcgctc  
tgccgcccgaatgctgctgagagttgtagttctggtccctatcacggccactccatcttctggtcggctcagggacagagcagtcgggtgacaggacagagcagctg  
gtgacgggacacagtggtgtagcgggacagagcggctggtagcagcctcaagggttcagcaccgcccattggcagagccagaccgactcagattcagac  
ctgaggggagcggctggtggagaagcagacatg (Seq ID No: 975)

KIAA1715 de Homo sapiens (KIAA1715):

60 ttgtctctgtcagtgccgctgctgctgctgaggcaggctggcgggtggcggcggagactggcgggggtggagcccgggcccggctgcccggcttctg  
cagctgtgaattccttggacaattgatgatattatcattgtgccagtttctacaataaagatg (Seq ID No: 976)

Proteína 1 transmembrana rica en prolina de Homo sapiens (PRRT1):

ctgccttcatctctcatctctgctgctgcccgtgcccacatccagcaccagactccagcaccggcggagacccccactccggctgagggaacctgtcccag  
cgagacgcgagcatg (Seq ID No: 977)













catcttccggttcagaagtaaggctgtgtctctggcccagctccacctctggagcgctcgccgctccgaggagtcggtggtctcaagtgaaaatgtttg  
ctgacccttgacattgacaaactgtgacagctcagatgatccatgattggaaggatgtggcatcaccagatgtcttcttctccggtcccagtttccagaacctgaa  
gttttccaatcaaagcgaagagacgatctgtgatg (Seq ID No: 1051)

5 Repetición 6 de amadillo de Homo sapiens (ARMC6):  
ggctctctgcaagcgctgtccgcttctctggcggaagctctggaggcaaaacatttccctgctggggcgggcgaccacgctgagctcccggaaggggc  
ggcaaaagcctccgctcgcgacagaggtggcctcgcttggcttaccctggttcgctgctctggttatcgtgagcgtccgagatctctggaggccaagcctag  
ggcgccacagcctgctgctgctacggcgccggaaggggctagaggcgctccctgggtgacaacgctgccccaccttccccacgtggccgcaaga  
ccggtcaggagcatctatcgctgcaogccaacatcaacacaggogaagatg (Seq ID No: 1052)

10 Unión pos-GPI a proteínas 3 de Homo sapiens (PGAP3): gctctccccggcgagccaggggaaagatg (Seq ID No: 1053)

Agrupación 3 de histona de Homo sapiens, H2a (HIST3H2A):  
15 tgcctctgttttagtctcgttctcgtgtgctgtgtcttctctgactcggaaatg (Seq ID No: 1054)

Etanolamínfosotransferasa 1 de Homo sapiens (específica de CDP-etanolamina) (EPT1):  
20 ggctctcctacctctcggcgagcccagcttggcctcctgcccagccggctgtggtgctgtgtgtcagcagcctgtgagccggagctgctgctgagctcagtt  
ttcgggtcgtcatg (Seq ID No: 1055)

20 Proteína 5 de repetición rica en F-caja y leucina de Homo sapiens (FBXL5):  
ccgctctgccccgcgaggggtctatgagagcgcgcgctgctgaggcgaggctgagccagtggtgctgctgctccttctgaagaagtga  
cgttccacgccccacactgctggatgaagcagctgtggtgctctactgcaagccttctaaacaaatcttccacaacaacagattcctgctctctgagtt  
ctttgtatgctacttcaaggatgcaaaatgcatgagcagatgaaatgaatacattatggttctcaacaacgagccagaccattataatgatacttgaacaat  
25 aaactctccgagatgctagcctcttgaagggactgaagaatgtaagcctactctgctgagctggaagccttccaataacataaaacaatcgataacaattat  
tcatgtattatgtaaaatataatactgatttcaagtaagaatgaatgaacagtaaaatgcaaaacaactgaaagagagattggaggctttacaagagat  
tttctctcactatg (Seq ID No: 1056)

30 Complejo de histocompatibilidad mayor de Homo sapiens, clase II, DP alfa 1 (HLA-DPA1):  
ctgctcactcagctcagttcctcatcactgtctgtctcagctcaatattagaccacaacatg (Seq ID No: 1057)

Proteína 1 de membrana portadora secretora de Homo sapiens (SCAMP1):  
tcgtctctctctgctgctggctgggtggtgagcggagaccagagagatg (Seq ID No: 1058)

35 Marco de lectura abierto 57 de cromosoma 15 de Homo sapiens (C15orf57):  
ccgccccctccgatttctcctcgggctacagcgcaagagctgagccaagcgttactggtcagctgttactgtaagtgagggggctggtgctccagcgttttg  
atctcccactctgcccggccccggaataccacatagaggccttgggacctgattcctccagcagccctagagacctgagcagctgagcctgggactg  
gacgcccgaattctcgtggttctgagcgcctgcccctggctcagattccaatg (Seq ID No: 1059)

40 Dominio 2 de repetición WD y FYVE de Homo sapiens (WDFY2):  
cctcctctgtagtggcgccgctgcatcccaggtcgtggcggtttggtgctgaaagcagggagcggagctgtcccagagagggcgccagggctatgctgcc  
ggttccggtgctccgctccgcccagccagagctctctctcaacctgtgtccgtgctccagcagctcctcagcccggccccggcggtggtgctgccc  
aggcggccccctcctcagatg (Seq ID No: 1060)

45 Topoisomerasa T (ADN) de Homo sapiens, mitocondrial (TOP1MT): cgctcttccggaggctggcagatg (Seq ID No: 1061)

Homólogo de transporte 122 intraflagelar de Homo sapiens (Chlamydomonas) (IFT122):  
ctttcccttccgacatgctgctcggagcaaggcgccctcgcactcaactcggcagctgtaaggggtaacgaggtagccaaagtggcttggagtg  
gcgaccgtagtgaggcgtgtgctgagacagaogctgaggcggataggaggagcccagccgtaagggaagcogtgatg (Seq ID No: 1062)

50 Proteína L53 ribosómica mitocondrial de Homo sapiens (MRPL53): agtttccggggcgaggctcaccatg (Seq ID No: 1063)

Proteína de activación RhoGTPasa de activación de células T de Homo sapiens (TAGAP):  
55 ccgccccctcgttaataatgagagcagtgaaagggagacggctcgtctctctcctccagctgactagaaggagcagagagttatgctgttctccattcttaca  
gctcacggatgtaaaagaactctgctagagacccccaaggacagaggcaagccacagggagtgaaatccaaccttggacagctcagccgaatactgat  
gaagctgagaagcagccaatgcttcaaaaactaaacgcaataatggagacactaatcgaatgcaatcagaggggtgatacaaggaacatcccctgtt  
ggcatcatgtgagagtgaaagacagatttccagctatggacattctcactatctatgcttaaaaggccctcaacggaaggatctcagagagcagccaaag  
agaagcccgtaaagagctgaaggaggagctcaactctgggatgctgggtgctgagagcctcccgtgcaacctcctcgtgtgtcttaaggactcctcaga  
agatccccgggaagctacttcaagcagccttggaggatg (Seq ID No: 1064)

60 Fosfoserina aminotransferasa 1 de Homo sapiens (PSAT1): ggtcctcttgctgactcaccgcccctggcccgccacatg (Seq ID No: 1065)

Molécula CD97 de Homo sapiens (CD97):  
65 cccccctctcataaagctcctggcctcgggacagcctgacagctgctgctggtggagacgggacagccctgtcccactcactcttcccctgctcctgcccg



## ES 2 654 205 T3

- Similar 4 a proteína 3 de ligación a elemento sensible a cAMP de Homo sapiens (CREB3L4):  
5 aggtctctgactcttccgcttggtttaacaacctgcatgatctccctctgcaaaagcgagggtacagaaacaggcattcaggagctctgctccagtcacagcctt  
tctgtctcagctagagacaccaaaccctcaggagaattactatagctaagagaaaactgcagcagaagggcgcggtacctaactttaaattccgtttggtg  
accctcagactcttagctcccactaccagatacagcgccctaccgtggctcctggcaagggtgcatccactttttagtaagcatg (Seq ID No: 1080)
- Pentatricopéptido rico en leucina repetición de Homo sapiens (LRPPRC):  
ctgtcctctgcgagcgctgtctcccgtcggggagcgttcgagcaatg (Seq ID No: 1081)
- 10 Proteína 418 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF418):  
cgctctcgttagcgaccatttggtaattggtgtgttctcgcggttgtagaggtgagagcgctggagctatgggtccgaaacgcggtgctgaaaccagaagg  
aagagctctctgtgcacagaggcagatctaggccccgtaacggcgccgcccgcctccggcagtgcttcccgcgtactcgggatggcggcgccgctgga  
ggctcccggctcaggcatcatctggtgcaaaagaagagaaacactgtgttgaggaggaggaggatcagagttaaactcctgccaataatg (Seq ID  
No: 1082)
- 15 Dominio 14 de repetición de tetratricopéptido de Homo sapiens (TTC14):  
gtttctccgcttctgtaccaccggctcaagtagcggacaoggaacagggaactatcagcccgtcggcctccggccctgcatctctagccatg (Seq ID No:  
1083)
- 20 Regulador endotelial de regulación a BMP de Homo sapiens (BMPER):  
agcccttctcagctgtgagctgcggcagctgagcagaggcggcgcgcgggacctgcagtcgaccaggattccctccaggtgaogatg (Seq ID No: 1084)
- Proteína 384 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF384):  
25 ccccccttctcgttccggcgctcccgccttctctccgcagagctctctcagcctgttggggggaggaggggggogtgaggaaactggggttcgcgggagcagca  
gctgcagcaccacttccgggtgagtgcaaggggagggcagcaaggaggggggcccactacctcgcgccccgcctgoggtgtctcgcgogcgttccgt  
gctgtgtgagtggtgtctcgtctccagaagtgcgctccgctgctgctgctcttccctccctcgcctctctgttctccaccctcctcgtctccct  
ccttccagcaaacgcccctccgogcctggtcaggctcggcgccgagcagcctgcgcccgaagttcaggagccctggaaagagagaaggat  
aagaogcaggaggaagagagagagagggtagaatg (Seq ID No: 1085)
- 30 Similar 3 a RAD51 de Homo sapiens (S. cerevisiae) (RAD51L3):  
ctctccttctcctccggcagccagcgcctgtgtcctctaggaaggggtagggaggggcgctctgagaggacccccgcgaatgcccaogtgacgtgcagtc  
cccctggggctgttccggcctgcgggaaatg (Seq ID No: 1086)
- Similar 2 a molécula CD99 de Homo sapiens (CD99L2):  
35 gtcctcctccgctcctcctcggcctcccctcggcgctctcgcgtaactgtgctcctccggggcctccgctcctccagccatg (Seq ID No: 1087)
- Glucosamina-6-fosfato desaminasa 2 de Homo sapiens (GNPDA2):  
40 ggccttctctcagcctccgggtccggtgggattcgcctcactgtgactgctgggtcgtcctcgggtgggtgggtgtgctgttcccgtgtccagcgtgaagaaccatt  
gggtctccgggttgaactgttctgaagctgtgctaccgtaatg (Seq ID No: 1088)
- Metionil-ARNt sintetasa 2 de Homo sapiens, mitocondrial (MARS2): cgcctcctccgcttgcggccggtctgcacccatg (Seq ID  
No: 1089)
- Marco de lectura abierto 57 de cromosoma 12 de Homo sapiens (C12orf57):  
45 tttccttccgctcccagggcggttggaaacgggtgtaggacgtggctcttattcgtgagtttccattacctccgctgaacctagagcttcagacgcccattg  
No: 1090)
- Homólogo de proteína 3 de sintetización ARNt-yW de Homo sapiens (S. cerevisiae) (TYW3):  
50 ggacccttccgcccagcctcgtctcaataggtgccccagggagagacgaggctacatgaaggagccgagcgagaccctgagctcctcaccatg (Seq  
ID No: 1091)
- Factor de transcripción Sp1 de Homo sapiens (SP1):  
ctccctcctctaccccccctcctgctcgggtccgggtcgtgctcctcagcgtcggctgttctcccggcccccccccaacccccggacaggacccttgagct  
tgtcctcagctgccacatg (Seq ID No: 1092)
- 55 Proteína 3 de ligación a nucleótidos triada de histidina de Homo sapiens (HINT3):  
cgccctctagtgagcgggttggaggcggcctccggcttgaagtctcaccgctcctcctcctcccaaaagcctggaatcagccagcgtcagggcaggg  
ggcgaogtctcagagtaaaacggagggtgctggacgogagactgcgogggccoggtagccctggagaggccgaggtcctagggccgagggggcggt  
gcaatg (Seq ID No: 1093)
- 60 Proteína de interacción a PLK1 específica de fase M de Homo sapiens (MPLKIP):  
agtctctcggaggccggtgatacagttccggtgggagaaacggcgtcagaggttccggttggctcctgatatg (Seq ID No: 1094)
- Palmitoil-proteína tioesterasa 2 de Homo sapiens (PPT2):  
65 caccctcccccgccaccgtgggtccagactgggataagtaaacagcgggtggagcagggcctaoggaaccaggccaggtggagctgactcttcaagg  
gcctgggctgctcaccgggtatataaagaactcgcggtgtcatggtgagcgatgcataggaagatcctggacctaagagaacaagtccccgaacgctgagt

ggaggcgggacttcgggtgcgctggcgggagcatg (Seq ID No: 1095)

Similar 14 a BCL2 de Homo sapiens (facilitador de apoptosis) (BCL2L14):

aagcctctttcaggctgagctctaaacctgaaagaaagtttagagcctgggctctaaactacctgagctttccaaacgacaagccaagaagacctgtgaagtttc  
ctcttaagttcgtggagagagactcaggatagaaaatactctactgccactgacctaagcagaagaaatcacagacagcttccagaccaggcccaacatg  
(Seq ID No: 1096)

Galactosa mutarotasa de Homo sapiens (aldosa 1-epimerasa) (GALM):

acgcccctctcctgtaaacctgggtgcctctagcttagcgagcgtgagttgaagagcgggagctggctgcacacgccaactttccctatg (Seq ID No:  
1097)

Homólogo de carboximetilbutenolidasa de Homo sapiens (Pseudomonas) (CMBL):

cttctctcccttccccgactttgagatttcttccccaggcctccctctccacctc tccgcccctccgggctggctctcccaggaggctacgactggagccaactggt  
cccgcaggatccccgcgtcctcgtcgcgctccagctccctctcgcgtcccgcccggcgccacgcccctcctcgtggttcggcctccgogcggtgcagcgca  
gtctcaggccgcgggacaagccogactaaatctctgcaatg (Seq ID No: 1098)

Marco de lectura abierto 31 de cromosoma 7 de Homo sapiens (C7orf31):

cgctctctccccccccgcccctgctgccaagcgggctgtagtgaggcgaacctcaaaatcctcggcccgcgaaggccgccaactgctggggaggg  
gaggggagcgogtcccgagcggccccaggctcagtgccaggtatgtccagacccccaggcaccgctgcagggcagtgacagccogtgaggctcggcc  
tcgaccccgtgcaacctgtccagctacgoggtcctcgtccttcccccaagtcggagagagagtggtggaattccccgacgcagttgaaaccgggaatcccc  
ttagggtcccgtcgtgctgactactgactccacctctgcaaaaggattctgtccagaatccccgaaggcttaggacagcgtattttgtgaatgaagagctcta  
atttcgaaagaccacaggctaaaagtcaagttgtccttttagccaagaagcatg (Seq ID No: 1099)

Proteína 5 de membrana portadora secretora de Homo sapiens (SCAMP5):

cggccttcggcagccgaacggccgagctcaggacaagaggtgtggcaggccactggccagctggttaacatcatg (Seq ID No: 1100)

Proteína cinasa 10 activada con mitógeno de Homo sapiens (MAPK10):

tgctccttcgggtgcatagcaacccattccccagcccctctgctcctctgtaggttccacaatggtacaggcagcatcacgctgcacaatggtttccaggca  
gtgaaagaggggtgattcagcaagccactctctctatttcttaacctcccctcacttttatattatgggggtgggtgctgctatagctaccctttcttcttttctcattt  
ttacaaatttctttttgtcctcaccctcaattcctaggggctgagtgagtttaagattgggtttcttggaatcaactgtccatcgtaatttaaa caatctcatactcca  
aagaaatcttccatgtagtctggaatgtggttaatgaaaaacaagtagggaggtttctggggcaaaactgcccagtcaggatcgtagttctcaggcaccggaatg  
gctagtgtagaaaacccaacagcaggcccatctcagatcttcaactatgcaagaaactgtgaattaga cccgtttcctatagatgagaaaccataca  
agctgtggtattatgagcctccattcttactactgagtgaaacaaatgtgagtgaaatg cctttgtcagggtgtgttcctacaggtaaaacaagggttcga  
taaacaagtgatgtcatatattgccaacattacaacatg (Seq ID No: 1101)

Enzima 2 de escisión a APP de sitio beta de Homo sapiens (BACE2):

cgctctccccgcccggcggctccgggtgcgcccctcctgcccgcagcccgcgcccggccgagctgctgagccgctgcccggaccgggaacgggacc  
ggctaggtggcgcccggggcccggcggctggtgcatg (Seq ID No: 1102)

Regulador dependiente de actina, asociado a matriz, relacionado a SWI/SNF de cromatina de Homo sapiens,  
subfamilia d, miembro 1 (SMARCD1):

acgcctttccgctagtcgcccgcctatcccagctgctgctgcccagcctcccgctcggccggccggccgggggaaacaggcggggcctcggggggcgtc  
ggggggcgggggagttccggtccggtctttgtcggctgcatcggcggctccgggaagatg (Seq ID No: 1103)

Familia con similitud de secuencia 175 de Homo sapiens, miembro A (FAM175A):

cgctcctgtgtgtagcctgaggcggogtagcatg (Seq ID No: 1104)

Dominio 1 de adenosina desaminasa de Homo sapiens (específica de testículos) (ADAD1):

aggcctctttgaaagatgcccctgaccctgaaacctcgcgagagcggcctgaagcgagaggtgaggctggagggtgagaaaatg (Seq ID No:  
1105)

Miembro 2 de la familia de la cadena corta de acil-CoA sintetasa de Homo sapiens (ACSS2):

gcccctctacggagggcccgcctctagttcgctgttttctcagctccggcaccggccgcgaccgcaaaggcggccggttctaggaactgacgtgatg (Seq  
ID No: 1106)

Deficiencia 2 de factor de coagulación múltiple de Homo sapiens (MCFD2):

cttccctactaccgggtgccgaaagtgaaactgctgctcgggctgctcctgctgttacctccgcccgggcatg (Seq ID No: 1107)

Dominio 1 SPOC de Homo sapiens (SPOCD1):

gctcctttcagctagtggtggaaccccaggaggaaactcagggaagcccaggcccggtgtgtctttggcccaggtaggtggacagacatg (Seq ID  
No: 1108)

Dominio 1 LY6/PLAUR de Homo sapiens (LYPD1):

agttcctcagctcagccgccaactccggaggcggctcctcggccgggagcgcgagcgggagcagagaccgcagccgggagcccagcgcggggc  
gatgcaggctccgcagcggcaccctcgtcctctctaaactcagcagcctcctcggcagcagcggcccccagcagcctcggcagccacagccgctgc  
agccgggagcctccgctgctgctcctctgctgctgcccctcctccggcccgggactccgggagaaatg (Seq ID No: 1109)

Dominio 1 b5 de citocromo de Homo sapiens (CYB5D1):

