

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 844 180**

51 Int. Cl.:

C12N 15/09 (2006.01)

A61K 31/7115 (2006.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

C07H 21/02 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2017** **PCT/US2017/026660**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017** **WO17177169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2017** **E 17721899 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020** **EP 3440206**

54 Título: **Ácido nucleico codificante multimérico y usos del mismo**

30 Prioridad:

08.04.2016 US 201662320073 P

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

21.07.2021

73 Titular/es:

TRANSLATE BIO, INC. (100.0%)
29 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

DEROSA, FRANK;
HEARTLEIN, MICHAEL;
CRAWFORD, DANIEL y
KARVE, SHRIRANG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 844 180 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

Ácido nucleico codificante multimérico y usos del mismo

5 ANTECEDENTES

[0001] Tecnologías basadas en ácidos nucleicos son cada vez más importantes para diversas aplicaciones terapéuticas, incluyendo, pero no limitado a la terapia de ARN mensajero, la terapia génica, y la edición de genes, por nombrar sólo algunas. Tales aplicaciones terapéuticas requieren típicamente la administración de polinucleótidos exógenos (p. ej., ADN o ARN), que a menudo se ve obstaculizada por la estabilidad limitada de tales polinucleótidos. P. ej., después de su administración a un sujeto, muchos polinucleótidos pueden estar sujetos a degradación por nucleasa (p. ej., exonucleasa y/o endonucleasa). La degradación de la nucleasa puede influir negativamente en la capacidad de un polinucleótido para alcanzar una célula diana o para ser transcrito y/o traducido, cuyo resultado es impedir que el polinucleótido exógeno ejerza un efecto terapéutico pretendido.

[0002] Vorobjev et al. (Antisense & Nucleic Acid Drug Development, Mary Ann Liebert, Inc., Nueva York, EE. UU., Vol. 11, 1 de abril de 2001, páginas 77-85) estudia la resistencia a nucleasas y la sensibilidad a la ARNasa H de oligonucleótidos unidos por enlazadores de oligometilendiol y oligoetilenglicol. Sumida y col. (Journal of Nucleic Acids, vol. 249, n° 4968, páginas 505-509) describen un par de secuencias 5' UTR complementarias que pueden unir genes de cadena ligera y pesada de Fab mediante PCR de superposición-extensión. WO 2013/040429 y US 2004/043923 describen el uso de ácidos nucleicos multiméricos para la generación de oligonucleótidos antisentido o para la unión de ligandos, respectivamente. Gong y col. (Nat. Struct. Mol. Biol., Vol. 20, n° 10, 1 de enero de 2013, páginas 1214-1220) describen dúplex de ARNm-ARNm que provocan automáticamente la desintegración del ARNm mediada por Staufen1.

25 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0003] La presente invención proporciona, entre otras cosas, ácidos nucleicos que codifican multiméricos que presentan una estabilidad superior para uso *in vivo* y *in vitro*. La presente invención también permite una mayor complejidad y eficacia para los agentes terapéuticos basados en ácidos nucleicos.

[0004] En particular, la presente invención proporciona un ácido nucleico multimérico de codificación (MCNA) que comprende dos o más polinucleótidos enlazados en sus extremos 3' de codificación de extremos a través de un puente de oligonucleótido que comprende un enlace de fosfodiéster 3'-3' invertido de tal manera que el compuesto MCNA comprende dos o más extremos 5', en donde cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores es un polirribonucleótido sintético que codifica una proteína de interés. En algunas realizaciones, uno o más de los extremos 5' se modifican para incluir una estructura de tapa de extremo 5'. En determinadas realizaciones, uno o más de los polinucleótidos codificadores que tienen un extremo 5' comprenden una estructura de tapa de extremo 5' para facilitar la traducción de los polinucleótidos codificadores. En determinadas realizaciones, uno o más de los polinucleótidos que tienen una estructura de extremo 5' comprende una estructura de tapa de extremo 5' para facilitar la estabilidad del MCNA.

[0005] En algunas realizaciones, cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores codifica una misma proteína. En algunas realizaciones, cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores codifica una proteína distinta.

[0006] En algunas realizaciones, el compuesto MCNA comprende tres o más polinucleótidos codificadores. En algunas realizaciones, el compuesto comprende cuatro o más polinucleótidos codificadores. En algunas realizaciones, el compuesto comprende cinco o más polinucleótidos codificadores.

[0007] En algunas realizaciones, uno o más de los polinucleótidos codificadores comprenden una región no traducida 5' (5' UTR) y/o una región 3' no traducida (3' UTR). En algunas realizaciones, uno o más de los polinucleótidos codificadores comprenden una 3' UTR. En algunas realizaciones, la 3' UTR tiene una longitud de 5-2.000 nucleótidos. En algunas realizaciones, la 3' UTR comprende una pluralidad de segmentos multi-A con espaciadores entre ellos. En algunas realizaciones, cada uno de los segmentos multi-A comprende de 8 a 50 adenosinas consecutivas. En algunas realizaciones, la pluralidad de segmentos multi-A varía de 1 a 100. En algunas realizaciones, los espaciadores tienen diferentes longitudes que van desde 5 a 100. En algunas realizaciones, los espaciadores comprenden ADN, ARN y/o bases modificadas. En algunas realizaciones, las bases modificadas se seleccionan de 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina. En algunas realizaciones, la 3' UTR comprende una estructura de pseudonudo. En algunas realizaciones, la 3' UTR no va seguida de una cola de poliadenilación (poli-A). En algunas realizaciones, uno o más de los polinucleótidos codificadores comprenden una cola poli-A. En algunas realizaciones, la cola poli-A tiene una longitud de 25 a 5000 nucleótidos. En algunas realizaciones, la 3' UTR se une a proteínas de unión a poli-A (PABP). En algunas realizaciones, el 3' UTR comprende un motivo de secuencia de "bucle de beso".

[0008] En algunas realizaciones, los nucleótidos que comprenden el puente de oligonucleótidos se seleccionan del

grupo que consiste de 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNAU, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina. En algunas realizaciones, el puente de oligonucleótidos comprende al menos un enlace covalente a un resto activo. En algunas realizaciones, el resto activo es un grupo de dirección, péptido, agente de contraste, molécula pequeña, proteína, ADN y/o ARN.

[0009] En algunas realizaciones, los polinucleótidos codificadores comprenden uno o más nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, los nucleótidos modificados se seleccionan del grupo que consiste en 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina. En algunas realizaciones, los nucleótidos modificados sustituyen del 1 al 100% de las bases nativas correspondientes. En algunas realizaciones, al menos el 25% de las uridinas se reemplazan con 2-tiouridinas. En algunas realizaciones, el 100% de las citidinas se reemplazan por 5-metilcitidinas. En algunas realizaciones, los nucleótidos modificados se modifican adicionalmente con una sustitución 4'-tio en el anillo de ribosa. En algunas realizaciones, los nucleótidos nativos se modifican con una sustitución 4'-tio en el anillo de ribosa.

[0010] En algunas realizaciones, los dos o más polinucleótidos codificadores en la MCNA comprenden cada uno una porción de polinucleótido que codifica una proteína terapéutica. En algunas realizaciones, los dos o más polinucleótidos codificadores del MCNA comprenden cada uno una porción polinucleotídica que codifica una enzima, un receptor, un ligando, una cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo, una nucleasa y/o una proteína de unión al ADN. En algunas realizaciones, los dos o más polinucleótidos codificadores en el MCNA comprenden cada uno una porción polinucleotídica que codifica una nucleasa.

[0011] En algunas realizaciones, un primer polinucleótido que codifica en el MCNA comprende una porción de polinucleótido que codifica una primera proteína y un segundo polinucleótido que codifica en el MCNA que comprende una porción de polinucleótido que codifica una segunda proteína que es la misma proteína que la primera proteína. En algunas realizaciones, un primer polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción polinucleotídica que codifica una primera proteína y un segundo polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción polinucleotídica que codifica una segunda proteína que es distinta de la primera proteína. En ciertas realizaciones, un primer polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción de polinucleótido que codifica una primera proteína en una clase de enzima, receptor, ligando, cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo, una nucleasa o una proteína de unión de ADN, y un segundo polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción de polinucleótido que codifica una segunda proteína que es distinta de la primera proteína pero en la misma clase que la primera proteína. En ciertas realizaciones, un primer polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción de polinucleótido que codifica una primera proteína en una clase de enzima, receptor, ligando, cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo, una nucleasa o una proteína de unión de ADN, y un segundo polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción polinucleotídica que codifica una segunda proteína que es distinta de la primera proteína y en una clase diferente de la primera proteína. En determinadas realizaciones, un primer polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción polinucleotídica que codifica una cadena ligera de un anticuerpo y un segundo polinucleótido codificante en el MCNA comprende una porción polinucleotídica que codifica una cadena pesada en el anticuerpo.