- catctttcatactgcctccctccctgttttctgtctcagagagatagctgtctctaaataccatgtagccaggcactgaattaaacggagcgattctctctccc  
 cccccgcaactcctgaaagggcgcaactcaattacttgatctctatagccccagcgggactcactactgcttcccgtaacaagtcagtcagccaaaccccgccc  
 ctgattttatctcagtgagcgtggtggcggaaaaggacaatggttccatgtcagcggataaacgctctcccctcggctcccggagcgcgacggggtcgtagtagtag  
 fgagtacgtgctgaggagcaaggagtaaccaagatccagtgaccgacagagcaagagccatg (Seq ID No: 1110)
- 5 Sinaptoporina de Homo sapiens (SYNPR):  
 tctcctcttctcctataaaaagaggacaagtggctgtgctgtgacagagaagctttatfttttagtatgagacaacctctatfttcttcaggagaggggaagtggatt  
 atcaattctttgtaaag (Seq ID No: 1111)
- Similar 1 a ribonucleoproteína U nuclear heterógena de Homo sapiens (HNRPUL1):  
 10 ccccccttccccctctgcctctgacagaaaggfttaaggggacagagccctggaggcgggctcggggccacccccggggcccgggccatg  
 (Seq ID No: 1112)
- Miembro 5 de la familia de esclafeno de Homo sapiens (SLFN5):  
 15 ggttctctgctctgactggaggctccgtgctgctcccggaggagacgcgctgcccagggagaaccagcgggagaacattcaggataggaataggccaa  
 gtgctgagaagatg (Seq ID No: 1113)
- GPR relacionado con MAS de Homo sapiens, miembro F (MRGPRF):  
 20 ccatctctccagcaggagggctctactctgagctcctatfttccaaggctccgggcccgcgctcggcgctggcctgctgcccggcgggtccgcccggcggagggc  
 gggagtcacaggaagagccctccacaaaaggaggcctcggcgatcaggacagctgagggtgggtgagactggtgagctgcccagcaggggcccagacg  
 cgcaggcctggagatg (Seq ID No: 1114)
- CTD fosfatasa 1 que contiene el dominio 1 similar a ubiquitina de Homo sapiens (UBLCP1):  
 25 cggctctcagcggcgggttctgctgctcgcctgcccaggtccaccgcctccaggtatfttttttctgaaggaaagctgcttctcctatgttcaagaatg (Seq ID  
 No: 1115)
- Similar 2 a proteína lisosomal de interacción a Rab de Homo sapiens (RILPL2):  
 30 cctcctttccggtgtccctctgcgccccaaaccacatcctggagcgcactctccagcgtggtcggcagcgggacgggtcgcggggcgaggccaagagctgc  
 gtgcgcccctgacccatccccggggcccaccccgggcccgcgctgattggcaggtagggactctgcccagcggaaagtttgggtcggggaggaagtc  
 taacctttgggagactccaagacagcagctccgaggtcggcgggggtctgggtggccatg (Seq ID No: 1116)
- Dedo de zinc de Homo sapiens con dominio de peptidasa específico de UFM1 (ZUFSP):  
 35 actctttccggtggagtaaggagtgctttgaaatgaggtactgagggccaaggtgtggaagtccataattcttccctcgggttaactgtgaaactctgctgattgggaag  
 gcttggcctcagtcacaggccaggagaggtactggaacggcgcagcactcgtctgcccagcaggcccaaggggaaagcctagcggagctcagtggtggcag  
 ctgctggcctctggccgctactgtcaataccatg (Seq ID No: 1117)
- Proteína cinasa-cinasa 5 activada con mitógeno de Homo sapiens (MAP2K5):  
 40 ccgccttctcctctctctcctcgcgctaccgcccgtcgcgcccgcgagcccgcgcccggctcgggtggccggagctcagcctgctgcgcccgcgcccgcg  
 cctgtgtctccgggtgggagaaactcgcctctgaaactcccggggactctcctggtgtggtggccctggggctcttcttaatagccccggactgagctcc  
 ctccagtcgaggaccctctcctagctcactgacgagcgtggaacctgcccgtgtatctccccaaacggagctcctgcccctgctcctctcataccacacggcg  
 gcagagaccitccatagcgttgcctcaactccagaacctccgaactccgctagttcctgcccgttctccgctgcaacctccccgggagacacctca  
 gacccccgacagcctggcaggctcgtgctgctgctgctgcaacccctcccctctcccctcctccctcctccctcctccctcctccctcctccctcctcctgctg  
 cgtcactcccctgtcactcttgagcccctcctaacgacggccagtggttcccaataccccaggatgtgagcctcttaacctgtaatg (Seq ID No:  
 1118)
- 45 Familia 2 de portador de soluto de Homo sapiens (transportador de glucosa facilitado), miembro 12 (SLC2A12):  
 cactctttagcatgctattatgggaaagtaccactcctggagcgggggtgctgggggcgtttgtggtgggggaagcgtgtaactctacgtgacctg  
 (Seq ID No: 1119)
- Proteína L30 ribosómica mitocondrial de Homo sapiens (MRPL30):  
 50 ctctctgctctgctccctcggaggaaaattcaggctgaaggttttagcgggtgcccctcctaaagagagcaatcactacactatg (Seq ID No: 1120)
- Motivo 11 tripartito de Homo sapiens (TRIM11):  
 55 gctcctctctcctcggcatccggatccctacgtcccgcgtcccggagcgtcggagcctacgcccagcgtaccgaaaccagagctctgctgcccctggagt  
 ccccgcgccccggagcccagcaccgggagctccgagcctcgcgcccggagtgcccagcctgctgcccgcgcccagataccccggctcccgcgagct  
 gccgaggcccgcgcccggcggacagtaccgcttctcccctctgctcgcgcatg (Seq ID No: 1121)
- Proteína 2 transmembrana rica en prolina de Homo sapiens (PRRT2):  
 60 ctcccctccctagctgactgctccctcccgggtcggcgtgctgcaaaagccagacggcagcgggagctgtccggaggccggcgtcaggggtttgcccgtgtctc  
 tgtattccatctcccataggggctctctcccctctcccctcctcaagatg (Seq ID No: 1122)
- Proteína 626 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF626):  
 cggcctttgctctcgtcagtcagactccaggctggttctctcctaaaggcccagcgtgtggtggcccgtgctcgtcaggtattgggagatccacagctaagaca  
 ccgggacctcctggaagccaaaaatg (Seq ID No: 1123)
- 65 Familia 25 de portador de soluto de Homo sapiens, miembro 43 (SLC25A43): cggcttccgggcccgggtcggggctcgtatg



(Seq ID No: 1124)

Similar 1 a zeta (quinona reductasa), cristailna de Homo sapiens (CRYZL1):

ggctctctgacgaaggactggaaggtggcggtggtgaaggtgaggcogtggggcggtcagaggcaggtgactatg (Seq ID No: 1125)

5 Proteína cinasa-cinasa-cinasa 7 activada con mitógeno de (MAP3K7):  
ctgcctctacccccgcacggatgcgoggtagtaggactgogcggtccaggctgagggtccgtccggaggcgggtggogcggtctcaccggattgcccgg  
gtggcaccgttcccggccccaccggcgccgagggatcatg (Seq ID No: 1126)

10 Septina 6 de Homo sapiens (SEPT6):  
ctttcttttgcggaggagctcctctgttctctgtcagtagctccctgtgogcgccaccogtggcagccctggcggacgaggagcagatg (Seq ID No:  
1127)

15 Mitrofina de Homo sapiens (MTPN):  
ctgcctctctcggccaggcggaaacctctctgtggcccgtggccgcaaaagaactttcttctccgcccgaacgggtcgcggcgccaaactgcctcgcggcctg  
gacgctaacctcctctctctctcctctccggcttcgogcgccctgctccctctcgcggcgcatccgctgctgctgccaacgctcctcatctctgcccggc  
caaccggcctgcccogctgcagtagt (Seq ID No: 1128)

20 Anexina A11 de Homo sapiens (ANXA11):  
ccctccctgactgcctctggcaacctgggagcogcgcccogagtttccgcccggcgctgacggctgctgcccggoggtccccagtgccccgagtgccc  
cgcgggcccgcgagcggagtgggaccagcccctaggcagaaccaggcgccgogcccgggacgcccggagagccactcccggccccagctccat  
ttcggccctcgcgtccggaggtccccgtggccagggatttggaacctgctgtttaaactattgcttagttaaatttgctgctcctaaacaaatatacagactgagta  
ttataagcaatagtagcttattggctcagcttctggaggctgagagaagctgtaggctgcatctggcaagggcctctgctgctcataacatggcagaagacatcat  
gcggtgtgtctggtgggaagacttacagaagtgaggtgctgagtaaatgctaacatg (Seq ID No: 1129)

25 Proteína de ligación ARN de Homo sapiens RNA, homólogo 1 fox-1 (C. elegans) (RBFox1):  
tttcttcttctcctccggcgtgatgagtgctgctcctgacagaagggatttgctccagctttagtccggaagaagttgggtctatagattccccctaacctc  
attgatgttgagctcagagggaataataactctacgtaaacatg (Seq ID No: 1130)

30 Subunidad 5 de prefoldina de Homo sapiens (PFDN5): cttcctctgttaagtcggccttcccaacatg (Seq ID No: 1131)

AT-gancho de grupo de movilidad alta 1 de Homo sapiens (HMGA1):

cgctcttttaagctccccgagccgggtgctgctcctctaatgggactccagcggggctatttctgctgctggcgccgctccaagaaggcatccgattgctacc  
agcggogggcggogggagccaggccggctcagcggccagcaccgogctccggcaaccggagcggogcaccgagccggcgggcogagctcggc  
atcccagccatcactctccactgctccttagagaagggagatg (Seq ID No: 1132)

Proteína 323 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF323):

cggccttggcgtgtagcggctattgggtgctgagccccgcaacctgtccgtagctgcccgggtcccgaagggtcttctcctaaggaagattaaatcagaaaattt  
taaatacagattatcccttactaaagccagagtaagcctccaaattaacccaggaatg (Seq ID No: 1133)

Proteína 3 inducible p53 de proteína tumoral de Homo sapiens (TP53I3):

ctttcttctcttagcagaccagctgcccaccatgctcaagatggcgggatgacagcctgttacataaatgtgccaaaagcctggccatgctggaaatgga  
ccaaatccgcccgaagaggtgggtctcctcctagagagaaggaagtttctctcctgaagtgagagctagaatcgcacttctgcaagctgagagaagact  
ctttccagaggctaaaaggacaagaaaatctgattgctgctctaaacttgcgttttaaaaggggaaaggagaaaggaaagagggggagggtggtctgcttagc  
cccaccctcggctacccaggtccagcggctcattccgggtgaggcagaggcagctctggggctcgggctcgggcttggcaccgggacccgagggcca  
gaaccactcggcgccgctggtgcatggaggggagccgggacaggaacaatag (Seq ID No: 1134)

Ceramida sintasa 5 de Homo sapiens (CERS5):

ccgctccccgcggttccgtggtgctgctggcagctgacgctggtggcggtggtctcgggtggcgtaagatg (Seq ID No: 1135)

Proteína 2 de interacción a TRAF3 de Homo sapiens (TRAF3IP2):

tgttcttactacctggcccggagaaggtggaggagacgagaagccgogagagccgactaccctccggcccagctgctgctcgggtggtgactaagaa  
actagaatg (Seq ID No: 1136)

Región de cromosoma de síndrome de Smith-Magenis de Homo sapiens, candidato 7 (SMCR7):

ggtcctcagcttccattcccaggctggtctgagctccggggcgtggtcccgctgctcctccggctgctgoggaagctgcaogcagggcagaccatg (Seq  
ID No: 1137)

Proteína L10 ribosómica mitocondrial de Homo sapiens (MRPL10):

catctctccggtgagatgctgctgogccgtgogggatgctgagaggggtctcctcccaggcgggctagagtgactgagctg (Seq ID No: 1138)

Subunidad de proteasoma de Homo sapiens (prosome, macropaina), tipo alfa, 1 (PSMA1):

acttctctgtagctgagcagatacttccgagcactcctgattctcagtttctgaggccgcaaccaggcccgcgccaccatg (Seq ID No:  
1139)

65 Nexina 5 de clasificación de Homo sapiens (SNX5):

ES 2 654 205 T3

cggtctttctctagacgctcttctgctggagagtgctccgttctcccgtccgtgctcggccctgctggcggcctctctgtagcggagcaaggccaggcggcc  
cctgctcagatcccgcgtcgcctatg (Seq ID No: 1140)

Proteina 276 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF276):

5 gggccccctccgctgactcgcggccccacgggtgtagtgccggggcgccagagtcgggtgggtgctgcgacggagcgggctctcgcgctctgaga  
cggggctggcgaaggccccctcagcggatgcatggcgctcaacggcggcagccaggccccctctcagtgagaccogggccccctccccttctcagc  
ccgccccccacctgcgcccgcgtggcctccgcccgcgctcggccccgcctccgtctcccaaggagcaggcgggctctcgcctatg (Seq ID No:  
1141)

Proteina 561 de dedo de zinc de Homo sapiens (ZNF561):

10 ccatctttccggcgtgctcctcctccgtcagtcggttcccttatgtggtgagctgcccaggctgtggaccgaaataaccctgtacaaaggaatggaga  
ttgcctctatccacctagattcataagctggcctgaggtgacttgcatcaaggaaggatgacatcatcacacctcagctcagagaatg (Seq ID No:  
1142)

Mucina 7 de Homo sapiens, secretada (MUC7):

15 ctttcttcttctgcttctagttaccatctcaaggattggctaaagcaagcaactgattgaaaccctaagaagaagattcaactgcaccaggagacatcaga  
aagaatg (Seq ID No: 1143)

Treonil-ARNt sintetasa de Homo sapiens (TARS):

20 gcgcttctgattgcatcagctgttccagccgagccaagtcccggcgctagcccacctccaccggccttctgctcctctctagccgctcgtcttccgggtctct  
catcgtctcgtctgccaatg (Seq ID No: 1144)

ATPasa de Homo sapiens, Na+/K+ transporte, polipéptido alfa 3 (ATP1A3):

25 cagcctctgtcggtaggaccaacggac  
cgccccgaggctcccggccccggcctgctctcgcgaggcggacggacggacggacggacggacggacggacggacggacggacggacggacggacggacggac  
(Seq ID No: 1145)

Marco de lectura abierto 46 de cromosoma 11 de Homo sapiens (C11orf46):

30 cgtcctctcagtgtagcgggactgctgggaagcggc  
agggtgatcagccatgacctaaccctccagacaaaataaacggaaaatttgctagaatcaagaatg (Seq ID No: 1146)

Marco de lectura abierto 45 de cromosoma 17 de Homo sapiens (C17orf45):

tgacctttcattcccgtgttatggaggtaggctctctaggaatctggagtagtagctgggggcaagagcaataaagagctcagctctgtgtctctggggaga  
tg (Seq ID No: 1147)

35 AHA1, activador de homólogo 2 de ATPasa de proteína 90kDa de choque de calor de Homo sapiens (levadura)  
(AHS2):

gggcttctgagcagtttctgggagctgcgaaogcggccccggggctcggcggcgggaaacgctgctcggagccttaggcggcggcgttctctgtttccgc  
ccagtcacgcccagtgccaagtgggccaagggaacccccactggatcgtggaggagcgggaggacgggaccaacgtgaacaactggcgtgctggcggc  
ctggcggcggcctcctccgggatctggggaggc  
40 gccccctcagctgctggaacgaggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggc  
ttgggtgggccccagagtgacttccgacagaccttccactcccaacgctgtggtgctgaggccttccctctcctccgccccacctctgtagtttcggggagtta  
gaaggagctgattgagagctgtttagggcggggatggaacgtagtgaaaggcagaaatttgatctcagttcgcggccccagcggcctccc  
gcgagcgggccccctgtgagtgagaacagctccccttcttaccgcccctcactggcggcggcgggagaggctcggcagccccctccgcccagaaacctccggaag  
gatgctcctcggcctcggcctcggc  
45 gctctgaggcctgaggcaacttggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggcctcggc  
acgtccgtctgatttttagtagagaagggtttccatgttggcagcgtcctcgaactccagatctcgtgacccggcctggcctaataagtgctgg  
gattacaggcgtgagctagatctgacttctagctcctagcctggccccgatggacatgttctcctcagctcgttctgtcccctaagtgagaatattgctgggag  
attacattagacgattatgaaagacatgtagctggtattgcatgattctgattgttactactgctacttcccgtggtcctaggcttccattccagtgggcg  
agctagctagatcctcctcccttaataagccagtgtttaagacagatactactgcatagtggaacaataatcttaagaaactgagcaggatgaaagaattga  
50 tagaaagcaggtttgaggagcattggaggtggcagggttccgagcgtcgtgagaggactggggcggatctggcgtggcgtggcgtggcgtggcgtggcgtggc  
agggtgatcccagctgggcttccattcagacttctgtccctggcaggacagagcgggagtgccaccagctgtccaaagggaagtccaggagcctcctggtggg  
catcgtgtggagaatgacgtgcccggc  
gagtggaacataacggtggaaggcatcgttaaagaatctggagtgaaagcaagggaattgaaataaccaatcttctgaggaaaatgaaatagtagatg  
65 acactgagaatttacaacgggaatg (Seq ID No: 1148)

Similar 2 a GrpE de Homo sapiens, mitocondrial (E. coli) (GRPEL2): ctcctctcagcccaattggaacatg (Seq ID No:  
1149)

Xilosido xilosiltransferasa 1 de Homo sapiens (XXYL1):

60 ccgcccccttcatggcggcggcgtgcccgggctaaagtgcggc  
tagcgcctatg (Seq ID No: 1150)

Marco de lectura abierto 60 de cromosoma 7 de Homo sapiens (C7orf60):

65 cctcctctgctgctgctcctccgagctcctcctcctccccacctcctcctctggtggagcgtcgtcggggcctgaggggcggcggcggcggcggcggcggcggc  
atg (Seq ID No: 1151)







Síntesis de co-factor de molibdeno 2 de Homo sapiens (MOCS2):

gcgcttgcgpcggtgattcggctccgctgctcctagggagtggtccgctgctcaggaaggggtgpcggtgctgctgpcgggctgggtgpcggagccctcctcg  
 acgtgtctctcccgcccttccctccacataccagccttggtcagtcggaacctcccactagcccccaactgpcggcgcttgggtcggggcgccccgcccc  
 5 gccccgggccccttctgctcgggcttactcgcactgccccagcagaagtcgggtcctcctccgagaactctgtcagctcacggcagcaaggacggactcgttct  
 gaaggcctccacctttatgaccaccttccagatttctgttgaagaactaaatctaaaaaagaaatgacctcatggagaattctgtgaagaactg  
 tgcttcatctgtggatttctacacctgtatcttcaaacctgtaatttctgaagaagtggttgcacggagtgacaggtgaaagtaattgatttgcataaaagtgctga  
 ataacaggagttcgtcagagaccttctgtcctcaagaaataaaagcgttgacgtggaaggagatagaactcgacatcctggtgctgatgtagaat  
 10 cagataatattgtctgtcaagaatag (Seq ID No: 1195)

Región de cromosoma de síndrome de ojo de gato de Homo sapiens, candidato 1 (CECR1): tttcctttccggaggggagatg  
 (Seq ID No: 1196)

Familia 13 de portador de soluto de Homo sapiens (transportador de citrato dependiente de sodio), miembro 5  
 15 (SLC13A5): ctgccctcactgctcgcgccagctcctcccgcgatg (Seq ID No: 1197)

Repetición 3 ligado a X de armadillo de Homo sapiens (ARMC X3):

agtctctctgctcgtgctgttcccgctcgtaccagctccccactgcccctgagggcgggcggcctgpcggcggagggaaggaagagaggaaggaatt  
 gtcccgaatccctgctggtgccaagcctcctccgggtgpcggacttctgtggtgpcgcaaacgccaaggcaaaagaagaggaaggaatttaactaaatcg  
 20 gtggaggtcgtattgaggtctgctgtagcaggtgctccgctgaagcagggaggaaagttcctccgactagtagattggaagattgtggaggtgcaacc  
 actaggaaagaagaagggcgactgctgtgagggtaaacccccagaaactcctgtgpcctgaaagtggtggaagcagatcccccaacaggt  
 tgagcccagctccacagcctcctccccagcctgagtgactactctattcctgctcctgctattgtcggggacgattgcatg (Seq ID No: 1198)

Repetición 2 ligado a X de armadillo de Homo sapiens (ARMC X2):

cgctcctctggttaccactctattgctcagctcgtcctgctgcttaccagggcagggagggagagaaaatccccagattcgggagggcccgcacc  
 ccaacttccgctctttgagaggaggggaagagaaataaacgtggcagcagatagaaggccagcagggagactcttccagacacctccggccccacaca  
 25 gccgttccccccgcttctcagctggaaggaattcggctgctcttggatgaagcttaactgaactgaagtaaggagaaacagcctgaaatcttggagggg  
 ctgctccttgggtcctgcaactgagctacagtggaagaaagcaactgctctgacccagccctgctaagcctcagcagaactgtaagcctaaactgaa  
 gagcctcacccggacgagcagcctccttaaccttaagcaatccagttccacgcccctgtagtgaataacccagctgcacctg (Seq ID No: 1199)

Dominio 2 UBA de Homo sapiens (UBAC2):

cgcccttggggctccgagcccggcgggaccatgttaccagcaccggctccagtggtctgtgtagtaccggcctccgccaactcctgctgccccctacaogccac  
 cctaggcactctttagggaggtcgggagcgggaccctcgggttgcggaggtggtgggpcgcaacctccagacccgctccgaaacctgctagttccggg  
 35 ctgggggctcagcggaaacggcccccttccgctggaggggcaatgggcaaacgcccggcccgccccgaccccaactgtaacccaggtcctctgc  
 ccaggagctcttgggcccgtgcaactgagcaggtgcccgtggtctcgtggcggccccagcccttgcggagcgtgctgcccgtgaaaggggcccgt  
 cccctaccatgcccccttctttaggtcggggacogaactaaactcccccgccccactgcaagttcagcctccgctttagaagctgacactcagttcactg  
 atg (Seq ID No: 1200)

Candidato 4 de susceptibilidad al cáncer de Homo sapiens (CASC4):

cctcctccctcggccggcccctgggcccgtgctccgcccggcaactccagcagggcctggctctgctcctgaggtgctgpcggcagggcccctagggtaacgccc  
 40 atttggccccatg (Seq ID No: 1201)

Proteína fosfatasa de Homo sapiens, dependiente de Mg2+/Mn2+, 1G (PPM1G):  
 cgctccctacagctcccgtcccgttaccgctcctggcggcctcgcgcttcaaccgcaacttgcgtcgtgctcgcgcccgggctcctgcccgcgccc  
 45 ccggggctcgtcctccgacgggtcgcgccagcttctgcaactgagccgcggccagcggccatg (Seq ID No: 1202)

Dominio 13 de transferencia de lípidos relacionado con StAR (START) de Homo sapiens (STARD13):

ctttcttttaaaaatcgtcgggtctgtgactgctcctggctgggtcctgctcttgaactgagactggagacagacggcaacagccacaggcagactgaggtggca  
 ataggaatctgcccagatg (Seq ID No: 1203)

Tubulina de Homo sapiens, clase I beta (TUBB):

gattctcccgcctcccagccccggcgcacgcgcgcccggcccagcctgcttccctccgcccctcccctcctctcctcctcagaaactcctgcccgtcgtgcttgc  
 50 acctcgtcctccagcctctggggcattccaactccagcctgacactgagagaaaaaattacttcttctccccatacattcgtaggcagcaaaa  
 aaattaaatttaacctg (Seq ID No: 1204)

P450 de citocromo de Homo sapiens, familia 4, subfamilia X, polipéptido 1 (CYP4X1):

tttctcttcccgcgagtcagaagcttgcgagggcccagagagggctgggtgggpcgacctaagcagctccgggpcgggagaagcccacctctcccgcg  
 55 cccaggaaccgcccgtcggcgtgagcagacatg (Seq ID No: 1205)

Doublecortina de Homo sapiens (DCX):

tttcttctcagcatctccaccaaccagcagaaaaacgggtgagtgggcttttaagtatttcaagaagaatgtaacagatgcaaacgggaaagcacaagg  
 60 caaagcctgctctctgctcctctcctctctcttcttcttcttctccttattctaccgatttttccctaaagctctcactggttttcttggaaaagctcgtgaggtccacaaa  
 atatg (Seq ID No: 1206)

Proteína fosfatasa 2 de Homo sapiens, subunidad B' reguladora, gamma (PPP2R5C):

ttgtcttttttttaactaaaatgaggctggttctgcttaaggagcccaatgcccctccgctgaagtctagatg (Seq ID No: 1207)







- Dominio 6 LY6/PLAUR de Homo sapiens (LYPD6):  
 cgctcctccctgagctcccgggctccggcagcgctggggggcgccgctgacactctggggcgccgagtggtcgtgggatggggcaggggctgcag  
 ctggcgccgggaatccgocgagcccgggtgcaagttctctctgtgctccctgagtgcccactcccaggccctctgtatgagtgacacttcagctgcatg (Seq  
 ID No: 1232)
- 5 Butirofilina de Homo sapiens, subfamilia 3, miembro A1 (BTN3A1):  
 cagctctgcttcttttctcttccagaaggagattaacatagtagaaagaatggagaactattaactgccttctctgtgggctgtgatttcagaggggaatgctaa  
 gaggtgatttcaatgttgggactcaaagggaagacactgaaggacagaattttggcagaggaaagatcttctcgggtaccatactgagttagctctaggggaagtg  
 gaggttccatttggaaattctatagcttctccaggctatagtgctgccccccacttccagtatctctgatgacagcatgaatg (Seq ID No: 1233)
- 10 Ácido lipoiico sintetasa de Homo sapiens (LIAS):  
 ctgctcctcccgggagttagcgtaccctcaaccctgcactgctgtagtctaaagaggaaatg (Seq ID No: 1234)
- Familia 7 de dominio de lectina tipo V de Homo sapiens, miembro A (CLEC7A):  
 15 gattctctttgtccacagacagtcattcaggagcagaagaaagagctcccaatgtctatatctattcaggggctcaagaacaatg (Seq ID No: 1235)
- Molécula CD247 de Homo sapiens (CD247):  
 actccttttctcaaccgtcccggccaccgctgctcagcctctgctcccagccttctctgagggaaaggacaagatg (Seq ID No: 1236)
- 20 Dedo de zinc 1 mieloides de Homo sapiens (MZF1):  
 aagccttctccatttgcggtctaggaagtagcagaggcccctctctgtagggagttgcatggagacgogtggggcaccgacggagttctaatacggccgtgatt  
 ggtgcaggatcctgtaattcaggaaggccogtagagaagtaggaaaacgtgtggggggcagtcgagatctgtagggcgggtctgcccgtctgtgtaacctgag  
 aggctgcatgacgacgacgattcagggcggggagcatgggaagaagcggccaggatgacctgatctgacccaogctaggggaaaggaggga  
 gaggggtgtagaacggggagcaggggtgggggaagggaaggaggcctgagctgggtgctgggacatctctgggagacgtagccagcgggagggggaag  
 tcaagactgocgctgctcaggagcogggagcggccogctgagocgagagggcagacactggcctcagatacctgacctggtaacctctatg (Seq ID No:  
 1237)
- 25 Factor 6 de transcripción E2F de Homo sapiens (E2F6):  
 cctcctcttttccgctgctgctgggagctcccggcagctgagggcogtgcggcttactggcgggagggaogcctagccgggaggcggcctcggaggaaagccgc  
 30 ggaacccttaggtgctggccctggaaatcgccgctgctggggggcogtgcctgagctgagocgagagggcgggagagctcgtgggtgagggggagcagg  
 acgcccggcgggagcagatg (Seq ID No: 1238)
- Receptor purinérgico P2Y de Homo sapiens, acoplado a proteína G, 10 (P2RY10):  
 35 ctctccttcaacaacaaatgtgctagttatcagcaggatccatgcccagagtaaagcttctacccttactccctgcaaagaaacaagagtgctatcccagctaa  
 gctccagggtaatgttatcatgacagctcaacttttagaccacaggcaaatgcttgttaaaactctatgctggtcattccctcaggatttggcactcaccacaataccct  
 tcttcaagtgaaaaggcatctctttaaagtgctgaccttggaaataggaaatgtaacctggacagagcaactcaaaactagaggaaaccataaatccatg (Seq  
 ID No: 1239)
- 40 Marco de lectura abierto 85 de cromosoma 9 de Homo sapiens (C9orf85):  
 catcctttgctgctcccggcaggggtggctttgatttggcgatg (Seq ID No: 1240)
- 3 ERGIC y golgi de Homo sapiens (ERGIC3): cgtccccttccggccggtcccctatg (Seq ID No: 1241)
- Dominio de repetición de anquirina 46 de Homo sapiens (ANKRD46):  
 45 ccctcccctccgcccgtcaccgctcctgaagctgcccgtgctgctgctgctgctgctgagtcgagatcctgcccagcaattacagaataattttgtgaaaccttctgag  
 aattcagagaaactgctgagtgaccactgaacgaaagatctaatcttaaggcttgcctcactttgatgccaggctggagtgctgtggctcaatcacagctcatcg  
 caacctcgacctcccggcctcaagtgatctctacctcagcgtcccgaacaggcgtgttccatccaccacatcagaacaatg (Seq ID No: 1242)
- Similar a interactor Ras y Rab de Homo sapiens (RINL):  
 50 tctctctccacttctgctactgaggcctctcctcggagaaacagaggccaggtcatgactcactgcttctgcaacctgacgatggcccagcagaagacaagg  
 cacctgaagtcccacagaggggtgaggtagaaacagcagacaggaaccctctagggtcctcagcacctagagccactactcgcctgagaggacatgg  
 ggggtgtgcatgtgacagagctggatacccaggatgaggaggccctgtggggctgtggcactaggagtttctgtgcaaggacgtgaccccagccaggccc  
 tgggtgaggctcaggaccttaccaggagaagtaatacctaccagatccagaagattccagagggtgtccctggaatctccaacctctgcatg (Seq ID  
 No: 1243)
- 55 Embigina de Homo sapiens (EMB):  
 ccgcttctctcagctcctcccggcactgctgagocgcccggccacctgagtgctgagggactctggaccccggcggcggagctgaggagc  
 agtctccacaggaaccagggcggaccctctggcggcatg (Seq ID No: 1244)
- Proteína reparadora de ADN similar a MMS22 de Homo sapiens (MMS22L):  
 60 ccgcttccggagcggggcggcgggtgaggaatttcgctgttgcggttagaccccaaagattcctgtgtggtgctgggtcacaggaggcaggttcgggag  
 ctggaatgtgagcgggtacgacaggcaaccgaggtaacgacgcccgggtcctctgctgagcgggtacgogggataccggcaaccggccttctccgcccga  
 gtgctgcccaggogtgggctggaatctctcacaccttcttggagccctaatgatacagcgaacccaagtgttcagaacatgaagtaacaatg (Seq ID  
 No: 1245)
- 65 Marco de lectura abierto 54 de cromosoma 19 de Homo sapiens (C19orf54):







## ES 2 654 205 T3

- Proteína L12 ribosómica de Homo sapiens (RPL12):  
cggcctctcggcttccggctcggaggagcccaaggtgcaacttctcggctgctcccgaatccgggttcatccgacaccagccgctccaccatg (Seq ID No: 1292)
- 5 Proteína L13 ribosómica de Homo sapiens ribosomal (RPL13):  
gcttccttccgctcggctgttctctcgcaggagccgagggcogtaggcagccatg (Seq ID No: 1293)
- 10 Proteína L23 ribosómica de Homo sapiens (RPL23): acttccttttcttttccggcgttcaagatg (Seq ID No: 1294)
- Proteína L18 ribosómica de Homo sapiens (RPL18): cgttctcttctccggacctggccgagcaggaggcgcctatg (Seq ID No: 1295)
- 15 Proteína L18a ribosómica de Homo sapiens (RPL18A): acttcctttcgggtggcgggaaocgggagagcagccatg (Seq ID No: 1296)
- Proteína L19 ribosómica de Homo sapiens (RPL19): agctcttcttctcgtctgctgcccgcagccatg (Seq ID No: 1297)
- 20 Proteína L21 ribosómica de Homo sapiens (RPL21): gcctcttcttccggccgaacccatcttccagtaattgccaaaatg (Seq ID No: 1298)
- Proteína L22 ribosómica de Homo sapiens (RPL22): acctcccttctactccgctgccccatg (Seq ID No: 1299)
- 25 Proteína L23a ribosómica de Homo sapiens (RPL23A): agaccctttcacaagatg (Seq ID No: 1300)
- Proteína L17 ribosómica de Homo sapiens (RPL17):  
cgctcttcttccctaagcagcctgagggtgactggaatggtgaggcccgtgtggctactctgtggaagcagtgctgtagtactggaagataaaagggaaagca  
agcccttggtggggaaagtatggctgogatgatggcatttcttaggacaccttggattaataatgaaaacaactactctgagcagctgtcgaatcatctgatatta  
tactgaatgagttactgtaagtacgtattgacagaatacactgtacttctctagggtatctgtgaaaatg (Seq ID No: 1301)
- 30 Proteína L24 ribosómica de Homo sapiens (RPL24): ttctcttcttcccatctttgtcttccgtggagctgtcccatg (Seq ID No: 1302)
- 35 Proteína L26 ribosómica de Homo sapiens (RPL26): agttcttccctttgcccataccgaagcgggagcggccaaaatg (Seq ID No: 1303)
- Proteína L27 ribosómica de Homo sapiens (RPL27): ctttcttcttctggttagggccgggtggtgctgccaaaatg (Seq ID No: 1304)
- 40 Proteína L30 ribosómica de Homo sapiens (RPL30):  
aagtcttcttctcgttccccggccatcttagcggctgctgtggtggggccgctccgctcctaaggcaggaagatg (Seq ID No: 1305)
- Proteína L27a ribosómica de Homo sapiens (RPL27A): ctttcttcttctggtggtgccaaatg (Seq ID No: 1306)
- 45 Proteína L28 ribosómica de Homo sapiens (RPL28): cttccttctccgtctcaggtcgcgctgcaaggagccgcccagccatg (Seq ID No: 1307)
- Proteína L29 ribosómica de Homo sapiens (RPL29): cagcccccttcttccggttctaggcgttccgggagccgcccagccatg (Seq ID No: 1308)
- 50 Proteína L31 ribosómica de Homo sapiens (RPL31): cgctcttcttccaactggacgctgcagaatg (Seq ID No: 1309)
- Proteína L32 ribosómica de Homo sapiens (RPL32):  
ccgtcccttctcttctcggcgtcctcagcaggtggcagccatctccttctcggcatg (Seq ID No: 1310)
- 55 Proteína L35a ribosómica de Homo sapiens (RPL35A):  
cgtccttcttaccgcatcttggctcgtgaggcctgctgggaacgggacttctaaaggaactatg (Seq ID No: 1311)
- Proteína L37 ribosómica de Homo sapiens (RPL37): ctttcttccggtcttctggtctcggccgagagcagatg (Seq ID No: 1312)
- 60 Proteína L37a ribosómica de Homo sapiens (RPL37A): gcgtcttcttcttgggctcggacctaggtcgggogacatg (Seq ID No: 1313)
- 65 Proteína L38 ribosómica de Homo sapiens (RPL38):  
cgttcttctccttcttccccggttctcgtctgctgtgagtgctctagggtgatcgtgggtgagaaaggctcgtgcccgcagagcccagcgcgctcgtccatg  
(Seq ID No: 1314)

- Proteína L39 ribosómica de Homo sapiens (RPL39): ccctccttcttcttccgccatcggtggtgttcttgactccgctgctcgccatg (Seq ID No: 1315)
- 5 Proteína ribosómica de Homo sapiens, grande, P0 (RPLP0):  
aggcccttctctccagcgctcctcgtggaagtgacatcgctttaaaccctgctggaatccctgacgcacogccgtagt (Seq ID No: 1316)
- Proteína ribosómica de Homo sapiens, grande, P1 (RPLP1):  
10 cggctcctccgaggaagctaaggctgctgtgggtgaggccctcacttcatccggcgactagaccoggtccggcagocccagccctacactgcccgcgccatg (Seq ID No: 1317)
- Proteína ribosómica de Homo sapiens, grande, P2 (RPLP2):  
ccttcttctcctcctgtgccaccgaggtgcacgcgctgagacttctccgcccctccgcccagacgcogccgtagt (Seq ID No: 1318)
- 15 Proteína S3 ribosómica de Homo sapiens (RPS3): acttcttcttcttccagcggagcgcggcggcaagatg (Seq ID No: 1319)
- Proteína S3A ribosómica de Homo sapiens (RPS3A): ccgcccttttgctctgaccagccatg (Seq ID No: 1320)
- Proteína S4 ribosómica de Homo sapiens S4, ligada a X (RPS4X): ggtccttcttcttccctaacgcagccatg (Seq ID No: 1321)
- 20 Proteína S4 ribosómica de Homo sapiens, ligada a Y 1 (RPS4Y1): gattcttctcctgagagagttcgccatg (Seq ID No: 1322)
- Proteína S5 ribosómica de Homo sapiens (RPS5):  
25 tttctcccagttaaaagtgtggcccgcggcgcgcgcttctctgtgtaccagggcggcggctgtctacgcogagtgacagagacgctcaggctgtgtctcagatg (Seq ID No: 1323)
- Proteína S6 ribosómica de Homo sapiens (RPS6): ggcctcttctcctggtggcctcggaggogttcagctgctcaagatg (Seq ID No: 1324)
- 30 Proteína S7 ribosómica de Homo sapiens (RPS7): gggctcttcttaagccggcgtcggcaagtctcccaggagaaagccatg (Seq ID No: 1325)
- Proteína S8 ribosómica de Homo sapiens (RPS8): gtttcttctccagccagcgcggagcagatg (Seq ID No: 1326)
- 35 Proteína S9 ribosómica de Homo sapiens (RPS9):  
ggcctcttctcagtgaccgggtggttcttaggcgcagacggggaagcggagccaacatg (Seq ID No: 1327)
- Proteína S10 ribosómica de Homo sapiens (RPS10): gctccttcttccagccccggtagccggaccctgcagccgagagatg (Seq ID No: 1328)
- 40 Proteína S11 ribosómica de Homo sapiens (RPS11): ctgcccccttcttcttccagcggcgggaagatg (Seq ID No: 1329)
- Proteína S12 ribosómica de Homo sapiens (RPS12):  
45 aggctcttccctgcccgcggagtcgctcggagcggagcgtgggtgcttaagatcaactcaccgtaaccacogccatg (Seq ID No: 1330)
- Proteína S13 ribosómica de Homo sapiens (RPS13): cgctctcttctgctgctgacccgcatatg (Seq ID No: 1331)
- Proteína S15 ribosómica de Homo sapiens (RPS15): cgatctcttgaggatccggcaagatg (Seq ID No: 1332)
- 50 Proteína S15a ribosómica de Homo sapiens (RPS15A):  
cgtccttctccgcatcttccgcgggtgagtagcactctctgagagctcaatttcatccgctgcatcggcgcctcctgcaatctaagccacaatg (Seq ID No: 1333)
- Proteína S16 ribosómica de Homo sapiens (RPS16): ctttcttctccggttgcggcgcggcggcggtaggtgtctagctccagctcggagccatg (Seq ID No: 1334)
- 55 Proteína S 19 ribosómica de Homo sapiens (RPS19): cgttcccttcccctggtggcagcgcggaggcogcagatg (Seq ID No: 1335)
- 60 Proteína S20 ribosómica de Homo sapiens (RPS20):  
ccacccttcttcttggaggaagacgcggtcgttaaggcgtgaggttttggctccgcacgctcctgactcaccgctgttgcctcgcgaggaacaagtcggctcaggaagcccgcgcgaacagccatg (Seq ID No: 1336)
- 65 Proteína S21 ribosómica de Homo sapiens (RPS21): gcttcttctctcgcgcgggtgtggtggcagcaggcgcagcccagcctcgaatg (Seq ID No: 1337)

## ES 2 654 205 T3

- Proteína S23 ribosómica de Homo sapiens (RPS23): gcttctctttcgtcaggcccggtggcgccgacaggatg (Seq ID No: 1338)
- 5 Proteína S25 ribosómica de Homo sapiens (RPS25):  
gcttccttttgcgacatcttgacgaggctgcggtgtctgtctcttccgagcttgcgaatg (Seq ID No: 1339)
- Proteína S26 ribosómica de Homo sapiens (RPS26): ccgtctctctctccggtccgtgcctccaagatg (Seq ID No: 1340)
- 10 Proteína S27 ribosómica de Homo sapiens (RPS27): cgctctttccggcggtgaogacctaagcacacgagaacatg (Seq ID No: 1341)
- Proteína S28 ribosómica de Homo sapiens (RPS28): actcctctccgacagccgcccggcccatcatg (Seq ID No: 1342)
- 15 Proteína S29 ribosómica de Homo sapiens (RPS29): gcttctcttttacctcgttgactgctgagagcaagatg (Seq ID No: 1343)
- Proteína L15 ribosómica de Homo sapiens (RPL15): agctctttcttccgctggtggcgagccatcaggaagccaagatg (Seq ID No: 1344)
- 20 Proteína S2 ribosómica de Homo sapiens (RPS2): cgcttctctttccgacaaaacaccaaagatg (Seq ID No: 1345)
- Proteína L14 ribosómica de Homo sapiens (RPL14): gggctctctctctcgcctaacgcccgaacatg (Seq ID No: 1346)
- Proteína S14 ribosómica de Homo sapiens (RPS14): ctctcttccggtgtggagctggagacgagcagaaatg (Seq ID No: 1347)
- 25 Proteína L10 ribosómica de Homo sapiens (RPL10): ggcctcttccctcgggtgacctgaagatcctggtgctgcatg (Seq ID No: 1348)
- Proteína L10a ribosómica de Homo sapiens (RPL10A): tagtcttcttccggttagcggcggtgagaagccatg (Seq ID No: 1349)
- 30 Proteína L35 ribosómica de Homo sapiens (RPL35): tcctcttccctcggagcggggcggtggggctgtgagcaatg (Seq ID No: 1350)
- Proteína L13a ribosómica de Homo sapiens (RPL13A): cctcctcttccaagcggctgccaagatg (Seq ID No: 1351)
- 35 Proteína L36 ribosómica de Homo sapiens (RPL36): cagccctccgacgcccgtctgagagcagcagccatg (Seq ID No: 1352)
- Proteína L36a ribosómica de Homo sapiens (RPL36A): gtttcttcttccgcccgatagcgtcacgcaagcatg (Seq ID No: 1353)
- 40 Proteína L41 ribosómica de Homo sapiens (RPL41): tcgcc ttctctcggccttagcgcatttttggaaacctctgcccattg (Seq ID No: 1354)
- Proteína S18 ribosómica de Homo sapiens (RPS18): cgctctcttccacaggaggcctacagccgctgtgctgagccatg (Seq ID No: 1355)
- 45 Proteína S24 ribosómica de Homo sapiens (RPS24): ggttctcttctccttggctgtgaagatagatcgcctcatg (Seq ID No: 1356)
- Proteína L8 ribosómica de Homo sapiens (RPL8): tttcctcttccgcccgtggtgaacaggtaggtcatccttggccttgcggcatg (Seq ID No: 1357)
- 50 Proteína L34 ribosómica de Homo sapiens (RPL34): ctctcttccgggagcgtgtctgaggtatg (Seq ID No: 1358)
- Proteína S17 ribosómica de Homo sapiens (RPS17): gtttctctttaccaaggaccgccaacatg (Seq ID No: 1359)
- 55 Proteína SA ribosómica de Homo sapiens (RPSA):  
ctgtcttccgctcactgcagaggggtccatacgggtgttctgattcccgtcgaactaaaggaaatttcacaatg (Seq ID No: 1360)
- Factor 3 de inicio de traducción eucariótica de Homo sapiens, subunidad C (EIF3C):  
60 ctctctctcggcggttccgctgacaggccctgctgactcgggctcagctggtccggcgtagcacctccgcccgtcgcctatg (Seq ID No: 1361)
- Proteína de ligación a poli(A) de Homo sapiens, citoplásmica 1 (PABPC1):  
cgctctctctctcactcagaaaggctcggcctgtggccctcgggagcggctgcccagatg (Seq ID No: 1362)
- 65 Tubulina de Homo sapiens, beta 1 clase VI (TUBB1):  
cactcccttcaaaaagcatgacaggcagaaagcagagaaggccaggactggtgagggcgggagctggcctctgggggtggacacaccttggcaccattg

gagggtagcttggtggccagctccaccactgcagtgaccacagttggtggctcacaccagtgaaocgaagctctggattctgagagctcaggattccgtaga  
atctcagactgggctcagagcaaggatg (Seq ID No: 1363)

PpLuc(GC)-ag-A64

5 GGGAGAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCCGGCGCCCTTCTA  
 CCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAA GCGGTACGCCCT  
 GGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGA  
 GTACTTCGAGA TGAGCGTGCGCCGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAA  
 CCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGA GAACAGCCTGCAGTTC TTCATGCCGGTGCTGGGCGC  
 10 CCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCGGGCAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCT  
 GAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTC GTGA GCAAGAAGGGCCTGCAGAA  
 GATCCTGAACGTGCAGAA GAAGTGCCTCATTCAGAAAGATCATCATGGACAGCAA  
 GACCGACTACCAGGGCTCCAGTCGATGTACACGTTCTGACCAGCCACCTCCCGCCGGG  
 CTTCAACGAGTACGACTTCGTCGCCGGA GCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGAT  
 15 CATGAACAGCAGCGGCAGCACC GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGC  
 CTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACAC  
 CGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTA  
 CCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGA TGTACCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTGCG  
 GAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCGTGTTACGCTTCT  
 20 CGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGG  
 GGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGG  
 CATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGG  
 GGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGCAAGGTGGTCCCGTTCGGA GGCCAAGGTGGTGA  
 CCTGGACACCGCAAGACCCTGGGGCTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGGCGGGGGCC  
 25 GATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGA  
 CGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGT  
 CGACCGGCTGAAGTCGCTGA TCAAGTACAAGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGA  
 GAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACCGCGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGA  
 CGACCGCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGA  
 30 GAAGGAGA TCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGG  
 CGTGGTGTTCGTTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAA GCTCGACGCCCGGAAGAT  
 CCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGA TCGCCGTGTAAGACTAGTTATA  
 AGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTA  
 ATAGATCTAAA  
 35 AAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID No: 1364)