[0012] En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición que comprende el MCNA como se describe anteriormente, encapsulado o complejoado con un vehículo de suministro. En algunas realizaciones, el vehículo de administración se selecciona del grupo que consiste en liposomas, nanopartículas de lípidos, nanopartículas de lípidos sólidos, polímeros, virus, geles sol y nanogeles.

[0013] En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de la MCNA como se describió anteriormente en terapia. En algunas realizaciones, la MCNA se administra mediante una vía de administración seleccionada del grupo que consiste en administración intravenosa, administración subcutánea, administración oral, administración subdérmica, administración ocular, administración pulmonar por inyección intratraqueal (p. ej., nebulización), administración intramuscular, administración intratecal o parto intraarticular.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] Los dibujos tienen únicamente fines ilustrativos, no limitativos.

La Figura 1 muestra un MCNA ejemplar que comprende dos especies de ARN unidas mediante un dímero de nucleótidos de ARN invertido 3'-3'.

La Figura 2 muestra un MCNA ejemplar que comprende dos especies de ARN unidas mediante un dímero de nucleótido de ARN invertido 3'-3' en donde el MCNA está funcionalizado con un agente de direccionamiento GalNac tri-antenario.

La Figura 3 muestra un MCNA ejemplar que comprende dos especies de ARN unidas mediante un dímero de nucleótido de ARN invertido 3'-3' en donde el MCNA está funcionalizado con dos agentes de

direccionamiento GalNac tri-antenarios.

La Figura 4 muestra un esquema general para la síntesis de MCNA.

La Figura 5 muestra resultados ejemplares de EPO MCNA sintetizada detectada mediante electroforesis en gel. Las construcciones se sintetizaron en las siguientes condiciones: ARN ligasa 1 (A); ARN ligasa 1 + PEG al 10% (B); y ARN ligasa 2 (C).

La Figura 6 muestra resultados ejemplares de EPO MCNA sintetizada detectada mediante electroforesis en gel. El carril 1 muestra el ARN de EPO protegido sin cola. El carril 2 muestra una mezcla de EPO MCNA sin tratamiento con ADNasa. El carril 3 muestra una mezcla de EPO MCNA tratada con ADNasa.

La Figura 7 muestra un gráfico ejemplar del nivel de proteína hEPO secretada después de la transfección de células HEK293T con construcciones sintéticas que comprenden ARNm de EPO sin cola o MCNA que comprende ARNm de hEPO (1 microgramo por construcción).

La Figura 8 muestra resultados ejemplares de EPO MCNA sintetizada detectada mediante electroforesis en gel. El carril 1 contiene una escalera de ARN, el carril 2 contiene un producto de ligación para EPO MCNA que no se purificó, el carril 3 contiene un producto purificado sin reaccionar/reaccionado parcialmente y el carril 4 contiene un producto de ligación de EPO MCNA purificado.

La Figura 9 muestra un gráfico ejemplar del nivel de proteína hEPO secretada después de la transfección de células HEK293T con construcciones sintéticas que comprenden ARNm de EPO sin cola o MCNA purificada que comprende ARNm de hEPO (250 nanogramos por construcción).

La Figura 10 muestra un gráfico de ejemplo del nivel de actividad de la proteína hOTC medido en el lisado celular después de la transfección de células HEK293T con construcciones sintéticas que comprenden ARNm de hOTC sin cola (monómero de hOTC) o MCNA que comprende ARNm de hOTC.

La Figura 11 muestra un gráfico ejemplar del nivel de proteína hPAH producida después de la transfección de células HEK293T con construcciones sintéticas que comprenden ARNm de hPAH sin cola (monómero de hPAH) o MCNA que comprende ARNm de hPAH.

La Figura 12 muestra una transferencia de Western ejemplar que demuestra la producción de proteína hCFTR después de la transfección de células HEK293T con construcciones sintéticas que comprenden ARNm de hCFTR sin cola (monómero de hCFTR) o MCNA que comprende ARNm de hCFTR.

La Figura 13 muestra un gráfico ejemplar de la producción de citrulina medida en hígados de ratones después del tratamiento con hOTC MCNA encapsulado en nanopartículas lipídicas.

La Figura 14 muestra una transferencia de Western ejemplar que demuestra la producción de hOTC detectada en hígados de ratones después del tratamiento con hOTC MCNA o monómeros de hOTC encapsulados en nanopartículas lipídicas.

La Figura 15 muestra un gráfico ejemplar de la producción de citrulina medida en hígados de ratones después del tratamiento con ARNm de hOTC encapsulado en nanopartículas lipídicas.

La Figura 16 muestra un gráfico ejemplar que compara la producción de citrulina 1 semana después de la administración como porcentaje de la producción de citrulina 24 horas después de la administración en ratones tratados con ARNm de hOTC o MCNA de hOTC encapsulados en nanopartículas lipídicas.

La Figura 17 muestra un gráfico ejemplar de la proteína hPAH detectada en hígados de ratones knock-out (KO) para PAH 24 horas después de que se les administraron monómeros hPAH MCNA o hPAH encapsulados en nanopartículas lipídicas.

La Figura 18 muestra un gráfico ejemplar de los niveles de fenilalanina en suero en ratones con inactivación de PAH (KO) 24 horas después de que se les administró hPAH MCNA o monómeros de hPAH encapsulados en nanopartículas lipídicas.

La Figura 19 muestra un gráfico ejemplar de la proteína hEPO detectada en el suero de ratones de tipo silvestre 24 horas después de que se les administró hEPO MCNA o monómeros hEPO encapsulados en nanopartículas lipídicas.

La Figura 20 muestra una detección inmunohistoquímica ejemplar de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística humana (hCFTR) en el pulmón de ratón CFTR KO 24 horas y 7 días después del tratamiento con hCFTR MCNA encapsulado en nanopartículas lipídicas mediante aerosolización.

DEFINICIONES

[0015] A fin de que la presente invención sea comprendida más fácilmente, ciertos términos se definen primero a continuación. Las definiciones adicionales para los siguientes términos y otros términos se establecen a lo largo de la especificación. Las publicaciones y otros materiales de referencia a los que se hace referencia en este documento para describir los antecedentes de la invención también se proporcionan para dar detalles adicionales con respecto a la práctica de la invención.

[0016] *Aminoácido*: Como se usa aquí, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que se puede incorporar en una cadena polipeptídica. En algunas realizaciones, un aminoácido tiene la estructura general $H_2N-C(H)(R)-COOH$. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas realizaciones, un aminoácido es un d-aminoácido; en algunas realizaciones, un aminoácido es un 1-aminoácido. "Aminoácido estándar" se refiere a cualquiera de los veinte l-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en péptidos de origen natural. "Aminoácido no estándar" se refiere a cualquier aminoácido, distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de si se prepara sintéticamente o se obtiene de una fuente natural. Como se usa en este documento, "aminoácido sintético" abarca aminoácidos químicamente modificados, que incluyen, entre otros, sales, derivados de aminoácidos (como amidas) y/o sustituciones. Los aminoácidos, incluidos los aminoácidos carboxi y/o amino terminales en los péptidos, pueden modificarse mediante metilación, amidación, acetilación, grupos protectores y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la vida media circulante del péptido sin afectar negativamente su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o más modificaciones postraduccionales, tales como asociación con una o más entidades químicas (p. ej., grupos metilo, grupos acetato, grupos acetil, grupos fosfato, restos formilo, grupos isoprenoides, grupos sulfato, restos polietilenglicol, restos lípidos, restos de carbohidratos, restos de biotina, etc.). El término "aminoácido" se usa indistintamente con "residuo de aminoácido" y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un residuo de aminoácido de un péptido. Resultará evidente a partir del contexto en donde se utiliza el término si se refiere a un aminoácido libre o un residuo de un péptido.

[0017] *Animal*: Como se usa aquí, el término "animal" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a seres humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En determinadas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (p. ej., un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un ganado vacuno, un primate y/o un cerdo). En algunas realizaciones, los animales incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, insectos y/o gusanos. En algunas realizaciones, un animal no humano puede ser un animal transgénico, un animal modificado genéticamente y/o un clon.