RPL32-PpLuc(GC)-ag-A64-C30-histonaSL

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCCGGCGCCCTTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGGCACGATCGCCTTC  
 40 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCTGCAGTTCTTCATGCGGTGCTGGGCGCCCTTTCATCGGGCTGGCCGTC  
 GCCCGGGCAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGA GCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA TCCTGAACGTGCAGAA GAAG  
 45 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACGTTCTGACAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
 GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCACC CGGACCCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
 50 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 GTCTGATGTACCGGTTCTGA GGAGGAGCTGTTCTGCGGA GCCTGCAGGACTACAAGA TC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCGTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCGTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 55 ACCGAGACTCAGCGCGATCCTGATCACCCCGGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 GCGAAGGCTGCTCCGTTCTCGAGGGCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCTG  
 GCGTGAACAGCGGGGCGGAGCTGTGCGTGGGGGGCGA TGATCATGAGCGGCTACGTCG  
 AACAACCCGGAGGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGGCAG  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAA GTCGCTGA TC  
 60 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGA GAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGA GCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGAC GGAGAA GGAGA TCGTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCAAGAAGCTGCCGGGCGCGTGGTGGTTCGTTGGAGGCTC  
 CCGAAGGGCTGACCGGGAAGCTCGACCCCGGAA GATCCGCGAGATCCTGA TCAAGGCC  
 65 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC



TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAGATCTAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTCAGAGCCACCAGAATT(SEQ ID No: 1365)

5 Fragmento de la 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32  
 ACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATC (SEQ ID No: 1366)

Fragmento de la 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32  
 GGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCT (SEQ ID No: 1367)

10 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 32 que carece del tracto de oligopirimidina 5' terminal  
 GGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATC (SEQ ID No. 1368)

3'UTR de albúmina humana  
 15 CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC  
 ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT  
 TGCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA GAATCT (SEQ ID No: 1369)

3'UTR de hemoglobina de Homo sapiens, alfa 1 (HBA1)  
 20 gctggagcctcggtagccatgctcttggccctgggctccccagcccctcctccctcctgcacccgtacccccgtggtcttgaataaagtctgagtgggcggc  
 (SEQ ID No: 1370)

3'UTR de hemoglobina de Homo sapiens, alfa 2 (HBA2)  
 25 gctggagcctcggtagccgtctcctgcccgtgggctcccaaggccctcctccctcctgcaaccgcccctcctggtcttgaataaagtctgagtgggcag  
 (SEQ ID No: 1371)

3'UTR de hemoglobina de Homo sapiens, beta (HBB)  
 Gctcgtcttctgctgccaatttcattaaaggtccttgttcctaagccaactactaaactggggatattatgaaggcctgagcatctgattctgcctaataaaaa  
 acatttatttcattgc (SEQ ID No: 1372)

3'UTR de tirosina-hidroxilasa de Homo sapiens (TH)  
 30 gtgacgggctccctgagggccctcccaacctccctggtcctgactgtcccggagctcaggccctggtgaggggctgggtcccgggtgccccatgcccctcct  
 gctgccaggtcccactgcccctgcaactgtcttcagcgcacaacagctgtgtgcccgtgtgaggtgtgctgctggtgaggtcctgctgctgctcccagggtcct  
 gggggctgctgactgcccctccctcctgacactgtctgctgcccacatcacgtcaataaaagaaactgtggtctcta (SEQ ID No: 1373)

3'UTR de araquidonato 15-lipoxigenasa de Homo sapiens (ALOX15)  
 35 gctgcccacccttggttattcagccccatcacccaagccacaagctgaccccctggtggttagccctgcccctccaagtcccaacctctcccaatgcccacct  
 ccctagaggggaccccttctgctctgcaaccagtgaaacacatttactctagagcatcacctgggacctaactcctcttctccctccctccctctctctctct  
 ctctctctctctctctctcagatctatagcacaatagccacaattataaataatcattcaagactagaataggggataataacatattactccacaccccttatgaaac  
 40 aaatagatgtttttgtgtgtaagacagagctcactgacaccagctgagtgagtggtgcatcacacgctcactgagcctcagcgtcctggtcctcaaat  
 gatcctccacctcagcctcctgagtagctggactacaggtcactgccaatcagcccactaatttttttttttctggtgagaggggcccactactgctgctagggctg  
 gaaataggatgttgaacccaattgagtttaacaataaaaaagttgtttacgtaaatggaagaagaactaggactgaactatttaataaaatattggc (SEQ  
 ID No: 1374)

3'UTR de colágeno de Homo sapiens, tipo I, alfa 1 (COL1A1)  
 45 actccctccatcccaacctggtcccctccaccacaaccaacttcccccaaccggaaacagacaagcaacccaactgaaccccctcaaaagccaaaatg  
 ggagacaatttcaatggaacttggaaaaatatttttcttgatcattctcctcaaaactagttttatcttgaccaaccgaacatgaccaaaaacaaaagtgatcaca  
 ccttaccaaaaaaagaaataaataaacttttaaaaaaggaagctgtgccaactgtgagaagccatgcccgggtaagtcccttctgccc  
 50 gttggcttagaaacccaatgctgccccttctgctccttctccacaccccctggtggcctcccctcactcctcccaaatctgtctcccaagagacaaggaaac  
 aatgattgtctgcccagcaatcaaaggcaatgctcaaacacccaagtggtcccccaacctcagcccgtcctgcccgcagcaaccccagcctctggggact  
 ggggtctcagactgcaaagaagcctgccaactgctgctccatggtctctgcaacatcctccctctgttttgagggggtcatgcccggggagccaccagcccct  
 actgggtcggagagagctcaggaaggccacgacaagcagaaacacggaattggggaacgctgtcaatccctgtgcccagggctggcgggagagac  
 55 tgtctgttccctgtgtaactgtgtgctgaaagactacctcgtctgtgctgtagtgcacggggcaactgctggggcgggagtggggaggggtggaagcggctc  
 ccaatttataccaaagtgctacatctatgtatgggtggggtgggagggaaatcagtggtctatagaaatgagatgcccccaaggccagcaaatgttcttttgt  
 tcaaagtctattttatccctgataatttcttt  
 60 agccgctgctcacttccacctctccacctgctcctggtctcagcctcctgctcctcgaacctctcctctgaaacctcctccacagctgagccactcctccgg  
 ctccctctagctcctgctcctcgtctcctctgctcccggtttcagagacaacttcccaagcaaaagcagttttccccctaggggtgggaggaagcaaaagactctgta  
 cctattttgtatgtaataaattgagatgttttaattttttgattgctggaataaagactgtggaaatgacccaacataa (SEQ ID No: 1375)

Albúmina7 3'UTR  
 60 CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCT  
 TTTTCTTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCTCTTTTCTCT  
 GTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAGAACCT (SEQ ID No: 1376)

65 Secuencia albúmina 3'UTR + poli(A) humana

CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC  
 ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT  
 TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA GAATCTAGAT CTAAAAAATAA AAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA (SEQ ID No: 1377)

5 Fragmento 1 de albúmina 3'UTR humana  
 AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT  
 CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT  
 CTCTGTGCTT CAATT (SEQ ID No: 1378)

10 Fragmento 2 de albúmina 3'UTR humana  
 CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC  
 ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG (SEQ ID No: 1379)

15 Fragmento 3 de albúmina 3'UTR humana  
 AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT  
 CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC (SEQ ID No: 1380)

20 Fragmento 4 de albúmina 3'UTR humana  
 CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT  
 GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT (SEQ ID No: 1381)

25 Fragmento 5 de albúmina 3'UTR humana  
 TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC  
 CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT (SEQ ID No: 1382)

30 Fragmento 6 de albúmina 3'UTR humana  
 AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG  
 TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT (SEQ ID No: 1383)

Fragmento 7 de albúmina 3'UTR humana  
 TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC  
 ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT (SEQ ID No: 1384)

35 Fragmento 8 de albúmina 3'UTR humana  
 AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT  
 TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA (SEQ ID No: 1385)

40 Fragmento 9 de albúmina 3'UTR humana  
 ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT  
 TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA (SEQ ID No: 1386)

45 Fragmento 10 de albúmina 3'UTR humana  
 CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT  
 GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT  
 CAATTAATAA A (SEQ ID No: 1387)

Fragmento 11 de albúmina 3'UTR humana  
 TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC  
 ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA A (SEQ ID No: 1388)

55 Fragmento 12 de albúmina 3'UTR humana  
 CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT  
 CTCTGTGCTT CAATTAATAA A (SEQ ID No: 1389)

Fragmento 13 de albúmina 3'UTR humana  
 AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC (SEQ ID No: 1390)

60 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)  
 NGNNNNNNUNNNNNCN (SEQ ID NO: 1391)

Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc):  
 N\*N\*NNNNGNNNNNNUNNNNNNCNNNN\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1392)

65 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Id):

- NCNNNNNNUNNNNNGN (SEQ ID NO: 1393)  
 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IId)  
 N\*N\*NNNNCNNNNNUNNNNNGNNNN\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1394)
- 5 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)  
 DGNNNNNNUNNNNNCH (SEQ ID NO: 1395)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ile)  
 N\*N\*NNNDGNNNNNNUNNNNNCHNNN\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1396)
- 10 Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)  
 NGNBYYNNUNVNDNCN (SEQ ID NO: 1397)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)  
 15 N\*N\*NNNNGNBYNNUNVNDNCNNNN\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1398)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)  
 NGHYYDNUHABRDCN (SEQ ID NO: 1399)
- 20 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ilg)  
 N\*N\*HNNNGHYYDNUHABRDCNNNN\*N\*H\* (SEQ ID NO: 1400)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)  
 DGHYCUDYUHASRRCC (SEQ ID NO: 1401)
- 25 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ihh)  
 N\*H\*AAHDGHYCUDYUHASRRCCVHB\*N\*H\* (SEQ ID NO: 1402)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)  
 30 VGYYYYHHTHRVRRCB (SEQ ID NO: 1403)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)  
 SGYYTTTYTMARRRCS (SEQ ID NO: 1404)
- 35 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)  
 SGYYCTTTMAGRRCS (SEQ ID NO: 1405)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)  
 40 DGNNBNNTNVNNNCH (SEQ ID NO: 1406)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)  
 RGNNNYHBTHRDNNCY (SEQ ID NO: 1407)
- 45 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)  
 RGNDBYHYTHRDHNCY (SEQ ID NO: 1408)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)  
 VGYYTYHTHRVRRCB (SEQ ID NO: 1409)
- 50 Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)  
 SGYYCTTYTMAGRRCS (SEQ ID NO: 1410)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)  
 55 SGYYCTTTMAGRRCS (SEQ ID NO: 1411)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)  
 GGYCTTYTHAGRRCC (SEQ ID NO: 1412)
- 60 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)  
 GGCYCTTYTMAGRGCC (SEQ ID NO: 1413)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)  
 GGCTCTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 1414)
- 65 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)

- DGHYCTDYTHASRRCC (SEQ ID NO: 1415)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)  
GGCYCTTTTHAGRGCC (SEQ ID NO: 1416)
- 5 Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)  
GGCYCTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 1417)
- 10 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)  
H\*H\*HHWGYYYYHHTHRVRCBVHH\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1418)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)  
M\*H\*MHMSGYYTYTMARRRCSMCH\*H\*H\* (SEQ ID NO: 1419)
- 15 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)  
M\*M\*MMMSGYYCTTTMAGRRCSACH\*M\*H\* (SEQ ID NO: 1420)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)  
N\*N\*NNNDGNNNBNNTHVNNNCHNHN\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1421)
- 20 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)  
N\*N\*HHNRGNNNYHBTDRDNCYDHH\*N\*N\* (SEQ ID NO: 1422)
- 25 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)  
N\*H\*HHVRGNDBYHYTHRDHNCYRHH\*H\*H\* (SEQ ID NO: 1423)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)  
H\*H\*MHMVGYYTYHTRVRCBVMH\*H\*N\* (SEQ ID NO: 1424)
- 30 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)  
M\*M\*MMMSGYYCTTYTMAGRRCSMCH\*H\*H\* (SEQ ID NO: 1425)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)  
M\*M\*MMMSGYYCTTTMAGRRCSACH\*M\*H\* (SEQ ID NO: 1426)
- 35 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)  
H\*H\*MAMGGYCTTYTHAGRRCVHN\*N\*M\* (SEQ ID NO: 1427)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)  
H\*H\*AAMGGCYCTTYTMAGRGCCVCH\*H\*M\* (SEQ ID NO: 1428)
- 40 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)  
M\*M\*AAMGGCTCTTTMAGRGCCMCY\*M\*M\* (SEQ ID NO: 1429)
- 45 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)  
N\*H\*AAHDGHYCTDYTHASRRCCVHB\*N\*H\* (SEQ ID NO: 1430)
- Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)  
H\*H\*AAMGGCYCTTTTHAGRGCCVMY\*N\*M\* (SEQ ID NO: 1431)
- 50 Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)  
H\*M\*AAAGGCYCTTTMAGRGCCRMV\*H\*M\* (SEQ ID NO: 1432)
- 55 Secuencia de tallo-bucle de histona específica  
CAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1433)
- Porción de ligación a  $\alpha$ complejo-central de la 3'UTR e un gen de  $\alpha$ -globina  
GCCCGATGGGCCTCCAACGGGCCTCCTCCCTCCTTGACCG (SEQ ID NO: 1434)
- 60 Proteína de ligación a lípido de ATP sintasa, mitocondrial (atp5g2)  
tagttt ctctctcga acgccaggtg gagcaaccgg ccgataccg ccacagccct ggcaggcggc gctgtgatg (SEQ ID NO: 1435)
- RPL35 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
GGGGAGCGGGCGGCGCGTGGCGGCTTGTCAGCAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGCGGAGCA  
65 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC

CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 5 GAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGCCGACTACCAGGGCTTCCAGTTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGTCCCAGGAG  
 CTTCGACCCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
 10 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCCTGAT  
 GTACCGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCCGCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 15 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCAGGATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGT  
 GGTCCCCTTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGC AAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 20 CTGGGACGAGGACGACACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTGCAGTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 25 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA  
 GAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTCTTTTCTT  
 GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC  
 30 TGTGCTTCAATTATAAAAAATGGAAGAACCTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1436)

RPL21 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
 GGGGCGGAACCGCCATCTCCAGTAATTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 35 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGCGGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 40 GAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGCCGACTACCAGGGCTTCCAGTTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGTCCCAGGAG  
 CTTCGACCCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
 45 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCCTGAT  
 GTACCGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 50 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCAGGATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGT  
 GGTCCCCTTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGC AAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 55 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGACACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTGCAGTACGTGGCCAGCCA  
 60 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA  
 GAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTCTTTTCTT  
 65 GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC  
 TGTGCTTCAATTATAAAAAATGGAAGAACCTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

AAATGCATCCCCCCCCCCCC  
CCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1437)

ATP5A1 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL

5 GGGCGGCTCGGCCATTTTGTCCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCT  
 GCGGAGTAACTGCAAAGAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAGAAGAGGGCCCG  
 GCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAG  
 CGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTGCACATC  
 10 ACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCAGCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGC  
 CTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCG  
 GTGCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCGGCCAACGACATCTACAACGAG  
 CGGGAGCTGTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCTGAGCAAGAAG  
 GGCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGACTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATC  
 15 ATGGACAGCAAGACCGTACACAGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCTGAGCCAGCCAC  
 CTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCTGCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAGACC  
 ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCAGCCGTCGCCAAGGGGGTGGCCCTGCCG  
 CACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATC  
 ATCCCGGACACCGCCATCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACG  
 ACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTGAGGAGGAG  
 20 CTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATCCAGAGCGCCTGCTCGTGCCGACCCTG  
 TTCAGCTTCTCGCCAAGACACCTGATCGACAAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAG  
 ATCGCCAGCGGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCAAGCGGTTCC  
 CACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATC  
 ACCCCCGAGGGGGACGACAGCCGGGCGCCGTTGGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCC  
 25 AAGGTGGTGACCTGGACACCGGCAAGACCCGTCGGGCGTGAACAGCGGGGCGAGCTGTGC  
 GTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTC  
 ATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCACATCGCCTACTGGACGAGGACGAGCAC  
 TTCTTACCTGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAAGGCTACCAGGTGGCGCCG  
 GCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGG  
 30 CTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAG  
 ACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAG  
 CTGCGGGGGCGCGTGGTGGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGAC  
 GCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA  
 GACTAGTGATCACATTTAAAAGCATCTAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATG  
 35 AAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTCTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGT  
 TAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAA  
 AATGGAAAGAACCTAGATCTAAA  
 AA  
 40 AAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1438)

HSD17B4 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL

GGGTCCCGAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTT  
 ATTCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACC  
 45 CGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGG  
 TGCCGGGACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGT  
 ACTTCGAGATGAGCGTGCAGCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCACC  
 ACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCC  
 TTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGA  
 50 ACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA  
 TCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGAGACAGCAAGA  
 CCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACAGTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCT  
 TCAACGAGTACGACTTCTGCCGGAGAGCTTCGACCGGACAAGACCATCGCCCTGATCA  
 TGAACAGCAGCGGCAGCACCAGCCGTCGCCAAGGGGGTGGCCCTGCCGACCGGACCGCT  
 55 GCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCGGGACACCG  
 CCATCTGAGCGTGGTGGCCTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACC  
 TCATCTGCGGCTTCCGGGTGCTGATGTACCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTTCCGGA  
 GCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCTGTTTCTAGCTTCTCG  
 CCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGG  
 60 GCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCA  
 TCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAGAGCGCATCCTGATCACCCCGAGGGGG  
 ACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACC  
 TGGATATGAGCGACTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCACGCCCTCATCGACAAGGAC  
 65 GCTGGCTGCACAGCGGCACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCATTCTTCATCGCTG  
 ACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAAGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGA

GCATCCTGCTCC AGC ACCCCAAC ATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACG  
 ACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGA  
 AGGAGATCGTCTGACTACGTGCCAGCCAGGTGACCACCGCAAGAAGCTGCCGGGCGGGC  
 TGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCC  
 5 GCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGC AAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCA  
 CATTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCT  
 TATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCC AACACCCTGTCTAAAAAACATAAA  
 TTTCTTTAATCATTTTGCTCTTTTCTCTGTGCTTC AATTAATAAAAAATGGAAGAACC  
 TAGATCTAA  
 10 AAAAAAAAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTC  
 AGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1439)

AlG1 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
 GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGCGCAACAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 15 CATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTCCGGGCACGATCGCCTTACCAGCAGCCCA  
 CATCGAGTTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCTGAACACC AACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCGGGCGAA  
 20 CGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCAGCCGACCTGTG  
 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCTGCAGAAGATCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTGCATGTACAC  
 GTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGTCGCCGAGAGCTT  
 CGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAA  
 25 GGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTC GCACGCCCGGGACCCCAT  
 CTTCCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTCCCGTTCACCACGG  
 CTTCCGGCATGTTACGACCCTGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGTCCTGATGTA  
 CCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCCCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCAGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCT  
 30 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGC  
 CGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGAC AAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGTT  
 CCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGCGGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAAC AACCAGGA  
 35 GGCCACCAACGCCTCATCGACAAGGACCGTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCTACTG  
 GGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGC TCCAGCACCCCAACATCTTCA  
 CGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGT  
 40 GACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 GACCGGGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 CAAGATCGCGTGAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAA  
 TAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGA  
 45 AAGCCAACACCCTGTCTAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTGTGCTCTTTTCTCTGT  
 GCTTCAATTATAAAAAATGGAAGAACCCTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1440)

COX6C – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
 GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGAGGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACTACCAA  
 50 GCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGG  
 AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCCG  
 GCACGATCGCCTTACCAGCAGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCG  
 AGATGAGCGTGCAGCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
 TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTATGCCGGTGTGGGCGCCCTTCA  
 55 TCGGCGTGCCGTGCCCGCCCGGCGCAACGATCTAC AACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
 TGGGATAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGA  
 ACCTGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATATGGACAGCAAGACCGACT  
 ACCAGGGCTTCCAGTGCATGTACAGTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACG  
 AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
 60 GCAGCGCAGCACCGGCTGCCAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCTGCGTGC  
 GCTTCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
 TGAGCGTGGTGGCGTTCACACGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCT  
 CGCGCTCCGGGTGGTCCGTGATGTACCGTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGC  
 AGGACTACAAGATCCAGCAGCGCTGCTGCTGCCGACCCCTGTTACGCTTCTTCGCAAGA  
 65 GCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCC

CGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCC  
 AGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACA  
 AGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACA  
 5 CCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCA  
 TGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGC  
 TGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGC  
 TGAAGTCGCTGATCAAGTAC AAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
 TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCG  
 10 GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGA  
 TCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
 TCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGA  
 TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGC AAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTA  
 AAAGCATCTCAGCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCA  
 TCTCTTTTTCTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAAC ACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTT  
 15 TAATCATTTTGCCTCTTTTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAAGAACC TAGATC  
 TAAA  
 AAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCC  
 ACCAGAATT (SEQ ID NO: 1441)

20 ASAH1 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
 GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGACCGCC  
 GGCGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTTC  
 25 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAAC ACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGT GCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTCTGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATATGAGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 30 TCGATGTACACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCC  
 GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 35 GTCTGTATGTACCGTTCGAGGAGGAGGCTTCCGCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCGTATCGAC  
 AAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGT TCCACCTCCCGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 40 GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCTG  
 GCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTTG  
 AACAAACCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGAC AAGGACGGCTGCGTGCACAGCGCGAC  
 ATCGCCTACTGGACGAGGACGAGC ACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 45 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTGCATCATTTAAAAGCATCTCAGCC  
 50 TACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTATCTCTTTTTCTTTT  
 TCGTTGGTGTAAAGCCAAC ACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCT  
 CTTTTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAAGAACC TAGATCTAAAAAAAAAAAAA  
 AATGCATCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1442)

55 mRPL21 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
 GGGGCCGCGCAGCCATCTTCCAGTAAGTCCGCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 60 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGC  
 CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCGTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGCGGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCGCCGGC  
 GAACGACATCTAC AACGACGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 65 GGTGTTCTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATATGAGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCTGATGTA



CACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC GCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 5 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
 GTACCGGTTCCGAGGAGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGGCAGCCTGTTACGCTTCTTCCGCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 10 GGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGAC AAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGT  
 GGTCCCCTTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGC AAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGC GGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCAGCATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGACTTCTTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCTGCTGATCAAGTACAA  
 15 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCTGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTCTGTTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 20 CGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA  
 GAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTCGTTGGT  
 GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC  
 TGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAGAACCTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCC  
 25 CCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1443)

mRPL35A – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL

GGGCCATCTTGCGCCTGTGGAGGCCTGCTGGGAACAGGACTTCTAACAGCAAGTAAGCT  
 TGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGG  
 30 ACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGGCA  
 CGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGA  
 TGAGCGTGGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCTGAACACCAACCACCGGATCG  
 TGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTCTTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTCTATCG  
 GCGTGGCCGTCGCCCGGCGAAGCAGATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGATGG  
 35 GGATACGCCAGCGACCGTGGTGTTCGTGACGAGAAGGGCCCTGCAGAAGATCCTGAACG  
 TGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACC  
 AGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGT  
 ACGACTTCGTCGGGAGAGCTTCGACCGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCA  
 GCGGCAGCACCGGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGGCGT  
 40 TCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGA  
 GCGTGGTGGCCTTCCACCAGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGAGG  
 GCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTCCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGACG  
 ACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCA  
 45 CCCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGC  
 TGAGCAAGGAGGTGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGG  
 GCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGC  
 CGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCG  
 GCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCTGCGGGGGCCGATGATCATGA  
 50 GCGGCTACGTGAACAACCGGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGC  
 ACAGCGGCAGATCGCCTACTGGACGAGGACGAGC ACTTCTTCATCGTCGACCGGTGA  
 AGTCTGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGC  
 TCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCG  
 AGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCG  
 TCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCG  
 55 TGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTGACGCCCCGAAGATCCCGGAGATCC  
 TGATCAAGGCCAAGAAGGGCGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTGCATCACATTTAAAA  
 GCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCT  
 CTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAA  
 TCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAGAACCTAGATCTAA  
 60 AAA  
 AATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACC  
 AGAATT (SEQ ID NO: 1444)

RPL35 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL

GGGGAGCGGGCGGCGGCGTGGCGGCTTGTGCAGCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA

GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCGTGGCCGA  
 5 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGTTGGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGC  
 GAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTCTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATTGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 10 CACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTGACCCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
 15 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGT  
 GGTCCCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 20 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGAC AAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACA  
 AAGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 25 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCCACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCC  
 30 CCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1445)  
 RPL21 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL  
 GGGGCCGAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 35 CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCGTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGTTGGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGC  
 GAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTCTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCAT  
 40 CATCCAGAAGATCATCATCATTGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTGACCGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCCACCA  
 45 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 50 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGT  
 GGTCCCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACA  
 55 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACCTCGGCGTGGCCGGGCTGCCGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCCACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 60 CCTGACCGGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1446)  
 ATP5A1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL  
 65 GGGCGGCTCGGCCATTTGTCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAAGAATACCGCCT



AlG1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL

GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGCGCAACAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 CATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 5 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCTGGGCACGATCGCCTTACCGACGCCCA  
 CATCGAGTGCACATCACCACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCSCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCCTGAACACC AACCCGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCGGGCGAA  
 CGACATCTACAACGAGCGGGAGTGTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGT  
 10 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAAGAATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTGCATGTACAC  
 GTTCGTGACAGCCACCTCCC GCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCTGCCGGAGAGCTT  
 CGACCGGGACAAGACCATGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAA  
 GGGGTTGGCCCTGCCGACCGGCCCTGCGTGCCTTCTGCACGCCCGGGAGCCCAT  
 15 CTTCCGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCACCACGG  
 CTTCCGCGATGTTACAGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTA  
 CCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCAGCCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCT  
 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGC  
 20 CGTGCCCAAGCGGTTCCACTCCC GGCCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGAC AAGCCGGGCGCGGTGGGC AAGGTGGT  
 CCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGGCGAGCTGTGCGTGC GGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAAC AACCCGGA  
 GGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTG  
 25 GGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCAGCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTGA  
 CGCCGCGTGGCCGGCTGCCGGACGACGACGCGCGGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGAGAGAAGGAGATCGTGCAGTACGTGGCCAGCCAGGT  
 GACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 30 GACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGG  
 CAAGATCGCCGTGAAGACTAGTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1449)

COX6C – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL

GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGTTGAGGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACTACCAA  
 GCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGG  
 AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGG  
 GCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCG  
 40 AGATGAGCGTGGCGCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
 TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCACTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTCTTCA  
 TCGGCGTGGCCGTGCCCGGCAACGACATCTAC AACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
 TGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGA  
 ACGTGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATATGACAGCAAGACCGACT  
 45 ACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCTGACAGCCACCTCCC GCCGGGCTTCAACG  
 AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
 GCAGCGGACGACCGGCCTGCCAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC  
 GCTTCTCGACGCGCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
 TGAGCGTGGTGGCTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCT  
 50 GCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTCCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGC  
 AGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGA  
 GCACCCGTATCGACAAGTACGACCTGTCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCC  
 CGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCC  
 AGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACA  
 55 AGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCC GTTCTTCGAGGCAAGGTGGTGGACCTGGACA  
 CCGGCAAGACCCTGGGCAACAGCAGCGGGCGGAGCTGTGCGTGC GGGGGCCGATGATCA  
 TGAGCGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGAC AAGGACGCGTGC  
 TGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTGCACCGGC  
 TGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
 60 TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCG  
 GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGAGGACCGCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
 TCGTGCAGCAGGTCCCAGGCCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGGAAGATCCCGGAGA  
 TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTAGATCTAAAAAA  
 65 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATG

CATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAA  
TT (SEQ ID NO: 1450)

ASAH1 – PpLuc(GC) – A64 – C30 – histonaSL

5 GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
GGCGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTT  
ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAAC ACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
10 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGT GCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
CTGCCATCATCCAGAAGATCATCATATGACAGCAGACAGCCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACACGTTCGTGACCAGCCACTCCCGCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
15 CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC  
GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGTTCGCGACGCC  
CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCGGGGTG  
GTCCTGATGTACCGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTAC AAGATC  
20 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTCGCAAGAGCACCTGATCGAC  
AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
GTGGGCGAGGCCGTGGCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
ACCGAGACCACGAGCGCATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
25 GCGGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGC GGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
AACACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
ATCGCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTGCCTGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
30 GCGGTGGTGGTGTGAGCAGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTGGACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGGTTCGTGGACGAGGTC  
CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAATGCATCCCCCCCCCCC  
35 CCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1451)

5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 35 (RPL35) que carece del tractor de oligopirimidina 5'-terminal  
GGAGCGGGCGGCGGCGTTGGCGGCTTGTGCAGCA (SEQ ID NO: 1452)

40 5'UTR de la proteína ribosómica humana grande 21 (RPL21) que carece del tractor de oligopirimidina 5'-terminal  
GGCCGGAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAA (SEQ ID NO: 1453)

5'UTR de ATP sintasa humana, H+ transporte complejo F1 mitocondrial, subunidad 1 alfa, músculo cardíaco  
(ATP5A1) que carece del tractor de oligopirimidina 5'-terminal  
45 GCGGCTCGGCCATTTTGTCCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAAGTACCGCCTGCGGAGTAACTGCAA  
AG (SEQ ID NO: 1454)

5'UTR de la hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 4 humana (HSD17B4) que carece del tractor de oligopirimidina  
5'-terminal  
50 GTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTC (SEQ ID NO:  
1455)

5'UTR de 1 inducido con andrógeno humano (AIG1) que carece del tractor oligopirimidina 5'-terminal  
GCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGGCGAAC (SEQ ID NO: 1456)

55 5'UTR de la subunidad Vlc de citocromo c oxidasa humana (COX6C) que carece del tractor oligopirimidina 5'-  
terminal AGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGAGGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACTACC (SEQ ID NO: 1457)

60 5'UTR de la N-acilsfingosina amidohidrolasa 1 humana (ácido ceramidas) (ASAH1) que carece del tractor  
oligopirimidina 5'-terminal  
GCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCG (SEQ ID NO: 1458)

5'UTR de la proteína ribosómica de ratón Grande 21 (mRPL21) que carece del tractor oligopirimidina 5'-terminal  
GGCCGCCGACCCATCTTCCAGTAACTCGCCAAA (SEQ ID NO: 1459)

65

ES 2 654 205 T3

5'UTR de la proteína ribosómica de ratón grande 35A (mRPL35A) que carece del tractor oligopirimidina 5'-terminal  
GCCATCTTGGCGCCTGTGGAGGCCTGCTGGGAACAGGACTTCTAACAGCAAGT (SEQ ID NO: 1460)

Proteína ribosómica de ratón Grande 21 (mRPL21)

5 TCCTCCTTTTGGCCGCGCAGCCATCTTCCAGTAACTCGCCAAAATGCCATCTTCCAGTAACTCGCCAAAATG  
(SEQ ID NO: 1461)

Proteína ribosómica de ratón 35A (mRPL35A)

10 CTTCTCCTTTTCCGCCATCTTGGCGCCTGTGGAGGCCTGCTGGGAACAGGACTTCTAACAGCAAGTATG (SEQ ID  
NO: 1462)

RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
15 GGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGGCACGATCGCCTTC  
ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
20 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACAGTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC  
GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCC  
25 CGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
GTCCTGATGTACCGTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTAC AAGATC  
CAGAGCGCGTGTCTGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCGTATCGAC  
AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
30 GTGGGCGAGGCGGTGGCCAAGCGGTTCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
GGCGTGAACAGCGGGGGCAGCTGTGCGTGGCGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
AACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGAC AAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAG  
35 ATCCGCTACTGGACGAGGACGAGC ACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTTCGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
GCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCCGACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
40 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
AAGAAGGGCGCAAGATGCCCGTGAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTTGCACCGAGATTAATAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
(SEQ ID NO: 1463)

PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
GGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGGCACGATCGCCTTC  
50 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
55 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACAGTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC  
GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCC  
CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
60 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
GTCCTGATGTACCGTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
CAGAGCGCGCTGTCTGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCGTATCGAC  
AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
GTGGGCGAGGCGGTGGCCAAGCGGTTCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCGTG  
65 ACCGAGACCACGAGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCGCTG  
GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG

GGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
AAC AACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
ATCGCCTACTGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
5 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
GCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGC AAGACC ATGAC GGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGGTTCGTGGACGAGGTC  
CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
10 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AATGCATCAAAGGCTCTT  
TTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1464)

PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
15 GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
GGCGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTTC  
ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAAC ACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
20 GAGAACAGCTGCAGTTCTTCATGCCGGT GCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
GCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
CCGACCGTGGTGGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAAGAAG  
CTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGAGACAGC AAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACAGTTCGTGACAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
25 CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACC ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC  
GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGGCTTCTCGCACGCC  
CGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCC  
TCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
30 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
AAGTACGACCTGTCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
GGCAAGGTGGTCCGTTCTTCGAGGCGAAGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
35 GCGTGAACAGCGGCGGAGCTGTGCTGCGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTCG  
AAC AACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
40 GCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACC ATGAC GGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGGTTCGTGGACGAGGTC  
CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCATTTAAAAGCATCTAGCC  
TACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTT  
45 TCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCT  
CTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAGAACCTAGATCTAAAAAAAAAAAAA  
AATGCATCCCC  
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1465)

RPL35 – PpLuc(GC) – ag – A64  
50 GGGGAGCGGGCGGCGGCGTGGCGGCTTGTGACGAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCCTGGCCGA  
55 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGGTTCGAGAGACAG  
CCTGCAGTCTTTCATCCGGTGTGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCGCCCGGCGC  
GAACGACATCTACACCGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
GGTGGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
CATCCAGAAGATCATCATGAGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
60 CACGTTCTGACAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
CTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
CATCTTCGGCAACCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCACCA  
CGCTTCGCGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
65 GTACCGTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC

GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 5 GGTCCCCTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCAGGAGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCAGCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 10 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCCGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCTCCCAACG  
 15 GGCCCTCCTCCCTCCTTGACCCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA (SEQ ID NO: 1466)

RPL21 – PpLuc(GC) – ag – A64  
 GGGGCCGGAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 20 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGACGATCGCCCTTCCACGACGC  
 CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCAGCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGC  
 25 GAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTCTGTGAGCAAGAAGGGCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTCGACCGGGAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
 30 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCGTGAT  
 GTACCGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 35 CTTGTGCAACTGACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCCCTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCAGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 40 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCAGCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 45 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCCGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCTCCCAACG  
 50 GGCCCTCCTCCCTCCTTGACCCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA (SEQ ID NO: 1467)

atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64  
 GGGCGGCTCGGCCATTTGTCCAGTCAAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAAGAATACCGCCT  
 GCGGAGTAACTGCAAGAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCG  
 55 GCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAG  
 CGGTACGCCCTGGTGCAGGACGATCGCCTTACCAGACGCCACATCGAGGTGACATC  
 ACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCTGCGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGC  
 CTGAACACCAACCACCGATCGTGGTGTGCTCGGAGAAGAGCCTGCAGTTCTTTCATGCCG  
 GTGCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCGGCGAACGACATCTACAACGAG  
 CGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAG  
 60 GGCTGCAAGAAGATCTGAACGTGCAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATC  
 ATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTGCATGTACAGTTCGTGACCAGCCAC  
 CTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACC  
 ATCCCGCTGATCATGAACAGCAGCGGACAGCCGGCTGCCGAAGGGGTGGCCCTGCCG  
 CACCGACCGCTGCTGCGCTTCTCGCACGCGCGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATC  
 65 ATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACG



ACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCTGATGTACCGTTTCGAGGAGGAG  
 CTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTG  
 TTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGAC AAGTAC GACCTGTGCAACCTGCACGAG  
 5 ATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTT  
 CACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATC  
 ACCCCGAGGGGACGAC AAGCCGGCGCCGTGGCAAGGTGGTCCCCTTTCGAGGCC  
 AAGGTGGTGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGC  
 GTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTC  
 10 ATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGACGAGGACGAGCAC  
 TTCTTATCGTGCACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCG  
 GCCGAGCTGGAGAGCATCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGG  
 CTGCCGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAG  
 ACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCACTACGTGCCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAG  
 CTGCGGGGCGACCTGGTTCGTGGACGAGGTCCGGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTGCAC  
 15 GCCCGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA  
 GACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTG  
 CACCGAGATTAATAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 1468)  
 HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64  
 20 GGGTCCCGCAGTCGGCTCCAGCGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCCTT  
 ATCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACAATCAAGAAGGGGCCGGCGCCCTTACC  
 CGCTGGAGGACGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGG  
 TGCCGGCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTGACATCACCTACGCCGAGT  
 ACTTCGAGATGAGCGTGCCTGCGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACC AACC  
 25 ACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAAGAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGCGCC  
 TCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGA  
 ACAGCATGGGATCAGCCAGCCAGCCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA  
 TCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATATGGACAGCAAGA  
 CCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCT  
 30 TCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGACAAGACCATCGCCCTGATCA  
 TGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCT  
 GCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCGGACACCG  
 CCATCCTGAGCGTGGTCCCTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACC  
 TCATCTGCGGCTTCCGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCCTGCGGA  
 35 GCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGTCTGCTGCGGACCCCTGTTACGCTTCTTCG  
 CCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGG  
 GCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCA  
 TCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCATCCTGATCACCCCGAGGGGG  
 ACGAC AAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGTGGTCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACC  
 40 TGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGGGGGGCCGA  
 TGATCATGAGCGCTACGTGAACAACCCGAGGCCACC AACGCCCTCATCGACAAGGAGC  
 GCTGGCTGACAGCGGACATCGCCTACTGGACGAGGACGAGC ACTTCTTCATCGTCG  
 ACCGGCTGAAGTTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGA  
 GCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACG  
 45 ACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGA  
 AGGAGATCGTCACTACGTGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGGCG  
 TGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCC  
 GCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGC AAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAG  
 50 ACTGACTAGCCCGATGGCCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAAT  
 AA  
 AAAA (SEQ ID NO: 1469)

AI1 – PpLuc(GC) – ag – A64  
 55 GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTTGCGCAACAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 CATCAAGAAGGGCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTCCCGGGCACGATCGCCTTCCACGACGCCA  
 CATCGAGTTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCCTGAACACC AACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCGGGCGAA  
 60 CGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGT  
 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATATGGACAGCAAGCCGACTACCAGGGCTTCCAGTTCGATGTACAC  
 GTTCGTGACCACTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGTCGGAGAGCTT  
 CGACCGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGCCCTGCGCAA  
 65 GGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTGCACGCCCGGGACCCCAT

CTTCGGCAACCAGATCATCCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGG  
 CTTCGGCATGTTACAGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTA  
 CCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCT  
 5 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGC  
 CGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCGAGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGAC AAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGT  
 CCGTTCCTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGA  
 10 GGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTG  
 GGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCA  
 CGCCGGCGTGGCCGGCTGCCGACGACGACGCGCGGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGCTATGACGCGAGAAGGAGATCGTACTACGTGGCCAGCGAGGT  
 15 GACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 GACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGG  
 CAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGC  
 CCTCCTCCCCTCTTGCACCGAGATTATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 1470)

COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64  
 GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGAGGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACTACCAA  
 GCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGG  
 25 AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGG  
 GCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCG  
 AGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
 TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGGTGGCGCCCTTCA  
 TCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGCAACGACATCTACACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
 TGGGGATCAGCCAGCCGACCCTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGA  
 30 ACGTGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGAGCAGCAAGACCGACT  
 ACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCTGACCGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACG  
 AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
 GCACGGCAGCACCCGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCCTGCGTGC  
 GCTTCTCGCACCGCCGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
 35 TGAGCTGGTGGCGTCCACACCGGCTTCGCGCATGTTACAGACCCTGGGCTACCTCATCT  
 GCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGC  
 AGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGA  
 GCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCC  
 CGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGCATCCGCC  
 40 AGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACA  
 AGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGTGGACCTGGACA  
 CCGGCAAGACCCTGGGCAAGGACCGGCGGAGCTGTGCGTGGCGGGGCGGATGATCA  
 TGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACC AAGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGCG  
 TGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCCAGCGGC  
 45 TGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
 TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCG  
 GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGA  
 TCGTGGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
 50 TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGC AAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGAC  
 TAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 1471)

ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64  
 GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGGAGCAGTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGGCACGATCGCCTTC  
 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAAC ACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 60 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAAGAAG  
 CTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGACAGCAAGACCAGTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACAGTTCGTGACCAGCCACTCCCGCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 65 CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC

GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAAGATCATCCCCGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 5 GTCCTGATGTACCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTAC AAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGCGGAGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 10 GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
 GCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
 AACACCCCGAGGGCCACC AACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGTGATC  
 AAGTACAAGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCC  
 AACATCTTCGACCGCGGTGGCCGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGCC  
 15 GCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
 20 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA (SEQ ID NO: 1472)

RPL35 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGGGAGCGGGCGGCGGCGTGGCGGCTTGTGCAGCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 25 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCGTGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACA  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 30 GAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTCTGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCTGCCGGAGAG  
 CTTGACCCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 35 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATATCCCGGACACCGCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCGCGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
 GTACCGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 40 CCTGTGCAACTGACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCAGAC  
 CACGAGCTCCTGATCACCCCGAGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGCGAAGGT  
 GGTCCGTTCTTCGAGGCAAGGTGGTGGACACCGGC AAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 45 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 50 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACC GGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACG  
 GGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA  
 55 CACCA (SEQ ID NO: 1473)

RPL21 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGGGCCGGAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 60 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 CCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCGTGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACA  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 65 GAACGACATCTAACGACCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTCTGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA

CACGTTCTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC GCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCA  
 5 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCTGAT  
 GTACCGGTTGAGGAGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGGCAGCCCTGTTTACGTTCTTCCGCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCC AAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 10 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGACGAC AAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGT  
 GGTCCCCTTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGC AAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGC GGGGCGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGC ACTTCTTTCATCGTCCGACCGGCTGAAGTCTGCTGATCAAGTAA  
 15 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCTGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTCTGTTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 20 CGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGCCCTCCCAAG  
 GGCCCTCCTCCCTCCTTGACCCGAGATTAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCAAGGCTCTTTCAGAGC  
 CACCA (SEQ ID NO: 1474)

atp5a1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGGCGGCTCGGCCATTTTGTCCAGTCCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCT  
 GCGGAGTAACTGCAAAGAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCG  
 GCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAG  
 CGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTGACATC  
 30 ACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGC GCGCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGC  
 CTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCG  
 GTGCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCGGCGAACGACATCTACAACGAG  
 CGGGAGCTGTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAG  
 GGCTGCAGAACTCTGAACGTGCAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATC  
 35 ATGGACAGCAAGACCTACTACAGGCTTCCAGTGCATGATGACACGTTTCGTGACCGCCAC  
 CTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGTCGCCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACC  
 ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCG  
 CACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATC  
 ATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACG  
 40 ACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTGAGGAGGAG  
 CTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTG  
 TTCAGTCTTCTCGCC AAGAGCACCTGATCGAC AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAG  
 ATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTT  
 CACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATC  
 45 ACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCC  
 AAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGC  
 GTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTC  
 ATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCAGCATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCAC  
 TTCTTCTGCTGACCGGCTGAAGTCTGATCAAGTAC AAGGGCTACCAGGTGGCGCCG  
 50 GCCGAGCTGGAGAGCATCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCGCGGCGTGGCCGGG  
 CTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAG  
 ACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCTGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAG  
 CTGCGGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGAC  
 GCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGC AAGATCGCCGTGTA  
 55 GACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTG  
 CACCGAGATTAATAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATGCATCAAAGGCTCTTTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1475)