[0018] *Aproximadamente o alrededor de*: Como se usa aquí, el término "aproximadamente" o "alrededor de", tal como se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro del 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12 %, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) del valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto (excepto cuando dicho número exceda el 100% de un valor posible).

[0019] *Biológicamente activo*: Como se usa aquí, el término "biológicamente activo" se refiere a una característica de cualquier agente que tiene actividad en un sistema biológico, y en particular en un organismo. P. ej., un agente que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico sobre ese organismo, se considera biológicamente activo.

[0020] *Administración*: como se usa en este documento, el término "administración" abarca la administración tanto local como sistémica. P. ej., la entrega de MCNA abarca situaciones en las que una MCNA se entrega a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y se retiene dentro del tejido diana (también denominada "distribución local" o "entrega local"), y situaciones en las que se administra un MCNA a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y secreta en el sistema circulatorio del paciente (p. ej., suero) y se distribuye sistemáticamente y es absorbida por otros tejidos (también denominada "distribución sistémica" o "entrega sistémica").

[0021] *Expresión*: como se usa en este documento, "expresión" de una secuencia de ácido nucleico se refiere a la traducción de un MCNA en un polipéptido, ensamblar múltiples polipéptidos en una proteína intacta (p. ej., enzima) y/o modificación postraducciona de un polipéptido o proteína completamente ensamblada (p. ej., enzima) En esta aplicación, los términos "expresión" y "producción" y equivalentes gramaticales, se utilizan de manera intercambiable.

[0022] *Funcional*: Como se usa en este documento, una molécula biológica "funcional" es una molécula biológica en una forma en donde exhibe una propiedad y/o actividad por la que se caracteriza.

[0023] *Vida media*: Como se usa aquí, el término "vida media" es el tiempo requerido para que una cantidad tal como

concentración o actividad de ácido nucleico o proteína descienda a la mitad de su valor medido al comienzo de un período de tiempo.

[0024] Mejorar, aumentar o reducir: Como se usa en el presente documento, los términos "mejorar", "aumentar" o "reducir", o gramaticales equivalentes, indican valores relativos a una medición de línea de base, tales como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en este documento, o una medición en un sujeto de control (o un sujeto de control múltiple) en ausencia del tratamiento descrito en este documento. Un "sujeto de control" es un sujeto que padece la misma forma de enfermedad que el sujeto que está siendo tratado, que tiene aproximadamente la misma edad que el sujeto que está siendo tratado.

[0025] *In vitro*: Como se usa aquí, el término "*in vitro*" se refiere a eventos que se producen en un entorno artificial, p. ej., en una prueba de recipiente para tubos o de reacción, en cultivo celular, *etc.*, en lugar de dentro de un organismo multi-celular.

[0026] *En Vivo*: Como se usa aquí, el término "*in vivo*" se refiere a eventos que se producen dentro de un organismo multicelular, como un animal no humano y humanos. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede usarse para referirse a eventos que ocurren dentro de una célula viva (a diferencia de, p. ej., sistemas *in vitro*).

[0027] Aislado: Como se usa aquí, el término "aislado" se refiere a una sustancia y/o entidad que haya sido (1) separada a partir de al menos algunos de los componentes con los que estaba asociado cuando se produce inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un entorno experimental), y/o (2) producido, preparado y/o fabricado por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas se pueden separar de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o más de aproximadamente el 99% de los otros componentes con los que se asociaron inicialmente. En algunas realizaciones, los agentes aislados son aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, o más de aproximadamente el 99% puro. Como se usa en este documento, una sustancia es "pura" si está sustancialmente libre de otros componentes. Como se usa en este documento, el cálculo del porcentaje de pureza de sustancias aisladas y/o entidades no debe incluir excipientes (p. ej., tampón, disolvente, agua, *etc.*).

[0028] ARN mensajero (ARNm): Como se usa aquí, el término "ARN mensajero (ARNm)" o "ARNm" se refiere a un polinucleótido que codifica al menos un polipéptido. El ARNm, como se usa en este documento, abarca ARN tanto modificado como no modificado. El ARNm puede contener una o más regiones codificantes y no codificantes. El ARNm puede purificarse a partir de fuentes naturales, producirse usando sistemas de expresión recombinantes y opcionalmente purificarse, sintetizarse químicamente, *etc.* Cuando sea apropiado, p. ej., en el caso de moléculas sintetizadas químicamente, el ARNm puede comprender análogos de nucleósidos tales como análogos que tienen bases o azúcares químicamente modificados, modificaciones de la cadena principal, *etc.* Una secuencia de ARNm se presenta en la dirección 5' a 3' a menos que se indique lo contrario. Una molécula de ARNm típica tiene un extremo 5' y un extremo 3'. En algunas realizaciones, un ARNm es o comprende nucleósidos naturales (p. ej., adenosina, guanosina, citidina, uridina); análogos de nucleósidos (p. ej., 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metilo adenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinilcitidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, oguanina (6) y metilo 2-tiocitidina); bases modificadas químicamente; bases biológicamente modificadas (p. ej., bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (p. ej., 2'-fluororibosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (p. ej., fosforotioatos y enlaces 5'-N-fosforamida).

[0029] Ácido nucleico: Como se usa aquí, el término "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que es o puede ser incorporado en una cadena de polinucleótido. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un compuesto y/o sustancia que se incorpora o se puede incorporar a una cadena polinucleotídica mediante un enlace fosfodiéster. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a residuos de ácido nucleico individuales (p. ej., nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a una cadena de polinucleótidos que comprende residuos de ácido nucleico individuales. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ARN así como ADN y/o ADNc de hebra sencilla y/o doble.

[0030] Paciente: Como se usa aquí, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier organismo para el que una composición proporcionada se puede administrar, p. ej., para propósitos experimental, diagnóstico, profiláctico, cosmético, y/o con fines terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (p. ej., mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano. Un ser humano incluye formas prenatales y posnatales.

[0031] Farmacéuticamente aceptable: El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente

documento, se refiere a sustancias que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0032] *Sal farmacéuticamente aceptable:* Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. P. ej., SM Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glutanoheptonato, heptosulfato, hexerofosfato, glutanoconato hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N+(C_{1-4} \text{ alquilo})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato y arilo sulfonato. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales formadas a partir de la cuaternización de una amina usando un electrófilo apropiado, p. ej., un haluro de alquilo, para formar una sal amino alquilada cuaternizada.

[0033] *Distribución o administración sistémica:* Como se usa en el presente documento, los términos "distribución sistémica", "administración sistémica", o equivalentes gramaticales, se refiere a un mecanismo de entrega o distribución o enfoque que afecta a todo el cuerpo o un entero organismo. Típicamente, la distribución o administración sistémica se logra a través del sistema de circulación del cuerpo, p. ej., el torrente sanguíneo. En comparación con la definición de "distribución o administración local".

[0034] *Asunto:* Como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un humano o cualquier animal no humano (p. ej., ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado, cerdos, oveja, caballo o primate). Un ser humano incluye formas prenatales y posnatales. En muchas realizaciones, un sujeto es un ser humano. Un sujeto puede ser un paciente, que se refiere a un ser humano que se presenta a un proveedor médico para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. El término "sujeto" se usa aquí de manera intercambiable con "individuo" o "paciente". Un sujeto puede padecer o ser susceptible a una enfermedad o trastorno, pero puede presentar o no síntomas de la enfermedad o trastorno.

[0035] *Sustancialmente:* Como se usa aquí, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir la extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto en las técnicas biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a completarse y/o proceden a la completitud o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término "sustancialmente" se usa en el presente documento para capturar la posible falta de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

[0036] *Tejidos diana:* Como se usa aquí, el término "tejidos diana" se refiere a cualquier tejido que se ve afectado por una enfermedad a ser tratada. En algunas realizaciones, los tejidos diana incluyen aquellos tejidos que presentan patología, síntoma o característica asociados a la enfermedad.

[0037] *Cantidad terapéuticamente eficaz:* Como se usa aquí, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico agente significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que sufre de o es susceptible a una enfermedad, trastorno, y/o condición, a tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de los síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos en la técnica apreciarán que una cantidad terapéuticamente eficaz se administra típicamente mediante un régimen de dosificación que comprende al menos una dosis unitaria.

[0038] *Tratamiento:* Como se usa aquí, el término "tratar", "tratamiento" o "tratado" se refiere a cualquier método utilizado para parcial o completamente aliviar, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, la aparición de retardo de, reducir la gravedad de y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o condición particular. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no muestra signos de una enfermedad y/o exhibe solo signos tempranos de la enfermedad con el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0039] La presente invención proporciona, entre otras cosas, composiciones que comprenden ácidos nucleicos codificadores multiméricos (MCNA). En particular, la presente invención proporciona compuestos MCNA que

comprenden dos o más polinucleótidos codificadores unidos en sus extremos 3' mediante un puente oligonucleotídico que comprende un enlace fosfodiéster invertido 3'-3' de manera que el compuesto MCNA comprende dos o más extremos 5', en donde cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores es un polirribonucleótido sintético que codifica una proteína de interés. Los métodos para sintetizar los mismos se describen en este documento. En algunas realizaciones, los polirribonucleótidos sintéticos de la invención codifican polipéptidos, proteínas, enzimas, un anticuerpo o un receptor.

[0040] Mientras que la administración de polinucleótidos exógenos (p. ej., ADN o ARN) representa un avance significativo para el tratamiento de enfermedades, la administración de tales polinucleótidos exógenos a menudo se ve obstaculizada por la limitada estabilidad de tales polinucleótidos, particularmente después de su administración *in vivo*. P. ej., después de su administración a un sujeto, muchos polinucleótidos pueden estar sujetos a degradación por nucleasa (p. ej., exonucleasa y/o endonucleasa). La degradación de la nucleasa puede influir negativamente en la capacidad de un polinucleótido para alcanzar una célula diana o para ser transcrito y/o traducido, cuyo resultado es impedir que el polinucleótido exógeno ejerza un efecto terapéutico pretendido.

[0041] El MCNA de la presente invención puede exhibir una mayor estabilidad *in vivo* en comparación con un único polinucleótido no ligado a otro polinucleótido por su extremo 3' (en adelante 'polinucleótido monomérico'). Alternativamente o además, el MCNA de la presente invención, cuando se administra *in vivo*, puede conducir a una producción de proteína mejorada en comparación con un polinucleótido monomérico que codifica la misma proteína. El MCNA de la presente invención, cuando se administra a un sujeto, también puede ser tolerado mejor por el sujeto en comparación con un polinucleótido monomérico correspondiente.

Ácidos nucleicos codificadores multiméricos (MCNA)

[0042] La presente memoria proporciona composiciones que comprenden ácidos nucleicos codificadores multiméricos (MCNA) y los métodos para la síntesis de los mismos. En particular, la presente invención proporciona compuestos MCNA que comprenden dos o más polinucleótidos codificadores en sus extremos 3' mediante un puente oligonucleotídico que comprende un enlace fosfodiéster invertido 3'-3' de manera que el compuesto MCNA comprende dos o más extremos 5', donde cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores es un polirribonucleótido sintético que codifica una proteína de interés. En algunas realizaciones, cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores codifica una misma proteína. En algunas realizaciones, cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores codifica una proteína distinta. En algunas realizaciones, cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores que codifican una proteína distinta están presentes en igual número. En algunas realizaciones, cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores que codifican una proteína distinta están presentes en números desiguales (p. ej., 2 copias de un polinucleótido que codifica la proteína de interés # 1 y 1 copia de un polinucleótido que codifica la proteína de interés # 2). En algunas realizaciones, un compuesto MCNA comprende tres o más polinucleótidos codificadores. En algunas realizaciones, un compuesto MCNA comprende cuatro o más polinucleótidos codificadores. En algunas realizaciones, un compuesto MCNA comprende cinco o más polinucleótidos codificadores.

[0043] En algunas realizaciones, un compuesto MCNA que comprende dos o más polinucleótidos codificadores que codifica una o más cadenas de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. En algunas realizaciones, los dos o más polinucleótidos codificadores codifican una cadena pesada y una cadena ligera de un anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo es una inmunoglobulina intacta, (Fab)₂, (Fab')₂, Fab, Fab' o scFv. En algunas realizaciones, el anticuerpo es una IgG. En algunas realizaciones, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en anti-CCL2, anti-lisil similar a oxidasa 2 (LOXL2), anti-Flt-1, anti-TNF- α , anti-receptor de interleucina-2R α (CD25), anti-TGF β , anti-factor de activación de células B, anti-integrina alfa-4, anti-BAGE, anti-beta-catenina/m, anti-Bcr-abl, anti-CS, anti-CA125, anti-CAMEL, anti-CAP-1, anti-CASP-8, anti-CD4, anti-CD19, anti-CD20, anti-CD22, anti-CD25, anti-CDC27/m, anti-CD 30, anti-CD33, anti-CD52, anti-CD56, anti-CD80, anti-CDK4/m, anti-CEA, anti-CT, anti-CTL4, anti-Cyp-B, anti-DAM, anti-EGFR, anti-ErbB3, anti-ELF2M, anti-EMMPRIN, anti-EpCam, anti-ETV6-AML1, anti-HER2, anti-G250, anti-GAGE, anti-GnT-V, anti-Gp100, anti-HAGE, anti-HER-2/neu, anti-HLA-A*0201-R170I, antiILGF-1R, anti-IL-2R, anti-IL-S, anti-MC1R, anti-miosina/m, anti-MUC1, anti-MUM-1, -2, -3, anti-proteinasa-3, anti-p190 minor bcr-abl, anti-Pml/RAR α , anti-PRAMS, anti-PSA, anti-PSM, anti-PSMA, anti-RAGE, anti-RANKL, anti-RUI o RU2, anti-SAGE, anti-SART-1 o anti-SART-3, anti-survivina, anti-TEL/AML1, anti-TPI/m, anti-TRP-1, anti-TRP-2, anti-TRP- 2/INT2 y anti-VEGF o anti-receptor de VEGF.

[0044] En algunas realizaciones, un compuesto MCNA que comprende dos o más polinucleótidos codificadores codifica una o más nucleasas. En algunas realizaciones, cada una de las una o más nucleasas se selecciona del grupo que comprende Cas9, nucleasas con dedos de zinc (ZFN), TALEN, endonucleasas autodirigidas, meganucleasas autodirigidas y combinaciones de las mismas. Nucleasas ejemplares incluyen *Afu* uracilo-ADN glicosilasa (UDG), *Tma* endonucleasa III, *Tth* endonucleasa IV, UDG termolábil de Antártida, APE 1, Cas9 nucleasa NLS (*S. pyogenes*), Cas9 nucleasa (*S. Pyogenes*), DNasa I, Endonucleasa IV, Endonucleasa V, Endonucleasa VIII, Exonucleasa I, Exonucleasa III (*E. coli*), Exonucleasa T, Exonucleasa V (RecBCD), Exonucleasa VII, Exonucleasa VIII (truncada), Fpg, hAAG, hOGG1, hSMUG1, Exonucleasa Lambda, Nucleasa micrococcal, nucleasa de judía mungca, nucleasa BAL-31, RecA β , RecJ β , T4 PDG (T4 endonucleasa V), T5 exonucleasa, T7 endonucleasa I, T7 exonucleasa, termoestable FEN1, inhibidor de uracilo glicosilasa (UGI). Ejemplos de nucleasas autodirigidas incluyen I-AabMI, I-Anil, I-CeuI, I-CkaMI, I-CpaMI, I-CreI, I-DmOI, I-GpeMI, I-GpiI, I-GzeI, I-GzeII, I-HjeMI, I-LtrI, I-LtrWI, I-MpeMI, I-MsoI, I-OnuI, I-PanMI, I-SceI,

I-SmaMI, I-Vdi141I, PI-SceI, I-CreI (m), I-MsoI (m), I-OnuI (E2), I-Anil/I-OnuI, I-Dmol/I-CreI, I-Gpil/I-OnuI, I-Gzel/I-PanMI, I-Ltrl/I-PanMI, I-OnuI/I-Ltrl, I-AaeMIP, I-ApaMIP, I-GzeMIIP, I-NcrMIP, I-OsoMIIP, I-OsoMIP, I-PanMIIP, I-PanMIIP, I-ScuMIIP, I-ScuMIIP, I-ScuMIP e I-ScuMIVP.

- 5 **[0045]** En algunas realizaciones, cada polinucleótido de codificación comprende una parte de polinucleótido que es un ARNm transcrito de un gen y/o para una proteína seleccionada de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5 o en la Tabla 6.