HSD17B4 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGGTCCCGCAGTCCGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGTGTGTGTC GTTGACGGCCTT  
 60 ATTCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACC  
 CGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGG  
 TGCCCGGACGATCGCCTTCCACCGCCACATCGAGGTGACATCACCTACCGGAGT  
 ACTTCGAGATGAGCGTGCCTGCGCCGAGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACC AACCC  
 65 ACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCCTTATGCCGGTGTGGGCGCCC

TCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAACGAC ATCTAC AACGAGCGGGAGCTGCTGA  
 ACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTG TTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA  
 TCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCATC ATCCAGAAGATC ATC ATC ATGGACAGCAAGA  
 CCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCTGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCT  
 5 TCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCA  
 TGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCGCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCT  
 GCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCGGGACACCG  
 CCATCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCAGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACC  
 TCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTCTGCGGA  
 10 GCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTCG  
 CCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGG  
 GCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCGCTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCA  
 TCCGCCAGGGTACGCGCTGACCGAGACCAGCAGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGG  
 ACGAC AAGCCGGGCGCCGTGGGC AAGGTGGTCCGTTCTTCGAGGCC AAGGTGGTGGACC  
 15 TGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGA  
 TGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACC AACGCCCTCATCGACAAGGACG  
 GCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCG  
 ACCGGCTGAAGTGCCTGATCAAGTAC AAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGA  
 GCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACG  
 20 ACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGCGCAAGACCATGACGGAGA  
 AGGAGATCGTGCAGTACGTGGCCAGCCAGGTGACC ACCGCCAAGAAGCTGCGGGCGGGCG  
 TGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCC  
 GCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGC AAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAG  
 ACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAAT  
 25 AA  
 AAAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1476)

AlG1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGCGCAACAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 30 CATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGGCACGATCGCCTTCCACCGACGCCCA  
 CATCGAGTCCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCCTGAACACC AACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCGGGCGAA  
 35 CGACATCTAC AACGAGCGGAGCTGCTGAACAGCATGAGGATCAGCCAGCCGACCGTGT  
 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCCGATGTACAC  
 GTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCTGTCGGAGAGCTT  
 CGACCGGGAC AAGACC ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAA  
 40 GGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGGCTTCTC GCACGCCCGGGACCCCAT  
 CTTCCGGCAACAGATCATCCCGGACACCGCATCCTGAGCGTGGTGGCGTCCACCACGG  
 CTTCCGATGTTACAGCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTA  
 CCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCCGACCCTGTTACGTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCT  
 45 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGC  
 CGTGCCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGT  
 CCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGC AAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGGCGAGCTGTGCTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAAC AACCCGGA  
 50 GGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACCGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTG  
 GGACGAGGACGAGCACTTCTTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGC TCCAGCACCCCAACATCTTCGA  
 CGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGT  
 55 GACCACCGCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 GACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCGCGGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGG  
 CAAGATCGCGTGAAGACTAGTTATAAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGCC  
 CCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCAC  
 60 CA (SEQ ID NO: 1477)

COX6C – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTAGAGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACCTACCAA  
 GCTTGAGATGGAGGACGCCAAGAATCATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGG  
 65 AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGG

GCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCG  
 AGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
 TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGGCGCCCTTCA  
 5 TCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGCGAACGACATCTAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
 TGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGA  
 ACGTGCAGAAGAAGCTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGGACAGCAAGACCGACT  
 ACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACG  
 AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
 10 GCAGCGGCAGCACCAGCCGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC  
 GCTTCTCGCACGCCCGGGACCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
 TGAGCGTGGTGGCGTTCACACGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCT  
 GCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGC  
 AGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGA  
 AGCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCCCC  
 15 CGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCC  
 AGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACA  
 AGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACA  
 CCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCA  
 TGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGC  
 20 TGCACAGCGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGC  
 TGAAGTCGCTGATCAAGTAC AAGGGCTACAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
 TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCG  
 GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGA  
 TCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
 25 TCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGAAGATCCGCGAGA  
 TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGAC  
 TAGCCCGATGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAA  
 AA  
 TGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1478)

30  
 ASAH1 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL  
 GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCG AAGAACATCAAGAAGGGCCCGGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GGCAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGGCGGCACGATCGCCTTC  
 35 ACCGAGCCACACAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCGGGCAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 40 CTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGAGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACTGTCGTGACCAGCCACCTCCCGGGGCTTCAACGAGTACGACTTCTGTC  
 CCGGAGACTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
 GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
 45 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 GTCCTGATGTACCGTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTAC AAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 50 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 GGCAAGGTGGTCCCGTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
 GCGTGAACAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
 AACACCCCGAGGGCCACCACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTGCACCGGCTGAAGTGCCTGATC  
 55 AAGTACAAGGGCTACAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCC  
 AACATCTTCGACCGCCGGTGGCCGGCTGCCGGACGACGCGCGGAGCTGCCGGCC  
 GACTGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 60 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AATGCATCAAAGGCTCTT  
 TTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1479)

65 RPL32 – PpLuc(GC) – ag – A64 – histonaSL

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTTC  
 5 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAAC ACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGGCCCTTTCATCGGGCTGGCCGTC  
 GCCCGGC GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 10 CTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGACAGC AAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC  
 GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 15 GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 20 GGCAAGGTGGTCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
 GCGGTGAACCAGCGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
 AACAACCCGAGGGCCACC AACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTTCGTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 25 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
 30 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATT AATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCAAAGGCTCTT  
 TTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 1480)

RPL32 – PpLuc(GC) – albúmina7 – A64 – C30 – histonaSL  
 35 GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGGAGCAGCTCCAC AAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGT GCCGGGCACGATCGCCTTC  
 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 40 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAAC ACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGGCCCTTTCATCGGGCTGGCCGTC  
 GCCCGGC GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 CTGCCATCATCCAGAAGATCATCATGACAGC AAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 45 TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGAC AAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCAC  
 GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 50 GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 55 GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
 GCGGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
 AAC AACCCGAGGCCACC AACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTTCGTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
 60 GCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCATTAATAAAGCATCTCACGCC  
 TACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTT  
 65 TCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTAAATCTTTTGCCT

ES 2 654 205 T3

CTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTAGATCTAAAAAAAAAAAAA  
AAATGCATCCC  
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT (SEQ ID NO: 1481)

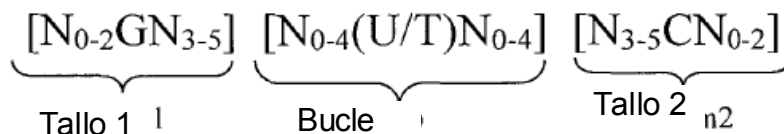
5



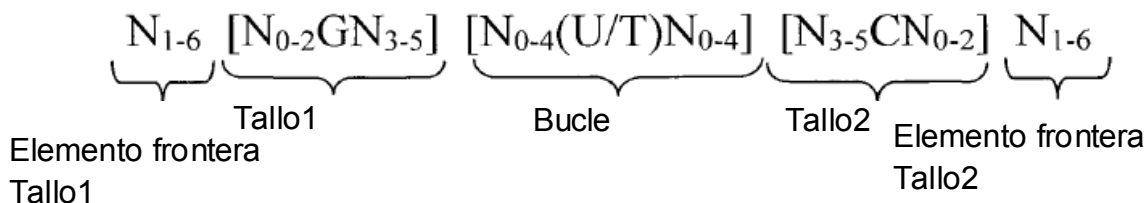
**Reivindicaciones**

1. Molécula de ácido nucleico artificial que comprende:
  - a. al menos un elemento de la región no traducida 5' (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que comprende
    - la 5'UTR de un gen TOP
    - un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP, donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponden con al menos el 20% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP; o
    - una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con la de la 5'UTR natural,
  - b. al menos un marco de lectura abierto (ORF) y
  - c. al menos un tallo-bucle de histona, donde el al menos un elemento de 5'UTR no comprende un motivo 5'TOP y donde el al menos un elemento de 5'UTR aumenta o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto a partir de la molécula de ácido nucleico artificial.
2. Molécula de ácido nucleico artificial según la reivindicación 1, caracterizada además porque el elemento 5'UTR y el marco de lectura abierto son heterólogos.
3. Molécula de ácido nucleico artificial según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la secuencia de ácido nucleico, que comprende la 5'UTR de un gen TOP o el fragmento o la variante de la misma, preferentemente el elemento 5'UTR, termina en su extremo 3' con un nucleótido situado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas abajo del codón de inicio del gen del que se deriva.
4. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el elemento 5'UTR no comprende un codón de inicio o un marco de lectura abierto.
5. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque la secuencia de ácido nucleico que comprende la 5'UTR de un gen TOP o el fragmento o la variante de la misma, se deriva de la 5'UTR de un gen TOP eucariótico, preferentemente de la 5'UTR de un gen TOP vegetal o animal, más preferentemente de la 5'UTR de un gen TOP de cordado, de manera aún más preferente de la 5'UTR de un gen TOP de un vertebrado, de manera mucho más preferente de la 5'UTR de un gen TOP de mamífero, tal como un gen TOP humano.
6. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque el al menos un tallo-bucle de histona se seleccionada de las siguientes fórmulas (I) o (II):

**fórmula (I)** (secuencia de tallo-bucle sin elementos frontera de tallo):



**fórmula (II)** (secuencia tallo-bucle con elementos frontera del tallo):



elementos frontera del tallo1 o tallo2  $N_{1-6}$  es una secuencia consecutiva de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 6, más preferiblemente de 2 a 5, aún más preferiblemente de 3 a 5, más preferiblemente de 4 a 5 o de 5 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de entre A, U, T, G y C, o un análogo de nucleótido del mismo;  
 tallo1  $[N_{0-2}GN_{3-5}]$  es complementaria inversa o complementaria parcialmente inversa con el elemento tallo2 y es una secuencia consecutiva de entre 5 a 7 nucleótidos; donde  $N_{0-2}$  es una secuencia consecutiva de 0 a

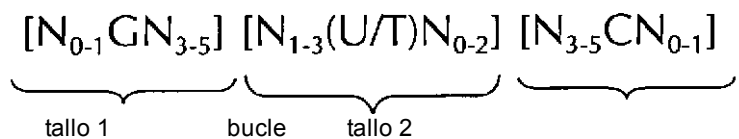
2, preferiblemente de 0 a 1, más preferiblemente de 1 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; donde N<sub>3-5</sub> es una secuencia consecutiva de 3 a 5, preferiblemente de 4 a 5, más preferiblemente de 4 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo, y donde G es guanosina o un análogo de la misma, y se puede reemplazar opcionalmente por una citidina o un análogo de la misma, siempre que su citidina de nucleótido complementario en tallo2 se reemplace por guanosina;

secuencia bucle [N<sub>0-4</sub>(U/T)N<sub>0-4</sub>] se ubica entre los elementos tallo1 y tallo2 y es una secuencia consecutiva de 3 a 5 nucleótidos, más preferiblemente de 4 nucleótidos; donde cada N<sub>0-4</sub> es independiente de otra secuencia consecutiva de 0 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente de 1 a 2 N, donde cada N se selecciona de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; donde U/T representa uridina, u opcionalmente timidina;

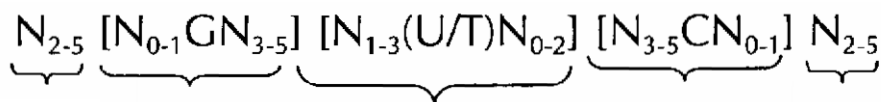
tallo2 [N<sub>3-5</sub>CN<sub>0-2</sub>] es complementaria inversa o complementaria parcialmente inversa al elemento tallo1 y es una secuencia consecutiva de 5 a 7 nucleótidos; donde N<sub>3-5</sub> es una secuencia consecutiva de 3 a 5, preferiblemente de 4 a 5, más preferiblemente de 4 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; siendo N<sub>0-2</sub> una secuencia consecutiva de 0 a 2, preferiblemente de 0 a 1, más preferiblemente de 1 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G o C o un análogo de nucleótido del mismo; y donde C es citidina o un análogo de la misma, y se puede reemplazar opcionalmente por una guanosina o un análogo de la misma siempre que su guanosina de nucleósido complementario en tallo1 se reemplace por citidina;

donde tallo1 y tallo2 son capaces de apareamiento de bases entre sí formando una secuencia inversa complementaria, donde el apareamiento de bases puede ocurrir entre tallo1 y tallo2 o forman una secuencia complementaria parcialmente inversa, donde un apareamiento de bases incompleto puede ocurrir entre tallo1 y tallo2.

7. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque el al menos un tallo-bucle de histona se selecciona de al menos una de las siguientes fórmulas (Ia) o (IIa):



fórmula (Ia) (secuencia de tallo-bucle sin elementos frontera de tallo)



Elemento frontera de tallo 1

Tallo 1

bucle

Tallo 2

Elemento

fórmula (IIa) (secuencia de tallo-bucle con elementos frontera de tallo)

8. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada además porque comprende d. una secuencia poli(A) y/o una señal de poliadenilación.

9. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada además porque comprende: e. una secuencia poli(C).

10. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizada además porque comprende: f. al menos un elemento 3'UTR.

11. Molécula de ácido nucleico artificial según la reivindicación 10, caracterizada porque el al menos un elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos el 80% con la 3'UTR de un gen que proporciona un ARNm estable.

12. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada porque el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 80%, preferente de al menos aproximadamente un 90%, con mayor preferencia de al menos aproximadamente un 95%, incluso con mayor preferencia de al menos aproximadamente un 99% con una secuencia de un ácido nucleico seleccionada del grupo SEQ ID NOs. 1-

- 1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, de los homólogos de cualquiera de SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o con una secuencia de ARN correspondiente, o donde el al menos un elemento 5'UTR comprende o consiste en un fragmento de una secuencia de ácido nucleico que es un 100% idéntico en relación al menos al 20% de la longitud total del elemento 5'UTR y que tiene una identidad al menos de aproximadamente un 40%, de manera preferente al menos aproximadamente un 50%, de manera preferente al menos aproximadamente un 60%, de manera preferente al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de las SEQ ID NOs. 1-1363, SEQ ID NO. 1435, SEQ ID NO. 1461 o SEQ ID NO. 1462, o a una secuencia de ARN correspondiente, donde el fragmento del al menos un elemento 5'UTR de un gen TOP aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.
- 5
- 10
13. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizada porque el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente el 80%, preferentemente de al menos aproximadamente el 90%, incluso de forma más preferente de al menos aproximadamente el 95%, incluso con mayor preferencia de al menos aproximadamente el 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 170, 232, 244, 259, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, o 1360; una secuencia de ARN correspondiente, o
- 15
- 20
- donde el al menos un elemento 5'UTR comprende o consiste en un fragmento de que es 100% idéntica a al menos el 20% de la longitud total del elemento 5'UTR y que tiene una identidad de al menos aproximadamente el 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente el 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente el 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente el 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente el 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente el 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente el 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente el 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 170, 232, 244, 259, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, o 1360; o una secuencia de ARN correspondiente,
- 25
- 30
- 35
- donde el fragmento del al menos un elemento 5'UTR de un gen TOP aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.
- 40
14. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizada porque el elemento 5'UTR es al menos un 80% idéntico a una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosómica grande (RPL), de manera preferente de una 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1461 y 1462, una secuencia de ARN correspondiente o un homólogo de la misma.
- 45
15. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente el 80%, preferentemente de al menos aproximadamente el 90%, incluso de forma más preferente de al menos aproximadamente el 95%, incluso con mayor preferencia de al menos aproximadamente el 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1461 y 1462, o a una secuencia de ARN correspondiente o
- 50
- donde el al menos un elemento 5'UTR comprende o consiste en un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que es idéntica en un 100% con al menos el 20% de la longitud total del elemento 5'UTR y que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos
- 55

aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con la 5'UTR de una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1461 y 1462, o a una secuencia de ARN correspondiente,

5 donde el fragmento del al menos un elemento 5'UTR de un gen TOP aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.

16. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica grande 32, de manera preferente con la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica de vertebrado Grande 32 (L32), de manera más preferente con la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica de mamífero Grande 32 (L32), de manera mucho más preferente con la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica humana grande 32 (L32)

10

17. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizada porque el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que es idéntica en un 100% con al menos el 20% de la longitud total del elemento 5'UTR y que tiene una identidad de al menos aproximadamente el 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente el 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente el 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente el 99% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID NOs. 1368 o 1452-1460, o una secuencia de ARN correspondiente, o

15

20 donde el al menos un elemento 5'UTR comprende o consiste en un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente el 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con la secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con las SEQ ID NOs. 1368 o 1452-1460, o a una secuencia de ARN correspondiente,

25

30 donde el fragmento del al menos un elemento 5'UTR de un gen TOP aumenta y/o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.

18. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizada porque el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con la 5'UTR de un gen TOP seleccionado de RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, UBA52.

35

40

19. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizada porque el al menos un tallo-bucle de histona comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID NOs. 1391-1433, de manera preferente del grupo consistente en las SEQ ID NOs. 1403-1433.

45 20. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizada porque el tallo-bucle de histona comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una de identidad de secuencia de al menos aproximadamente un 80%, de manera preferente de al menos aproximadamente un 85%, de manera más preferente de al menos aproximadamente un 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente un 95% con la secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO. 1433 o con la secuencia de ARN correspondiente, donde el tallo-bucle de histona aumenta la producción de proteína a partir de la molécula de ácido nucleico artificial o aumenta la estabilidad de la molécula de ácido nucleico artificial y donde preferentemente las posiciones 6, 13 y 20 de la secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente el 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95% con la secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO. 1433 o a la secuencia de ARN correspondiente se conservan, es decir son idénticas a los nucleótidos en las posiciones 6, 13 y 20 de la

50

55

SEQ ID NO. 1433 o a los nucleótidos de ARN correspondientes.

21. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 10-20, caracterizada porque el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con la 3'UTR de un gen seleccionado del grupo consistente en un gen de albúmina, un gen de  $\alpha$ -globina, un gen  $\beta$ -globina, un gen de tirosina-hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa y un gen de colágeno-alfa,
- 5 donde el elemento 3'UTR aumenta o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial,
- 10 donde el al menos un elemento 3'UTR preferentemente comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos un 80% con la 3'UTR de un gen de  $\alpha$ -globina de vertebrado, preferentemente con la 3'UTR de un gen de  $\alpha$ -globina de mamífero, más preferentemente con la 3'UTR de un gen de  $\alpha$ -globina humano.
22. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 10-21, caracterizada porque el al menos un elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con la 3'UTR de un gen de albúmina de vertebrado, de manera preferente con la 3'UTR de un gen de albúmina de mamífero, de manera más preferente con la 3'UTR de un gen de albúmina humana, de manera aún más preferente con la 3'UTR de un gen de albúmina humana de acuerdo con el número de Acceso de GenBank NM\_000477.5,
- 15 donde el elemento 3'UTR aumenta o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.
- 20 23. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 10-22, caracterizada porque el al menos un elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente el 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de las SEQ ID NOs. 1369-1377 y 1434 o una secuencia de ARN correspondiente, o donde el al menos un elemento 3'UTR comprende o consiste en un fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos que tiene una identidad de al menos aproximadamente 40%, de manera preferente de al menos aproximadamente 50%, de manera preferente de al menos aproximadamente 60%, de manera preferente de al menos aproximadamente 70%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 80%, de manera más preferente de al menos aproximadamente 90%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 95%, de manera aún más preferente de al menos aproximadamente 99% con una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada de las SEQ ID NOs. 1369-1377 y 1434 o una secuencia de ARN correspondiente,
- 25 donde el elemento 3'UTR aumenta o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.
- 30 35 24. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizada porque la molécula artificial de ácido nucleico, de manera preferente el marco de lectura abierto, está al menos parcialmente modificado con G/C, preferentemente donde el contenido de G/C del marco de lectura abierto está incrementado en comparación con el marco de lectura abierto de tipo salvaje.
- 40 25. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizada porque es un ARN, preferentemente una molécula de ARNm.
26. Vector que comprende:
- 45 a. al menos un elemento de región no traducida 5' (elemento 5'UTR) que comprende o consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que comprende
- la 5'UTR de un gen TOP;
  - un fragmento de la 5'UTR de un gen TOP donde el fragmento consiste en un tramo continuo de nucleótidos que se corresponden con al menos el 320% de la longitud total de la 5'UTR de un gen TOP; o
  - una variante de la 5'UTR de un gen TOP, donde la variante tiene al menos una identidad de secuencia del 80% con la 5'UTR natural;
- 50 b. al menos un marco de lectura abierto (ORF) y/o al menos un sitio de clonación y
- c. al menos un tallo-bucle de histona,

donde el al menos un elemento 5'UTR no comprende un motivo 5'TOP y donde el al menos un elemento 5'UTR aumenta o prolonga la producción de la proteína codificada por el al menos un marco de lectura abierto de la molécula de ácido nucleico artificial.

- 5 **27.** Vector según la reivindicación 26, caracterizado porque es un vector de ADN.
- 28.** Vector según cualquiera de las reivindicaciones 26 o 27, caracterizado porque es un vector plásmido o un vector viral, preferentemente un vector plásmido.
- 29.** Vector según cualquiera de las reivindicaciones 26-28, caracterizado porque comprende o codifica para una molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-25.
- 10 **30.** Vector según cualquiera de las reivindicaciones 26-29, caracterizado porque es una molécula circular.
- 31.** Célula que comprende la molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o el vector según cualquiera de las reivindicaciones 26-30.
- 32.** Célula según la reivindicación 31, caracterizada porque es una célula de mamífero, preferentemente una célula aislada de un sujeto mamífero, de manera preferente un sujeto humano.
- 15 **33.** Composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, el vector según cualquiera de las reivindicaciones 26-30 o la célula según las reivindicaciones 31 o 32, comprendiendo además opcionalmente uno o más diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más adyuvantes.
- 20 **34.** Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, vector según cualquiera de las reivindicaciones 26-30, célula según de las reivindicaciones 31 o 32, o composición farmacéutica según la reivindicación 33 para su uso como medicamento, preferentemente para su uso como vacuna para o para su uso en la terapia génica.