TABLA 1

ENFERMEDAD/ TRASTORNOS	GEN(ES)
Neoplasia	PTEN; ATM; ATR; EGFR; ERBB2; ERBB3; ERBB4; Notch1; Notch2; Notch3; Notch4; AKT; AKT2; AKT3; HIF; H1Fla; HIF3a; Met; HRG; Bcl2; PPARalfa; PPAR gamma; WT1 (tumor de Wilms); Miembros de la familia receptora de FGF (5 miembros: 1, 2, 3, 4, 5); CDKN2a; APC; RB (retinoblastoma); MEN1; VHL; BRCA1; BRCA2; AR (receptor de andrógenos); TSG101; IGF; Receptor IGF; Igfl (4 variantes); Igf2 (3 variantes); Receptor de Igfl; Receptor de Igf2; Bax; Bcl2; familia de las caspasas (9 miembros: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12); Kras; APC
Degeneración macular relacionada con la edad	Aber; Ccl2; Cc2; cp (ceruloplasmina); Timp3; catepsinaD; Vldlr; Ccr2
Trastornos de la esquizofrenia	Neuregulini (Nrg1); Erb4 (receptor de Neuregulin); Complexin1 (Cplx1); Tph1 Triptófano hidroxilasa; Tph2 Triptófano hidroxilasa 2; Neurexina 1; GSK3; GSK3a; GSK3b; 5-HTT (SIC6a4); COMT; DRD (Drdla); SLC6A3; DAOA; DTNBP1; Dao (Dao1)
Trastornos de la repetición de trinucleótidos	HTT (Huntington's Dx); SBMA/SMAXI/AR (Kennedy Dx); FXN/X25 (Ataxia de Friedrich); ATX3 (Dx de Machado-Joseph); ATXN1 y ATXN2 (ataxias espinocerebelosas); DMPK (distrofia miotónica); Atrofin-1 y Atn1 (DRPLA Dx); CBP (Creb-BP-inestabilidad global); VLDLR (Alzheimer); Atxn7; Atxn10
Síndrome X frágil	FMR2; FXR1; FXR2; mGLUR5
Trastornos relacionados con la secretasa	APH-1 (alfa y beta); Presenilina (Psen1); nicastrina (Ncstn); PEN-2
Otros	Nos1; Parp1; Natl; Nat2
Trastornos relacionados con priones	Prp
ALS	SOD1; ALS2; STEX; FUS; TARD BP; VEGF (VEGF-a; VEGF-b; VEGF-c)
Drogadicción	Prkce (alcohol); Drd2; Drd4; ABAT (alcohol); GRIA2; Grm5; Grin1; Htr1b; Grin2a; Drd3; Pdyn; Gria1 (alcohol)
Autismo	Mecp2; BZRAP1; MDGA2; Sema5A; Neurexina 1; X frágil (FMR2 (AFF2); FXR1; FXR2; MgluR5)
Enfermedad de Alzheimer	E1; CHIP; UCH; UBB; Tau; LRP; PICALM; Clusterina; PS1; SORL1; CR1; Vld1r; Uba1; Uba3; CHIP28 (Aqp1, acuaporina 1); Uchl1; Uchl3; APP
Inflamación	IL-10; IL-1 (IL-1a; IL-1b); IL-13; IL-17 (IL-17a (CTLA8); IL-17b; IL-17c; IL-17d; IL-171); 11-23; Cx3crl; ptpn22; TNFa; NOD2/CARD15 para IBD; IL-6; IL-12 (IL-12a; IL-12b); CTLA4; Cx3crl
Enfermedad de Parkinson	x-Sinucleína; DJ-1; LRRK2; Parkin; PINK1

TABLA 2

FUNCION CELULAR	GENES
Enfermedades y trastornos de la sangre y de la coagulación	Anemia (CRAN1, CDA1, RPS19, DBA, PKLR, PK1, NT5C3, UMPH1, PSNI, RHAG, RH50A, NRAMP2, SPTB, ALAS2, ANH1, ASB, ABCB7, ABC7, ASAT); Síndrome de linfocitos desnudos (TAPBP, TPSN, TAP2, ABCB3, PSF2, RING11, MHC2TA, C2TA, RFX5, RFXAP, RFX5), trastornos hemorrágicos (TBXA2R, P2RX1, P2X1); Factor Hand factor similar a H 1 (HF1, CFH, HUS); Factor V y Factor VIII (MCFD2); Deficiencia de factor VII (F7); Deficiencia de factor X (FIO); Deficiencia de factor XI (F11); Deficiencia de factor XII (F12, HAF); Deficiencia de factor XIIIa (F13A1, F13A); Deficiencia de factor XIIIB (F13B); Anemia de Fanconi (FANCA, FACA, FA1, FA, FAA, FAAP95, FAAP90, FLJ34064, FANCB, FANCC, FACC, BRCA2, FANCD1, FANCD2, FANCD, FACD, FAD, FANCE, FACE, FANCF, XRCC9, FANCGACH1, BR1PI, FANCI, PHF9, FANCL, FANCM, KIAA1596); Trastornos de linfocitosis hemofagocítica (PRF1, HPLH2, UNC13D, MUNC13-4, HPLH3, HLH3, FHL3); Hemofilia A (F8, FSC, HEMA); Hemofilia B (F9, HEMB); Trastornos hemorrágicos (PI, ATT, F5); Deficiencias y trastornos de leucocitos (ITGB2, CD18, LCAMB, LAD, EIF2B1, EIF2BA, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B5, LVWM, CACH, CLE, EIF2B4); Anemia de células falciformes (HBB); Talasemia (HBA2, HBB, HBD, LCRB, HBA1).
Desregulación celular y enfermedades y trastornos oncológicos	Linfoma no Hodgkin de células B (BCL7A, BCL7); Leucemia (TALI, TCL5, SCL, TAL2, FLT3, NBS1, NBS, ZNFN1A1, 1KI, LYF1, HOXD4, HOX4B, BCR, PHL, TODOS, ARNT, KRAS2, RASK2, GMP5, AFIO, ARHGEF12, LARG2, CALM, CLTH, CEBPA, CEBP, CHIC2, BTL, FLT3, KIT, PBT, LPP, NPMI, NUP214, D9S46E, CAN, CAIN, RUNXI, CBFA2, AML1, WHSC1LI, NSD3, FLT3, AF1Q, NPM1, NUMA1, ZNF145, PLZF, PML, MYL, STAT5B, AF1Q, CALM, CLTH, ARL11, ARLTS1, P2RX7, P2X7, BCR, LMC, PHL, TODOS, GRAF, NF1, VRNF, WSS, NFNS, PTPN11, PTP2C, SHP2, NS1, BCL2, CCND1, PRAD1, BCL1, TCRA, GATA1, GF1, ERYF1, NFE1, ABLI, NQO1, DIA4, NMOR1, NUP214, D9S46E, CAN, CAIN).
Inflamación y enfermedades y trastornos inmunológicos	SIDA (KIR3DL1, NKAT3, NKB1, AMB11, K1R3DS1, IFNG, CXCL12, SD F1); Síndrome linfoproliferativo autoinmune (TNFRSF6, APT1, FAS, CD95, ALPS1A); Inmunodeficiencia combinada, (IL2RG, SCIDX1, SCIDX, IMD4); HN-1 (CCL5, SCYA5, D17S136E, TCP228), susceptibilidad o infección por VIH (IL10, Csf1, CMKBR2, CCR2, CMKBR5, CCKR5 (CCR5)); Inmunodeficiencias (CD3E, CD3G, AICDA, AID, HIGM2, TNFRSF5, CD40, UNG, DGU, HIGM4, TNFSF5, CD40LG, HIGM1, IGM, FOXP3, IPEX, AID).
	XPID, PIDX, TNFRSF14B, TACI; Inflamación (IL-10, IL-1 (IL-1a, IL-1b), IL-13, IL-17 (IL-17a (CTLA8), IL-17b, IL-17c, IL-17d, IL-171), 11-23, Cx3cl, ptpn22, TNFa, NOD2/CARD15 para IBD, IL-6, IL-12 (IL-12a, IL-12b), CTLA4, Cx3cl); Inmunodeficiencias combinadas graves (SCID) (JAK3, JAKL, DCLREIC, ARTEMIS, SCIDA, RAG1, RAG2, ADA, PTPRC, CD45, LCA, IL7R, CD3D, T3D, IL2RG, SCIDX1, SCIDX, IMD4).
Enfermedades y trastornos metabólicos, hepáticos, renales y proteicos	Neuropatía amiloide (TTR, PALB); Amiloidosis (APOA1, APP, AAA, CVAP, AD1, GSN, FGA, LYZ, TTR, PALB); Cirrosis (KRT18, KRT8, CIRH1A, NAIC, TEX292, KIAA1988); Fibrosis quística (CFTR, ABCC7, CF, MRP7); Enfermedades por almacenamiento de glucógeno (SLC2A2, GLUT2, G6PC, G6PT, G6PT1, GAA, LAMP2, LAMPB, AGL, GDE, GBE1, GYS2, PYGL, PFKM); Adenoma hepático, 142330 (TCF1, HNF1A, MODY3), insuficiencia hepática, inicio temprano y trastorno neurológico (SCOD1, SCO1), deficiencia de lipasa hepática (LIPC), hepatoblastoma, cáncer y carcinomas (CTNNB1, PDGFRL, PDGRL, PRLTS, AX1 AXIN, CTNNB1, TP53, P53, LFS1, IGF2R, MPRI, MET, CASP8, MCH5; Enfermedad renal quística medular (UMOD, HNFJ, FJHN, MCKD2, ADMCKD2); Fenilcetonuria (PAH, PKU1, QDPR, DHPR, PTS) enfermedad renal y hepática (FCYT, PKHD1, ARPKD, PKD1, PKD2, PKD4, PKDTS, PRKCSH, G19P1, PCLD, SEC63).
Enfermedades y trastornos musculares/esqueléticos	Distrofia muscular de Becker (DMD, BMD, MYF6), distrofia muscular de Duchenne (DMD, BMD); Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (LMNA, LMN1, EMD2, FPLD, CMDIA, HGPS, LGMD1B, LMNA, LMNI, EMD2, FPLD, CMD1A); Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHMD1A, FSHD1A); Distrofia muscular (FKRP, MDC1C, LGMD2I, LAMA2, LAMM, LARGE, KIAA0609, MDC1D, FCMD, TTID, MYOT, CAPN3, CANP3, DYSF, LGMD2B, SGCG, LGMD2C, DMDA1, ADLMD, D2AG2, DMDA, SGCB, LGMD2E, SGCD, SGD, LGMD2F, CMD1L, TCAP, LGMD2G, CMD1N, TRIM32, HT2A, LGMD2H, FKRP, MDC1C, LCMD21, TTN, CMD1G, TMD, LGMD2J, POMT1D, CAV3, LGMD2J, POMT1D, CAV3, RSPN, PLEC1, PLTN, EBS1); Osteopetrosis (LRP5, BMND1, LRP7, LR3, OPPG, VBCH2, CLCN7, CLC7, OPTA2, OSTMI, GL, TCIRG1, TIRC7, OC116, OPTB1); Atrofia muscular (VAPB, VAPC, ALS8, SMN1, SMA1, SMA2, SMA3, SMA4, BSCL2, SPG17, GARS, SMAD1, CMT2D, HEXB, IGHMBP2, SMUBP2, CATF1, SMARD1).