**secuencia de nucleótidos de PpLuc (CG) -ag-A64**

GGGAGAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTA  
 CCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCT  
 GGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGA  
 GTACTTCGAGATGAGCGTGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAA  
 CCACCGGATCGTGGTGTCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGC  
 CCTTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCCGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCT  
 GAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAA  
 GATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAA  
 GACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGG  
 CTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGAT  
 CATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGC  
 CTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACAC  
 CGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTA  
 CCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCG  
 GAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTT  
 CGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGG  
 GGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGG  
 CATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGG  
 GGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGA  
 CCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCC  
 GATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGA  
 CGGCTGGCTGCACAGCGGCACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGT  
 CGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGA  
 GAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGA  
 CGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGA  
 GAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGG  
 CGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGAT  
 CCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATA  
 AGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTA  
 ATAGATCTAAA  
 AAAAAAAAAAAAA

**Figura 6**

**secuencia de nucleótidos de RPL32-PpLuc (CG)-ag-A64-C30-histonaSI**

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGGCCCGGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATATGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
 GGCTTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTTCGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACAACCGGCAAGACCCTG  
 GCGTGAACCAGCGGGGGCGAGCTGTGCGTGGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTC  
 AACAAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCCGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAGATCTAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

**Figura 7**

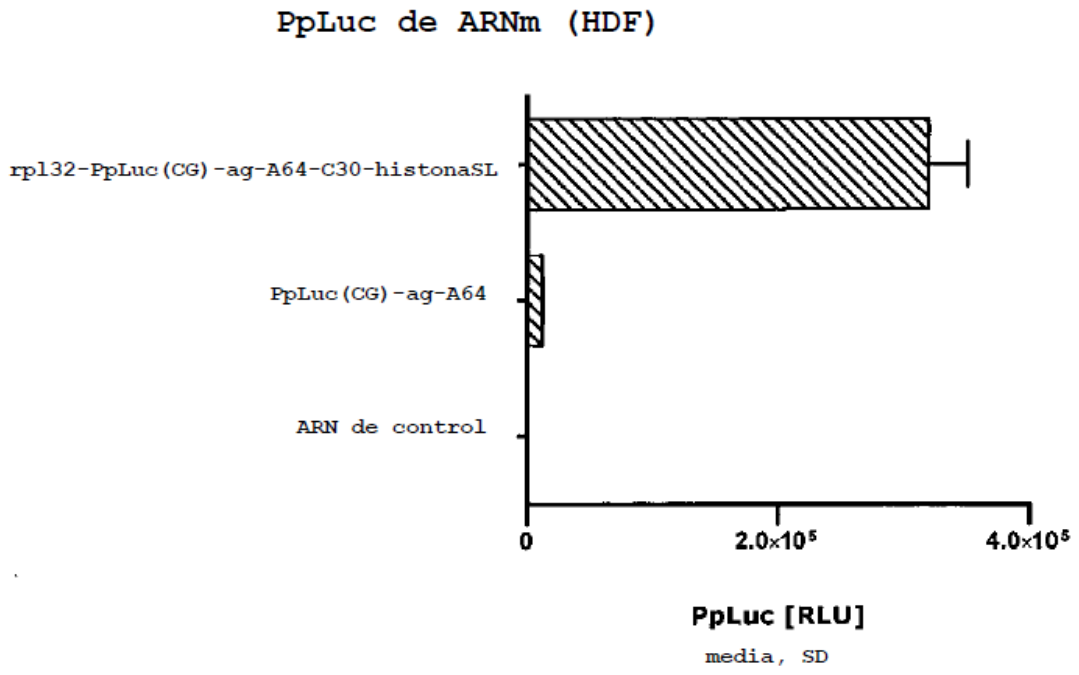


Figura 8

**secuencia de nucleótidos de PpLuc(CG) -ag-A64-histonaSL**

GGGAGAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTA  
 CCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCT  
 GGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGA  
 GTACTTCGAGATGAGCGTGCCTTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAA  
 CCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGC  
 CCTCTTCATCGGCCTGGCCGTCGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCT  
 GAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAA  
 GATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAA  
 GACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCC GCCGGG  
 CTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGAT  
 CATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGC  
 CTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACAC  
 CGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTA  
 CCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCG  
 GAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTT  
 CGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGG  
 GGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGG  
 CATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCCGAGGG  
 GGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCCTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGGA  
 CCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCC  
 GATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGA  
 CGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGT  
 CGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGA  
 GAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGA  
 CGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGA  
 GAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGG  
 CGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGAT  
 CCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATA  
 AGACTGACTAGCCCGATGGGCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTA  
 AA  
 AAAAAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA

**Figura 9**

**secuencia de nucleótidos de RPL32-PpLuc (CG) -ag-A64**

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
 ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
 GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTTCACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 GGCAAGGTGGTCCCGTTCCTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
 GCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTC  
 AACAAACCCGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTC  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCCGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGACCGAGATTAATAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA

**Figura 10**



**secuencia de nucleótidos de RPL32-PpLuc (CG) -ag-A64-histonaSL**

GGGGCGCTGCCTACGGAGSTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
 ACCGACGCCCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
 GGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGGCCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACAGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 GTCCTGATGTACCGTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 GGCAAGGTGGTCCCGTTCCTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCCTG  
 GGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGGCGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
 AACAAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTGCACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGGGCGAGCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCAGTGGCC  
 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCAAAGGCTCTT  
TTCAGAGCCACCA

**Figura 11**

PpLuc de ARNm con UTRs combinadas (HDF)

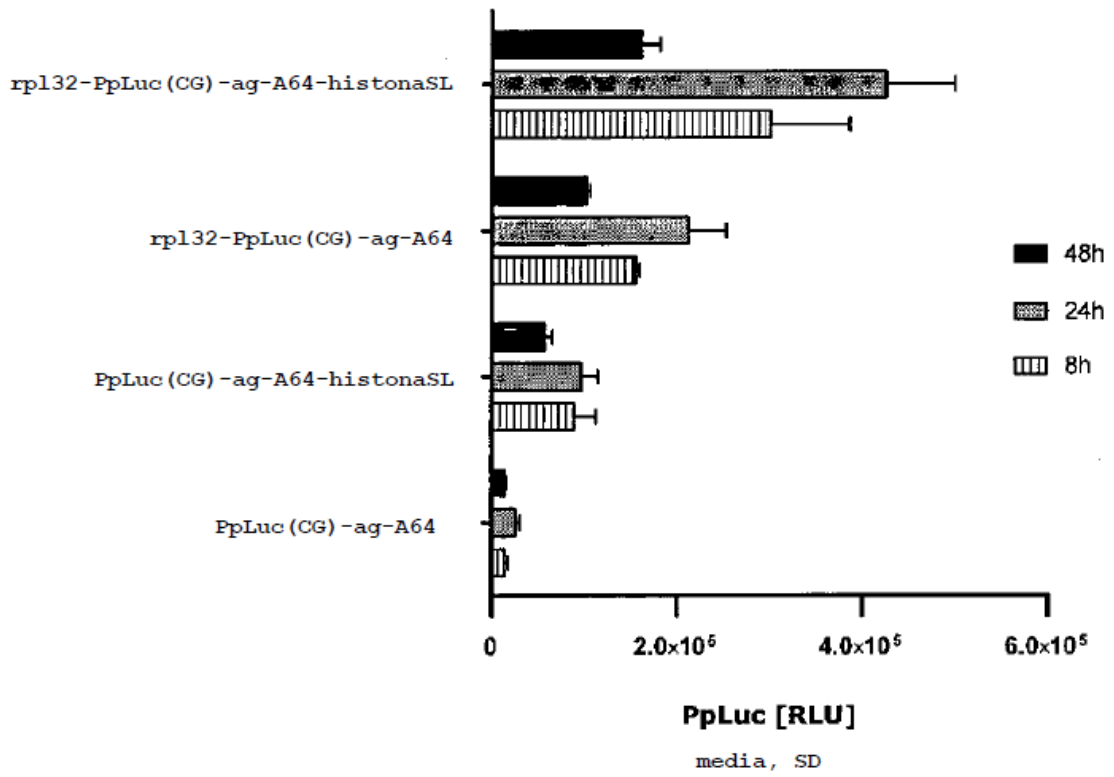


Figura 12

secuencia de nucleótidos de RPL32-PpLuc (CG) -albúmina7-A64-C3  
histonaSL

GGGGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATCAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
GGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTC  
GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
CTGCCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTGAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
AAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGCTG  
GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
GGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
AACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
ATCGCCTACTGGACAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
GCGGTGGTGGTGGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCCACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCCGGAAGATCCGCGGAGATCCTGATCAAGGCC  
AGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCC  
TACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTT  
TCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCT  
CTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAGAACCTAGATCTAAAAAATAAAAA  
AAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAA  
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

Figura 13

secuencia de nucleótidos de RPL35-PpLuc (CG) -albúmina7-A6  
C30-histonaSL

GGGGAGCGGGCGGGCGGCGTTGGCGGCTTGTGCAGCAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCCTTACCCGACGC  
CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCGGC  
GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
GGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
CTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCC  
GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCACCA  
CGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCGGGTGGTCTGAT  
GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
GGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCCTGGGCGTGAA  
CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
GGTGTGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA  
GAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGGT  
GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC  
TGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTAGATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AATGCATCCCCCCCCCCCC  
CCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

**Figura 14**

**secuencia de nucleótidos de RPL21-PpLuc (CG) -albúmina7-A64-C30-  
histonaSI**

GGGGCCGGAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTGACCCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTTCCGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCCGTTCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACCGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCCGGCGAGCTGCCGGCCCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCCGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCCGGAAGATCCCGGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA  
 GAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTTCATCTCTTTTCTTTTTCGTTGGT  
 GTAAAGCCAACACCCCTGCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC  
 TGTGCTTCAATTAATAAAAAAATGAAAAGAACCTAGATCTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

**Figura 15**

secuencia de nucleótidos de atp5a1-PpLuc(CG)-albúmina7-A64-C30-histonaSL

GGGCGGCTCGGCCATTTTGTCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCT  
GCGGAGTAACTGCAAAGAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCG  
GCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAG  
CGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTGACATC  
ACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCOCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGC  
CTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCG  
GTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAG  
CGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAG  
GGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATC  
ATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCAC  
CTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACC  
ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCGTCGCGAAGGGGGTGGCCCTGCCG  
CACCGGACCGCCTGCGTGGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATC  
ATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACAG  
ACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAG  
CTGTTCCCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTG  
TTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAG  
ATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTTC  
CACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATC  
ACCCCGGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCC  
AAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGC  
GTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTC  
ATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCAC  
TTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCG  
GCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGG  
CTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAG  
ACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAG  
CTGCGGGGGCGGCGTGGTGGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGAC  
GCCCCGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA  
GACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATG  
AAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTC  
TAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTCCTTTCTTTCTGTGCTCAATTAATAAAA  
AATGGAAAGAACCTAGATCTAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC  
AAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

Figura 16

secuencia de nucleótidos de HSD17B4-PpLuc(CG)-albúmina7-A64-C30-histonaSL

GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTT  
ATTCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACC  
CGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGG  
TGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGT  
ACTTCGAGATGAGCGTGGCCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACC  
ACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGTTGGCCGCC  
TCTTCATCGGGCTGGCCGTGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGA  
ACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA  
TCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGA  
CCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCT  
TCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCA  
TGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCT  
GCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCG  
CCATCCTGAGCGTGGTGGCGTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACC  
TCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTTCGCGGA  
GCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGTGTCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCG  
CCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGAACTGCACGAGATCGCCAGCGGGG  
GCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCA  
TCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCCGAGGGGG  
ACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACC  
TGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGGCGGGGCCGA  
TGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACG  
GCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCG  
ACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGA  
GCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCGCGGTGGCCGGGCTGCCGGACGACG  
ACGCCGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGA  
AGGAGATCGTCTGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCG  
TGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCCGAAGATCC  
GCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCA  
CATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCT  
TATTCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACATAAA  
TTTTTTAATCATTTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACC  
TAGATCTAAAAAATAA  
AAAAAAAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTC  
AGAGCCACCAGAATT

Figura 17

secuencia de nucleótidos de AIG1-PpLuc(CG)-albúmina7-A64-C30-histonaSL

GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGGCGAACAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 CATCAAGAAGGGCCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGC CGGGCACGATCGCCTTACCCGACGCCCA  
 CATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTCATGCCGGTGTCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAA  
 CGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGT  
 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACAC  
 GTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTT  
 CGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCCGAA  
 GGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCAT  
 CTTCCGCAACCAGATCATCCCGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCTTCCACCACGG  
 CTTCCGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTA  
 CCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCT  
 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGC  
 CGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGT  
 CCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGGCGAGCTGTGCGTGC GGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGA  
 GGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTG  
 GGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGCGGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGA  
 CGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCGGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGT  
 GACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 GACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGG  
 CAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAA  
 TAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTTCGTTGGTGTA  
 AAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGT  
 GCTTCAATTAATAAAAAATGAAAAGAACCTAGATCTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

Figura 18



secuencia de nucleótidos de COX6C-PpLuc(CG)-albúmina7-A64-C30-histonaSL

GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGAGGTTAGCATAACGTATCAAGGACAGTAAC TACCAA  
GCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACCCGCTGG  
AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGG  
GCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCG  
AGATGAGCGTGCGCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCA  
TCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
TGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGA  
ACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACT  
ACCAGGGCTTCCAGTGCATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACG  
AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
GCAGCGGCAGCACCGCCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC  
GCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
TGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCT  
GCGGCTTCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGC  
AGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGA  
GCACCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCC  
CGCTGAGCAAGGAGGTGGGGGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCC  
AGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACA  
AGCCGGSCCGCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACA  
CCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCA  
TGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGC  
TGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGC  
TGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCG  
GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGA  
TCGTGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
TCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGA  
TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTA  
AAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCA  
TCTCTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTT  
TAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACC TAGATC  
TAAA  
AAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCC  
ACCAGAATT

Figura 19

secuencia de nucleótidos de ASAH1-PpLuc (CG) -albúmina7-A64-C30-  
histonaSL

GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
GGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGGCG  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGGCCCTTTCATCGGCGTGGCCGTC  
GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCCTGCGTGGCGCTTCTCGCACGCC  
CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCCCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
AAGTACGACCTGTGAACTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCTG  
GGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
AACAAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
GCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAGCATCTCAGCC  
TACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTT  
TCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCT  
CTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTAGATCTAAAAA  
AATGCATCCCC  
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

Figura 20

PpLuc de ARNm con TOP 5'-UTR (HDF)

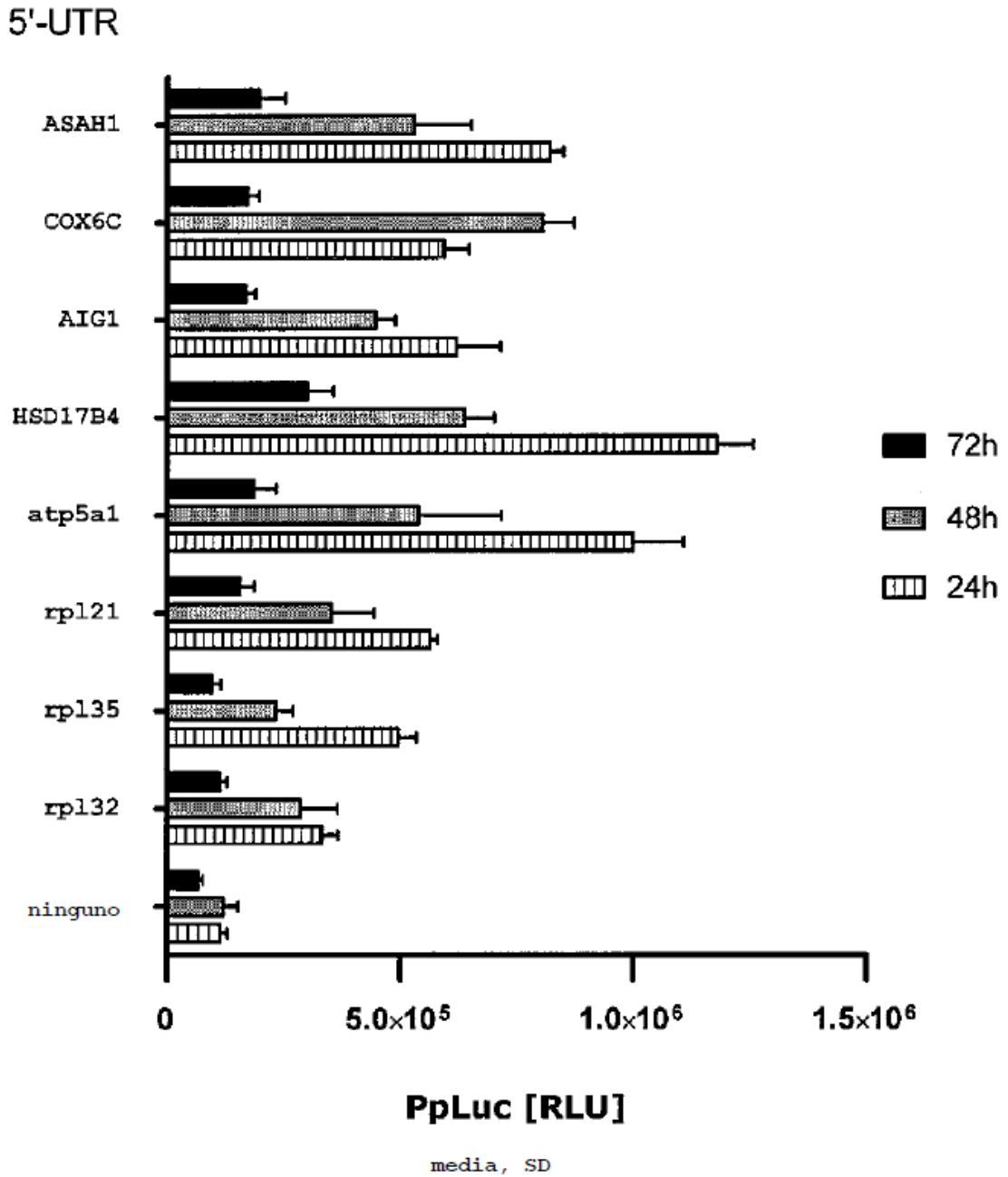


Figura 21

**secuencia de nucleótidos de RPL35-PpLuc (CG) -ag-A64**

GGGGAGCGGGCGGGCGGCGTTGGCGGCTTGTGCAGCAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCCTGGCCGTGCCCCGGC  
 GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACAGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCGGGGTGGTCTTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACG  
 GGCCCTCCTCCCCTCCTTGACCCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA

**Figura 22**

secuencia de nucleótidos de rpl21-PpLuc(CG)-ag-A64

GGGGCCGGAAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCC GGAGAG  
 CTTGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCC GGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCC GGCCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGGATCCTGATCACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCC GTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCCCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCC GAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAAGACTGACTAGCCC GATGGGCCTCCCAACG  
 GGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAA

**Figura 23**

secuencia de nucleótidos de atp5a1-PpLuc(CG)-ag-A64

GGGCGGCTCGGCCATTTTGTCCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCT  
 GCGGAGTAACTGCAAAGAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCG  
 GCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAG  
 CGGTACGCCCTGGTGCCGGCAGGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTCGACATC  
 ACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGC  
 CTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCG  
 GTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAG  
 CGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAG  
 GGCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATC  
 ATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTGCATGTACACGTTTCGTGACCAGCCAC  
 CTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCAGGAGGCTTCGACCCGGGACAAGACC  
 ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCAGCCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCG  
 CACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATC  
 ATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACG  
 ACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAG  
 CTGTTCTTCGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTG  
 TTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAG  
 ATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTT  
 CACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATC  
 ACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCCTTCTTCGAGGCC  
 AAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGC  
 GTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTC  
 ATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCAC  
 TTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCG  
 GCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGG  
 CTGCCGGACGACGACCGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAG  
 ACCATGACGGAGAAGGAGATCGTTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAG  
 CTGCGGGGGCGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGAC  
 GCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA  
 GACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTG  
 CACCGAGATTAATAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAA

Figura 24

secuencia de nucleótidos de HSD17B4-PpLuc(CG)-ag-A64

GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTT  
 ATTCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCCGGCGCCCTTCTACC  
 CGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGG  
 TGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGT  
 ACTTCGAGATGAGCGTGGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACC  
 ACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCC  
 TCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGA  
 ACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA  
 TCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGA  
 CCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCT  
 TCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCA  
 TGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCT  
 GCGTGCGCTTCTCGCACGCCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCG  
 CCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACC  
 TCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTTTCG  
 GCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCG  
 CCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGG  
 GCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCA  
 TCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGG  
 ACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACC  
 TGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGA  
 TGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACG  
 GCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCC  
 ACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGA  
 GCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACCGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGACGACG  
 ACGCCGGCGAGCTGCCGCGCCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGA  
 AGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGGCG  
 TGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCAGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCC  
 GCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAG  
 ACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAAT  
 AA  
 AAAA

Figura 25

secuencia de nucleótidos de AIG1-PpLuc(CG)-ag-A64

GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGGCGAAACAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 CATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCCA  
 CATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAA  
 CGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGT  
 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACAC  
 GTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTT  
 CGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCCGAA  
 GGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCAT  
 CTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCTGCCACACGG  
 CTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCGGGTGGTCCCTGATGTA  
 CCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCCGACCCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCT  
 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCGCTGAGCAAGGAGTGGGCGAGGC  
 CGTGGCCAAGCGGTTCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGT  
 CCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGA  
 GGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTG  
 GGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGA  
 CGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGT  
 GACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCT  
 GACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCCGGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGG  
 CAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGCCTCCCAACGGGC  
 CCTCCTCCCCTCCTTGACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Figura 26