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Enfermedades y trastornos neurológicos y neuronales	ALS (SOD1, ALS2, STEX, FUS, TARDBP, VEGF (VEGF-a, VEGF-b, VEGF-c); enfermedad de Alzheimer (APP, AAA, CVAP, AD1, APOE, AD2, PSEN2, AD4, STM2, APBB2, FE65LI, NOS3, PLAUI, URK, ACE, DCPI, ACEI, MPO, PAC1PI, PAXIPIL, PTIP, A2M, BLMH, BMH, PSEN1, AD3); Autismo (Mecp2, BZRAP1, MDGA2, Sema5A, Neurexin 1, GLO1, MECP RTT, PPMX, MRX16, MRX79, NLGN3, NLGN4, KIAA1260, AUTSX2); X frágil
	Síndrome (FMR2, FXR1, FXR2, mGLUR5), enfermedad de Huntington y trastornos similares a enfermedades (HD, IT15, PRNP, PRIP, JPH3, JP3, HDL2, TBP, SCA17); Enfermedad de Parkinson (NR4A2, NURR1, NOT, TINUR, SNCAIP, TBP, SCA17, SNCA, NACP, PARK1, PARK4, DJ1, PARK7, LRRK2, PARK8, PINK1, PARK6, UCHL1, PARK5, SNCA, NACP, PARK1, PARK4, PARK2, PDJ, DBH, NDUFV2); Síndrome de Rett (MECP2, RTT, PPMX, MRX16, MRX79, CDKL5, STK9, MECP2, RTT, PPMX, MRX16, MRX79, x-sinucleína, DJ-1); Esquizofrenia (Neuregulin1 (Nrg1), Erb4 (receptor para Neuregulin), Complexin1 (Cplx1), Tph1 Triptófano hidroxilasa, Tph2, Triptófano hidroxilasa 2, Neurexina 1, GSK3, GSK3a, GSK3b, 5-HT4a (Dr SIC6a, DR)), SLC6A \ beta, DAOA, DTNBP1, Dao (Dao1)); Trastornos relacionados con la secretasa (APH-1 (alfa y beta), presenilina (Psen1), nicastrina, (Ncstn), PEN-2, Nos1, Parp1, Natl, Nat2); Trastornos por repetición de trinucleótidos (HTT (Huntington's Dx), SBMA/SMAX1/AR (Kennedy Dx), FXN/X25 (Friedrich's Ataxia), ATX3 (Machado-Joseph's Dx), ATXN1 y ATXN2 (ataxias espinocerebelosas), DMPK (distrofia miotónica), Atrophin-1 y Atn1 (DRPLA Dx), CBP (Creb-BP-inestabilidad global), VLDLR (Alzheimer), Atxn7, Atxn10)
Enfermedades y trastornos oculares	Degeneración macular relacionada con la edad (Aber, Ccl2, CC2, cp (ceruloplasmina), Timp3, cathepsinaD, Vldlr, Ccr2); Catarata (CRYAA, CRYA1, CRYBB2, CRYB2, PITX3, BFSP2, CP49, CP47, CRYAA, CRYAI, PAX6, AN2 MGDA, CRYBA1, CRYB1, CRYGC, CRYG3, CCL, LIM2, MP19, CRYGD, CP472, CRYGD, HSF4, CTM, HSF4, CTM, MIP, AQPO, CRYAB, CRYA2, CTPP2, CRYBB1, CRYGD, CRYG4, CRYBB2, CRYB2, CRYGC, CRYG3, CCL, CRYAA, CRYA1, GJA8, CX50, CAE3X, CAE3, CCM1, CAM, KRIT1); Enturbiamiento y distrofia corneal (APOA1, TGFB1, CsD2, CDGG1, CsD, BIGH3, CDG2, TACSTD2, TROP2, M1SI, VSX1, RINX, PPCD, PPD, KTCN, COL8A2, FECD, PPCD2, PIP5K3, CFD); Córnea plana congénita (KERA, CNA2); Glaucoma (MYOC, TIGR, GLCIA, JOAG, GPOA, OPTN, GLC1E, FIP2, HYPL, NRP, CYP1BI, GLC3A, OPA1, NTG, NPG, CYP1BI, GLC3A); Amaurosis congénita de Leber (CRB1, RP12, CRX, CORD2, CRD, RPGRIP1, LCA6, CORD9, RPE65, RP20, AIPL1, LCA4, GUCY2D, GUC2D, LCA1, CORD6, RDH12, LCA3); Distrofia macular (ELOVL4, ADMD, STGD2, STGD3, RDS, RP7, PRPH2, PRPH, AVMD, AOFMD, VMD2).
Epilepsia	NHLRC1, EPM2A, EPM2B
Distrofia muscular de Duchenne	DMD, BMD
SIDA	KIR3DL1, NKAT3, NKB1, AMB11, KIR3DS1, IFNG, CDDCL12, SDF1
Deficiencia de alfa 1-antitripsina	SERPINA1 [inhibidor de la peptidasa de serpina, cladoA (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1]; SERPINA2 [inhibidor de la peptidasa de serpina, cladoA (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 2]; SERPINA3 [inhibidor de la peptidasa de serpina, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 3]; SERPINA5 [inhibidor de la peptidasa de serpina, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 5]; SERPINA6 [inhibidor de la peptidasa de serpina, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 6]; SERPINA7 [inhibidor de la peptidasa de serpina, Glade A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 7]; SERPINA6 (inhibidor de la peptidasa de serpina, cladeA (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 6)