**secuencia de nucleótidos de COX6C-PpLuc(CG) -ag-A64**

GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGAGGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACTACCAA  
 GCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCCGGCCCTTCTACCCGCTGG  
 AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGG  
 GCACGATCGCCTTACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTCG  
 AGATGAGCGTGCCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
 TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTCTTCA  
 TCGGCGTGGCCGTCGCCCGGGCAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
 TGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCTGCAGAAGATCCTGA  
 ACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACT  
 ACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACG  
 AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
 GCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC  
 GCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
 TGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTTCACGACCTGGGCTACCTCATCT  
 GCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTCGCGAGCCTGC  
 AGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGA  
 GCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCC  
 CGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTCCACCTCCCGGGCATCCGCC  
 AGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACA  
 AGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCCTTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACA  
 CCGGCAAGACCTGGGCGTGAACCAGCGGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCA  
 TGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGC  
 TGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGC  
 TGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
 TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCG  
 GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGA  
 TCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
 TCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGA  
 TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGAC  
 TAGCCCGATGGGCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAA  
 AA

**Figura 27**

secuencia de nucleótidos de ASAH1-PpLuc (CG) -ag-A64

GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
 GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
 GCGGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
 ACCGACGCCCACATCGAGGTGCACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGC  
 CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
 GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTC  
 GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
 CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
 CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
 TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
 CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
 GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCC  
 CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
 TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
 GTCTTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTTCCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
 CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTACGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGAC  
 AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
 GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
 ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTG  
 GGCAAGGTGGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCCTG  
 GCGGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTC  
 AACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
 ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
 AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
 AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
 GCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTC  
 GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
 CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
 AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
 TCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA

Figura 28

**secuencia de nucleótidos de RPL35-PpLuc (CG) -ag-A64-  
histonaSL**

GGGGAGCGGGCGGCGGCGTGGCGGCTTGTGCAGCAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGC  
 GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCC GCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCC GGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACG  
 GGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGC  
 CACCA

**Figura 29**

**secuencia de nucleótidos de rpl21-PpLuc(CG)-ag-A64-histonaSL**

GGGGCCGGAACCGCCATCTTCCAGTAATTCGCCAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGGCCCTCTTCATCGGCCGTGGCCGTGCCCCGGC  
 GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCGTTCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCCTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCCCTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCCGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACG  
 GGCCCTCCTCCCCTCCTTGACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGC  
 CACCA

**Figura 30**

**secuencia de nucleótidos de atp5a1-PpLuc(CG)-ag-A64-histonaSL**

GGGCGGCTCGGCCATTTTGTCCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCT  
GCGGAGTAACTGCAAAGAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCG  
GCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAG  
CGGTACGCCCTGGTGCCTGGGCACGATCGCCTTACCCGACGCCACATCGAGGTGACATC  
ACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGC  
CTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCG  
GTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAG  
CGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAG  
GGCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATC  
ATGGACAGCAAGACCGACTACCAAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCAC  
CTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCCGGGACAAGACC  
ATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCG  
CACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATC  
ATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACCG  
ACCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAG  
CTGTTCTTGGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTG  
TTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAG  
ATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTT  
CACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATC  
ACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCCTTCTTCGAGGCC  
AAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGC  
GTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTC  
ATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCAC  
TTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCG  
GCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCGCGGTGGCCGGG  
CTGCCGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGAGCACGGCAAG  
ACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAG  
CTGCGGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGAC  
GCCCCGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA  
GACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTG  
CACCGAGATTAATAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA

**Figura 31**

**secuencia de nucleótidos de HSD17B4-PpLuc (CG) -ag-A64-  
histonaSL**

GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTT  
ATTCAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACC  
CGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGG  
TGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGT  
ACTTCGAGATGAGCGTGCGCCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACC  
ACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCC  
TCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGA  
ACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGA  
TCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGA  
CCGACTACCAGGGCTTCCAGTTCGATGTACACGTTCTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCT  
TCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCA  
TGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCT  
GCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCG  
CCATCCTGAGCGTGGTGCCTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACC  
TCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTCCAGGAGGAGCTGTTCTGCGGA  
GCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTCCGACCCCTGTTACGCTTCTTCG  
CCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGG  
GCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCA  
TCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGG  
ACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACC  
TGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGA  
TGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACG  
GCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCG  
ACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGA  
GCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACG  
ACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGA  
AGGAGATCGTCTGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCG  
TGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCC  
GCCGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAG  
ACTGACTAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAAT  
AA  
AAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA

**Figura 32**

**secuencia de nucleótidos de AIG1-PpLuc(CG)-ag-A64-  
histonaSL**

GGGCCGCCAGCCGGTCCAGGCCTCTGGCGAACAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAA  
 CATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCT  
 CCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTCACCGACGCCCA  
 CATCGAGGTGCACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGC  
 CATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCT  
 GCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGCGAA  
 CGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGT  
 GTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCAT  
 CCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACAC  
 GTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTT  
 CGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCCGAA  
 GGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCGCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCAT  
 CTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGG  
 CTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTTGATGTA  
 CCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCT  
 GCTCGTGCCGACCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGACAAGTACGACCT  
 GTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGC  
 CGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGACCAC  
 GAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGT  
 CCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCA  
 GCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGA  
 GGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCACATCGCCTACTG  
 GGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGG  
 CTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGA  
 CGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCCGGCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGT  
 GCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTTCGACTACGTGGCCAGCCAGGT  
 GACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGGCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT  
 GACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGG  
 CAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCTCCCAACGGGC  
 CCTCCTCCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATGCATCAAAGGCTCTTTTCAGAGCCAC  
 CA

**Figura 33**

**secuencia de nucleótidos de COX6C-PpLuc(CG) -ag-A64-  
histonaSL**

GGAGTCAGGAAGGACGTTGGTGTGAGGTTAGCATACGTATCAAGGACAGTAACTACCAA  
 GCTTGAGGATGGAGGACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGG  
 AGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGG  
 GCACGATCGCCTTCACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCG  
 AGATGAGCGTGCCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGA  
 TCGTGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCA  
 TCGGCGTGGCCGTCGCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCA  
 TGGGGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGA  
 ACGTGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACT  
 ACCAGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACG  
 AGTACGACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACA  
 GCAGCGGCAGCACCGGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGC  
 GCTTCTCGCACGCCCGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCC  
 TGAGCGTGGTGCCGTTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCT  
 GCGGCTTCCGGGTGGTCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGC  
 AGGACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGA  
 GCACCCTGATCGACAAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCC  
 CGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCC  
 AGGGCTACGGCCTGACCAGACCACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACA  
 AGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACA  
 CCGGCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCGGATGATCA  
 TGAGCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGC  
 TGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGC  
 TGAAGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCC  
 TGCTCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACCGCG  
 GCGAGCTGCCGGCCGCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGA  
 TCGTFCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGCGTGGTGT  
 TCGTGGACGAGGTCCCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGA  
 TCCTGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGAC  
 TAGCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAA  
 AA  
 TGCATCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA

**Figura 34**



**secuencia de nucleótidos de ASAH1-PpLuc (CG) -ag-A64-  
histonaSL**

GGGCCTCTGCTGGAGTCCGGGGAGTGGCGTTGGCTGCTAGAGCGAAGCTTGAGGATGGAG  
GACGCCAAGAACATCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCC  
GGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTC  
ACCGACGCCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGGCG  
CTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCG  
GAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGGCGCCCTTTCATCGGGCTGGCCGTC  
GCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAG  
CCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAG  
CTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAG  
TCGATGTACACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTC  
CCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACC  
GGCCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGGCTTCTCGCACGCC  
CGGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGGCG  
TTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTG  
GTCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATC  
CAGAGCGCGCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCTGATCGAC  
AAGTACGACCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAG  
GTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTG  
ACCGAGACCACGAGCGCGATCCTGATACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGGCGCCGTG  
GGCAAGGTGGTCCCCTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTG  
GGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGGGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTG  
AACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGAC  
ATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATC  
AAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCC  
AACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCC  
GCGGTGGTGGTGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTG  
GCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTC  
CCGAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCC  
AAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTTATAAGACTGACTAGCCCGATGGGCC  
TCCCAACGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGAGATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAATGCATCAAAGGCTCTT  
TTCAGAGCCACCA

**Figura 35**

PpLuc de ARNm con TOP 5'-UTR e histonaSL(HDF)

5'-UTR / 3'-UTR

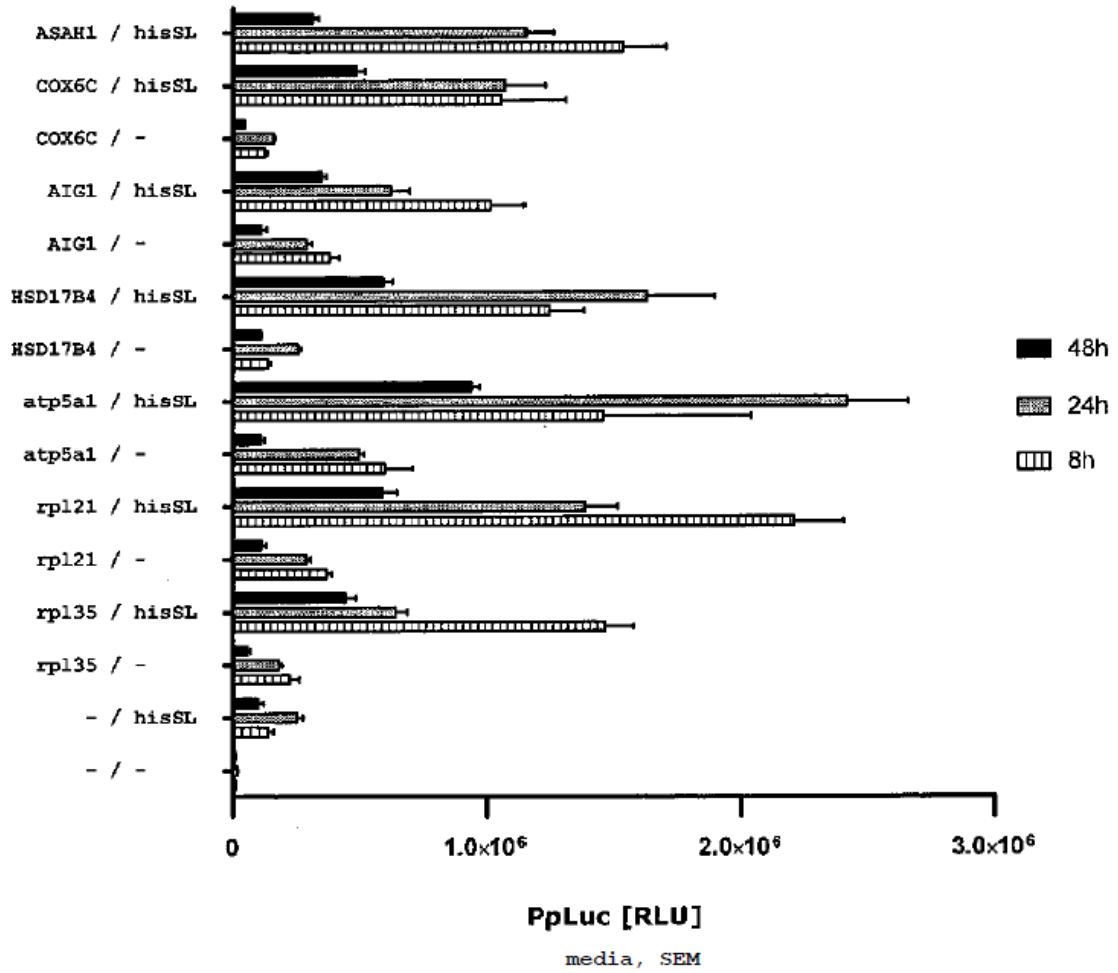


Figura 36

secuencia de nucleótidos de mRPL21-PpLuc(CG)-albúmina7-A64-C30-histonaSL

GGGGCCGCCGAGCCATCTTCCAGTAACTCGCCAAAAAGCTTGAGGATGGAGGACGCCAA  
 GAACATCAAGAAGGGCCCGGCCCTTCTACCCGCTGGAGGACGGGACCGCCGGCGAGCA  
 GCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCACGATCGCCTTACCGACGC  
 CCACATCGAGGTCGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGATGAGCGTGCGCCTGGCCGA  
 GGCCATGAAGCGGTACGGCTGAACACCAACCACCGGATCGTGGTGTGCTCGGAGAACAG  
 CCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGTGGGCGCCCTCTTCATCGGCGTGGCCGTCGCCCCGGC  
 GAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGGGGATCAGCCAGCCGACCGT  
 GGTGTTTCGTGAGCAAGAAGGGCCGTCAGAAGATCCTGAACGTGCAGAAGAAGCTGCCCAT  
 CATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAGTCGATGTA  
 CACGTTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTCCCGGAGAG  
 CTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCCTGCC  
 GAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCTTCTCGCACGCCCGGGACCC  
 CATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGAGCGTGGTGCCGTTCCACCA  
 CGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCGGCTTCCGGGTGGTCTTGAT  
 GTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCCCTGCGGAGCCTGCAGGACTACAAGATCCAGAGCGC  
 GCTGCTCGTGCCGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCACCCCTGATCGACAAGTACGA  
 CCTGTGCAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCTGAGCAAGGAGGTGGGCGA  
 GGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACCGAGAC  
 CACGAGCGCGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACACAAGCCGGGCGCCGTGGGCAAGGT  
 GGTCCCGTTCTTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCGGCAAGACCCTGGGCGTGAA  
 CCAGCGGGGGCGAGCTGTGCGTGGCGGGGCCGATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCC  
 GGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTA  
 CTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTCGACCGGCTGAAGTCGCTGATCAAGTACAA  
 GGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGCTCCAGCACCCCAACATCTT  
 CGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCTGCCGGCCGGGTGGT  
 GGTGCTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCGTCGACTACGTGGCCAGCCA  
 GGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGGCGGCGTGGTGTTCGTGGACGAGGTCCCGAAGGG  
 CCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCCTGATCAAGGCCAAGAAGGG  
 CGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA  
 GAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTTCATCTCTTTTTCTTTTTCTTTGTTGGT  
 GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC  
 TGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTAGATCTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAA  
 AAATGCATCCCCCCCCCCCC  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCAGAATT

Figura 37

secuencia de nucleótidos de mRPL35A2-PpLuc(CG)-albúmina7-A64-C30-histonaSL

GGGCCATCTTGGCGCCTGTGGAGGCTGCTGGGAACAGGACTTCTAACAGCAAGTAAGCT  
 TGAGGATGGAGGACGCCAAGAACA TCAAGAAGGGCCCGGCGCCCTTCTACCCGCTGGAGG  
 ACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTCCACAAGGCCATGAAGCGGTACGCCCTGGTGCCGGGCA  
 CGATCGCCTTCAACGACGCCACATCGAGGTGACATCACCTACGCGGAGTACTTCGAGA  
 TGAGCGTGCGCCTGGCCGAGGCCATGAAGCGGTACGGCCTGAACACCAACCACCGGATCG  
 TGGTGTGCTCGGAGAACAGCCTGCAGTTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCCCTCTTCATCG  
 GCGTGGCCGTCGCCCCGGCGAACGACATCTACAACGAGCGGGAGCTGCTGAACAGCATGG  
 GGATCAGCCAGCCGACCGTGGTGTTCGTGAGCAAGAAGGGCCTGCAGAAGATCCTGAACG  
 TGCAGAAGAAGCTGCCCATCATCCAGAAGATCATCATCATGGACAGCAAGACCGACTACC  
 AGGGCTTCCAGTCGATGTACACGTTCGTGACCAGCCACCTCCCGCCGGGCTTCAACGAGT  
 ACCACTTCGTCCCGGAGAGCTTCGACCGGGACAAGACCATCGCCCTGATCATGAACAGCA  
 GCGGCAGCACCGGCTGCCGAAGGGGGTGGCCCTGCCGCACCGGACCGCCTGCGTGCCT  
 TCTCGCACGCCCCGGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCGGACACCGCCATCCTGA  
 GCGTGGTGGCGTCCACCACGGCTTCGGCATGTTACGACCCTGGGCTACCTCATCTGCG  
 CCTCCCGGTGGTCCCTGATGTACCGGTTTCGAGGAGGAGCTGTTCTGCGGAGCCTGCAGG  
 ACTACAAGATCCAGAGCGCGCTGCTCGTGCAGACCCTGTTTCAGCTTCTTCGCCAAGAGCA  
 CCCTGATCGACAAGTACGACCTGTCGAACCTGCACGAGATCGCCAGCGGGGGCGCCCCGC  
 TGAGCAAGGAGGTGGGCGAGGCCGTGGCCAAGCGGTTCCACCTCCCGGGCATCCGCCAGG  
 GCTACGGCCTGACCGAGACCACGAGCGGATCCTGATCACCCCGAGGGGGACGACAAGC  
 CGGGCGCCGTGGGCAAGGTGGTCCCGTTCCTCGAGGCCAAGGTGGTGGACCTGGACACCG  
 GCAAGACCCTGGGCGTGAACCAGCGGGGCGAGCTGTGCGTGCGGGGGCCGATGATCATGA  
 GCGGCTACGTGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGC  
 ACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTTCGACCGGCTGA  
 AGTCGCTGATCAAGTACAAGGGCTACCAGGTGGCGCCGGCCGAGCTGGAGAGCATCCTGC  
 TCCAGCACCCCAACATCTTCGACGCCGGCGTGGCCGGGCTGCCGGACGACGACGCCGGCG  
 AGCTGCCGGCCCGGTGGTGGTGTGGAGCACGGCAAGACCATGACGGAGAAGGAGATCG  
 TCGACTACGTGGCCAGCCAGGTGACCACCGCCAAGAAGCTGCGGGGCGGGCGTGGTGTTCG  
 TGGACGAGGTCCC GAAGGGCCTGACCGGGAAGCTCGACGCCCGGAAGATCCGCGAGATCC  
 TGATCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAAGACTAGTGCATCACATTTAAAA  
 GCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCT  
 CTTTTTCTTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAA  
 TCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAAGAACCTAGATCTAA  
 AA  
 AATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAGCCACC  
 AGAATT

Figura 38

PpLuc de ARNm con TOP 5'-UTR (HDF)

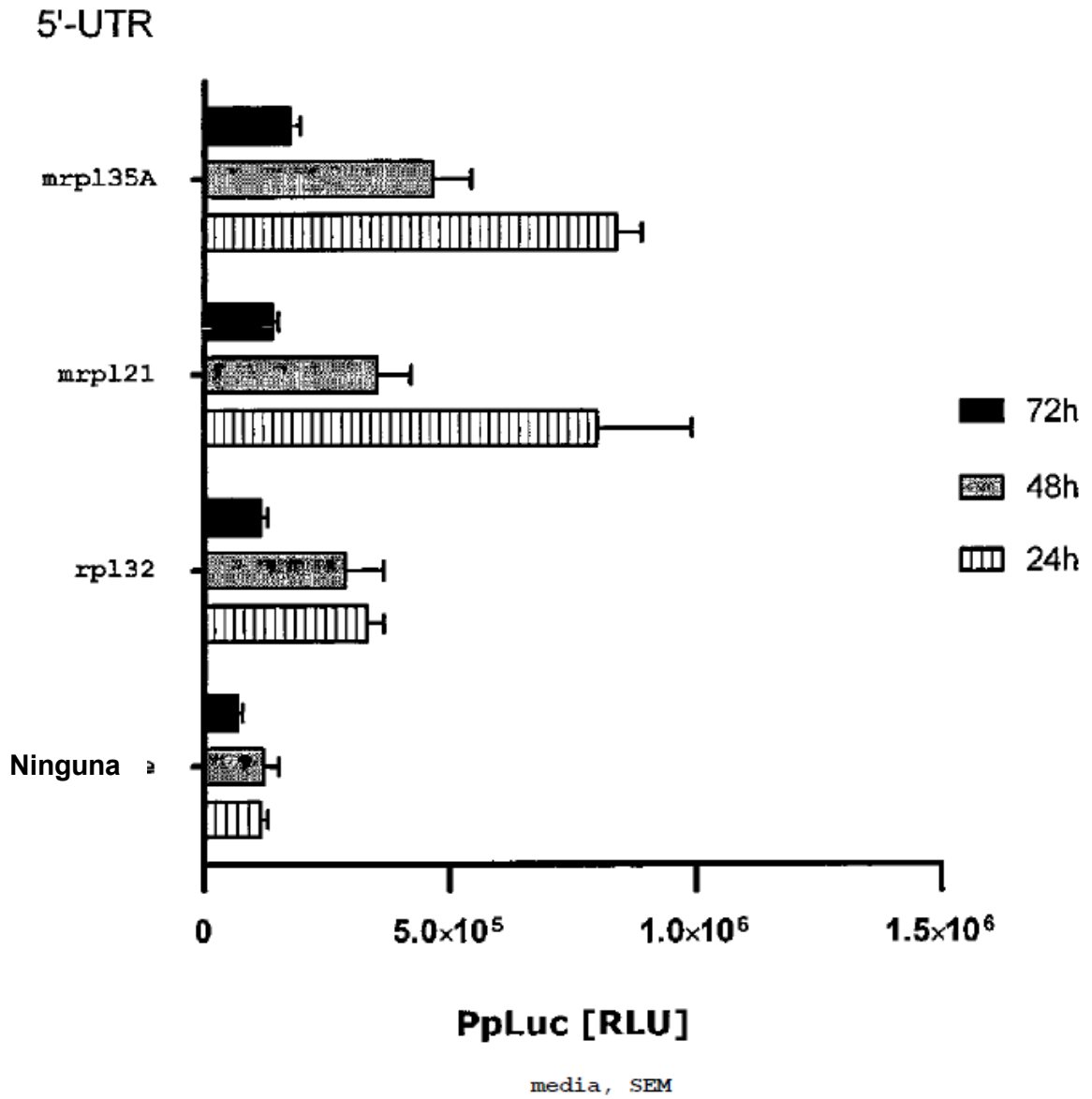


Figura 39