TABLA 3

FUNCION CELULAR	GENES
Señalización PI3K/AKT	PRKCE; ITGAM; ITGA5; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; PTEN; EIF4E; PRKCZ; GRK6; MAPK1; TSC1; PLK1; AKT2; IKBKB; PIK3CA; CDK8; CDKN1B; NFKB2; BCL2; PIK3CB; PPP2R1A; MAPK8; BCL2L1; MAPK3; TSC2; ITGA1; KRAS; EIF4EBP1; RELA; PRKCD; NOS3; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PPP2CA; PIM1; ITGB7; YWHAZ; ILK; TP53; RAF1; IKBKG; RELB; DYRK1A; CDKN1A; ITGB1; MAP2K2; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3RI; CHUK; PDPK1; PPP2R5C; CTNNB1; MAP2K1; NFKB1; PAK3; ITGB3; CCND1; GSK3A; FRAP1; SFN; ITGA2; TTK; CsNK1A1; BRAF; GSK3B; AKT3; FOXO1; SGK; HSP90AA1; RPS6KB1
Señalización ERK/MAPK	PRKCE; ITGAM; ITGA5; HSPB1; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; RAP1A; TLN1; EIF4E; ELK1; GRK6; MAPK1; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; CREB1; PRKCD; PTK2; FOS; RPS6KA4; PIK3CB; PPP2R1A; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; ITGA1; ETS1; KRAS; MYCN; EIF4EBP1; PPARG; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; SRC; CDK2; PPP2CA; PIM1; PIK3C2A; ITGB7; YWHAZ; PPP1CC; KSR1; PXN; RAF1; FYN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4; PIK3RI; STAT3; PPP2R5C; MAP2K1; PAK3; ITGB3; ESR1; ITGA2; MITK; CsNK1A1; CRKL; BRAF; ATF4; PRKCA; SRF; STAT1; SGK
Señalización del receptor de glucocorticoides	RAC1; TAF4B; EP300; SMAD2; TRAF6; PCAF; ELK1; MAPK1; SMAD3; AKT2; IKBKB; NCOR2; UBE21; PIK3CA; CREB1; FOS; HSPA5; NFKB2; BCL2; MAP3K14; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; BCL2L1; MAPK3; TSC22D3; MAPK10; NRIP1; KRAS; MAPK13; RELA; STAT5A; MAPK9; NOS2A; PBX1; NR3C1; PIK3C2A; CDKN1C; TRAF2; SERPINE1; NCOA3; MAPK14; TNF; RAF1; IKBKG; MAP3K7; CREBBP; CDKN1A; MAP2K2; JAK1; IL8; NCOA2; AKT1; JAK2; PIK3R1; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; TGFB1; ESR1; SMAD4; CEBPB; WNT; ARKANSAS; AKT3; CCL2; MMP1;
	STAT1; IL6; HSP90AA1
Señalización de guía axonal	PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; CXCR4; ADAM12; IGF1; RAC1; RAP1A; EIF4E; PRKCZ; NRP1; NTRK2; ARHGEF7; SMO; ROCK2; MAPK1; PGF; RAC2; PTPN11; GNAS; AKT2; PIK3CA; ERBB2; PRKCI; PTK2; CFL1; GNAQ; PIK3CB; CXCL12; PIK3C3; WNT11; PRKD1; GNB2L1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PIK3C2A; ITGB7; GLI2; PXN; VASP; RAF1; FYN; ITGB1; MAP2K2; PAK4; ADAM17; AKT1; PIK3R1; GLI1; WNT5A; ADAM10; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; VEGFA; ITGA2; EPHA8; CRKL; RND1; GSK3B; AKT3; PRKCA
Señalización del receptor de efrina	PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; CXCR4; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; RAP1A; GRK6; ROCK2; MAPK1; PGF; RAC2; PTPN11; GNAS; PLK1; AKT2; DOK1; CDK8; CREB1; PTK2; CFL1; GNAQ; MAP3K14; CXCL12; MAPK8; GNB2L1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; SRC; CDK2; PIM1; ITGB7; PXN; RAF1; FYN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4; AKT1; JAK2; STAT3; ADAM10; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; VEGFA; ITGA2; EPHA8; TTK; CsNK1A1; CRKL; BRAF; PTPN13; ATF4; AKT3; SGK
Señalización del citoesqueleto de actina	ACTN4; PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; EN S; ARHGEF7; GRK6; ROCK2; MAPK1; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; PTK2; CPL1; PIK3CB; MYH9; DIAPH1; PIK3C3; MAPK8; F2R; MAPK3; SLC9A1; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; ITGB7; PPP1CC; PXN; VIL2; RAF1; GSN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4; PIP5K1A; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; APC; ITGA2; TTK; CsNK1A1; CRKL; BRAF; VAV3; SGK
Señalización de la enfermedad de Huntington	PRKCE; IGF1; EP300; RCOR1; PRKCZ; HDAC4; TGM2; MAPK1; CAPNS1; AKT2; EGFR; NCOR2; SP1; CAPN2; PIK3CA; HDAC5; CREB1; PRKCI; HSPA5; DESCANSO; GNAQ; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; IGF1R; PRKD1; GNB2L1; BCL2L1; CAPN1; MAPK3; CASP8; HDAC2; HDAC7A; PRKCD; HDAC11; MAPK9; HDAC9; PIK3C2A; HDAC3; TP53; CASP9; CREBBP; AKT1; PIK3R1; PDPK1; CASP1; APAF1; FRAP1; CASP2; JUN; BAX; ATF4; AKT3; PRKCA; CLTC; SGK; HDAC6; CASP3
Señalización de apoptosis	PRKCE; ROCK1; OFERTA; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; BAK1; BIRC4; GRK6; MAPK1; CAPNS1; PLK1; AKT2; IKBKB; CAPN2; CDK8; FAS; NFKB2; BCL2; MAP3K14; MAPK8; BCL2L1; CAPN1; MAPK3; CASP8; KRAS; RELA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; TP53; TNF; RAF1; IKBKG; RELB; CASP9; DYRK1A; MAP2K2; CHUK; APAF1; MAP2K1; NFKB1; PAK3; LMNA; CASP2; BIRC2; TTK; CsNK1A1; BRAF; BAX; PRKCA; SGK; CASP3; BIRC3; PARP1

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Señalización del receptor de células B	RAC1; PTEN; LYN; ELK1; MAPK1; RAC2; PTPN11; AKT2; IKBKB; PIK3CA; CREB1; SYK; NFKB2; CAMK2A; MAP3K14; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; BCL2L1; ABL1; MAPK3; ETS1; KRAS; MAPK13; RELA; PTPN6; MAPK9; EGR1; PIK3C2A; BTK; MAPK14; RAF1;
	IKBKG; RELB; MAP3K7; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; MAP2K1; NFKB1; CDC42; GSK3A; FRAP1; BCL6; BCL10; JUN; GSK3B; ATF4; AKT3; VAV3; RPS6KB1
Señalización de extravasación de leucocitos	ACTN4; CD44; PRKCE; ITGAM; ROCK1; CXCR4; CYBA; RAC1; RAP1A; PRKCZ; ROCK2; RAC2; PTPN11; MMP14; PIK3CA; PRKCI; PTK2; PIK3CB; CXCL12; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; ABL1; MAPK10; CYBB; MAPK13; RHOA; PRKCD; MAPK9; SRC; PIK3C2A; BTK; MAPK14; NOX1; PXN; VIL2; VASP; ITGB1; MAP2K2; CTNND1; PIK3R1; CTNNB1; CLDN1; CDC42; F11R; ITK; CRKL; VAV3; CTTN; PRKCA; MMP1; MMP9
Señalización de integridad	ACTN4; ITGAM; ROCK1; ITGA5; RAC1; PTEN; RAP1A; TLN1; ARHGEF7; MAPK1; RAC2; CAPNS1; AKT2; CAPN2; PIK3CA; PTK2; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; CAV1; CAPN1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; SRC; PIK3C2A; ITGB7; PPP1CC; ILK; PXN; VASP; RAF1; FYN; ITGB1; MAP2K2; PAK4; AKT1; PIK3R1; TNK2; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; RND3; ITGA2; CRKL; BRAF; GSK3B; AKT3
Señalización de respuesta de fase aguda	IRAK1; SOD2; MYD88; TRAF6; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; IKBKB; PIK3CA; FOS; NFKB2; MAP3K14; PIK3CB; MAPK8; RIPK1; MAPK3; IL6ST; KRAS; MAPK13; IL6R; RELA; SOCS1; MAPK9; FTL; NR3C1; TRAF2; SERPINE1; MAPK14; TNF; RAF1; PDK1; IKBKG; RELB; MAP3K7; MAP2K2; AKT1; JAK2; PIK3R1; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; FRAP1; CEBPB; JUN; AKT3; IL1R1; IL6
Señalización PTEN	ITGAM; ITGA5; RAC1; PTEN; PRKCZ; BCL2L11; MAPK1; RAC2; AKT2; EGFR; IKBKB; CBL; PIK3CA; CDKN1B; PTK2; NFKB2; BCL2; PIK3CB; BCL2L1; MAPK3; ITGA1; KRAS; ITGB7; ILK; PDGFRB; INSR; RAF1; IKBKG; CASP9; CDKN1A; ITGB1; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDGFRA; PDPK1; MAP2K1; NFKB1; ITGB3; CDC42; CCND1; GSK3A; ITGA2; GSK3B; AKT3; FOXO1; CASP3; RPS6KB1
p53 Señalización	PTEN; EP300; BBC3; PCAF; FASN; BRCA1; GADD45A; BIRC5; AKT2; PIK3CA; CHEK1; TP53INP1; BCL2; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; THBS1; ATR; BCL2L1; E2F1; PMAIP1; CHEK2; TNFRSF10B; TP73; RB1; HDAC9; CDK2; PIK3C2A; MAPK14; TP53; LRDD; CDKN1A; HIPK2; AKT1; PIK3R1; RRM2B; APAF1; CTNNB1; SIRT1; CCND1; PRKDC; ATM; SFN; CDKN2A; JUN; SNAI2; GSK3B; BAX; AKT3
Señalización del receptor de hidrocarburos arilo	HSPR1; EP300; FASN; TGM2; RXRA; MAPK1; NQO1; NCOR2; SP1; ARNT; CDKN1B; FOS; CHEK1; SMARCA4; NEKB2; MAPK8; ALDH1A1; ATR; E2F1; MAPK3; NRIP1; CHEK2; RELA; TP73; GSTP1; RB1; SRC; CDK2; AHR; NFE2L2; NCOA3; TP53; TNF; CDKN1A; NCOA2; APAF1; NFKB1; CCND1; ATM; ESR1; CDKN2A; MI C; JUN; ESR2; BAX; IL6; CYP1B1; HSP90AA1
Señalización del metabolismo xenobiótico	PRKCE; EP300; PRKCZ; RXRA; MAPK1; NQO1; NCOR2; PIK3CA; ARNT; PRKCI; NFKB2; CAMK2A; PIK3CB; PPP2R1A; PIK3C3;
	MAPK8; PRKD1; ALDH1A1; MAPK3; NRIP1; KRAS; MAPK13; PRKCD; GSTP1; MAPK9; NOS2A; ABCB1; AHR; PPP2CA; FTL; NFE2L2; PIK3C2A; PPARGC1A; MAPK14; TNF; RAF1; CREBBP; MAP2K2; PIK3R1; PPP2R5C; MAP2K1; NFKB1; KEAP1; PRKCA; EIF2AK3; IL6; CYP1B1; HSP90AA1
Señalización SAPK/JNK	PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; ELK1; GRK6; MAPK1; GADD45A; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; FADD; CDK8; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; RIPK1; GNB2L1; IRS1; MAPK3; MAPK10; DAXX; KRAS; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; TRAF2; TP53; LCK; MAP3K7; DYRK1A; MAP2K2; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; CDC42; JUN; TTK; CsNK1A1; CRKL; BRAF; SGK
Señalización PPAR/RXR	PRKAA2; EP300; EN S; SMAD2; TRAF6; PPARA; FASN; RXRA; MAPK1; SMAD3; GNAS; IKBKB; NCOR2; ABCA1; GNAQ; NFKB2; MAP3K14; STAT5B; MAPK8; IRS1; MAPK3; KRAS; RELA; PRKAA1; PPARGC1A; NCOA3; MAPK14; INSR; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; JAK2; CHUK; MAP2K1; NFKB1; TGFBR1; SMAD4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL6; HSP90AA1; ADIPOQ

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Señalización NF-KB	IRAK1; EIF2AK2; EP300; EN S; MYD88; PRKCZ; TRAF6; TBK1; AKT2; EGFR; IKBKB; PIK3CA; BTRC; NFKB2; MAP3K14; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; RIPK1; HDAC2; KRAS; RELA; PIK3C2A; TRAF2; TLR4; PDGFRB; TNF; INSR; LCK; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDGFRA; NFKB1; TLR2; BCL10; GSK3B; AKT3; TNFAIP3; IL1R1
Señalización de Neuregulin	ERBB4; PRKCE; ITGAM; ITGA5; PTEN; PRKCZ; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; EGFR; ERBB2; PRKCI; CDKN1B; STAT5B; PRKD1; MAPK3; ITGA1; KRAS; PRKCD; STAT5A; SRC; ITGB7; RAF1; ITGB1; MAP2K2; ADÁNI 7; AKT1; PIK3RI; PDPK1; MAP2K1; ITGB3; EREG; FRAP1; PSEN1; ITGA2; MI C; NRG1; CRKL; AKT3; PRKCA; HSP90AA1; RPS6KB1
Señalización de catenina Wnt y Beta	CD44; EP300; LRP6; DVL3; Csnk1E; GJA1; SMO; AKT2; PIN1; CDH1; BTRC; GNAQ; MARCA 2; PPP2R1A; WNT11; SRC; DKK1; PPP2CA; SOX6; SFRP2; ILK; LEF1; SOX9; TP53; MAP3K7; CREBBP; TCF7L2; AKT1; PPP2R5C; WNT5A; LRP5; CTNNB1; TGFB1; CCND1; GSK3A; DVL1; APC; CDKN2A; MI C; Csnk1A1; GSK3B; AKT3; SOX2
Señalización del receptor de insulina	PTEN; EN S; EIF4E; PTPN1; PRKCZ; MAPK1; TSC1; PTPN11; AKT2; CBL; PIK3CA; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; MAPKS; IRS1; MAPK3; TSC2; KRAS; EIF4EBP1; SLC2A4; PIK3C2A; PPP1CC; INSR; RAF1; FYN; MAP2K2; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3RI; PDPK1; MAP2K1; GSK3A; FRAP1; CRKL; GSK3B; AKT3; FOXO1; SGK; RPS6KB1
Señalización IL-6	HSPB1; TRAF6; MAPKAPK2; ELK1; MAPK1; PTPN11; IKBKB; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPKS; MAPK3; MAPK10; IL6ST; KRAS; MAPK13; IL6R; RELA; SOCS1; MAPK9; ABCB1; TRAF2; MAPK14; TNF; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; MAP2K2; IL8; JAK2; CHUK; STAT3; MAP2KI; NFKB1; CEBPB; JUN; IL1R1; SRF;
	IL6
Colestasis hepática	PRKCE; IRAK1; EN S; MYDSS; PRKCZ; TRAF6; PPARA; RXRA; IKBKB; PRKCI; NFKB2; MAP3K14; MAPKS; PRKD1; MAPK10; RELA; PRKCD; MAPK9; ABCB1; TRAF2; TLR4; TNF; INSR; IKBKG; RELB; MAP3K7; IL8; CHUK; NR1H2; TJP2; NFKB1; ESR1; REBF1; FGFR4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL6
Señalización IGF-1	IGF1; PRKCZ; ELK1; MAPK1; PTPN11; NEDD4; AKT2; PIK3CA; PRKCI; PTK2; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPKS; IGF1R; IRS1; MAPK3; IGFBP7; KRAS; PIK3C2A; YWHAZ; PXN; RAF1; CASP9; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; IGFBP2; SFN; JUN; CYR61; AKT3; FOXO1; SRF; CTGF; RPS6KB1
Respuesta al estrés oxidativo mediada por NRF2	PRKCE; EP300; SOD2; PRKCZ; MAPK1; SQSTM1; NQO1; PIK3CA; PRKCI; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; MAPK3; KRAS; PRKCD; GSTP1; MAPK9; FTL; NFE2L2; PIK3C2A; MAPK14; RAF1; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; PP1B; JUN; KEAP1; GSK3B; ATF4; PRKCA; EIF2AK3; HSP90AA1
Fibrosis hepática/activación de células estrelladas hepáticas	EDN1; IGF1; KDR; FLT1; SMAD2; FGFR1; REUNIO; PGF; SMAD3; EGFR; FAS; Csf1; NFKB2; BCL2; MYH9; IGF1R; IL6R; RELA; TLR4; PDGFRB; TNF; RELB; IL8; PDGFRA; NFKB1; TGFB1; SMAD4; VEGFA; BAX; IL1R1; CCL2; HGF; MMP1; STAT1; IL6; CTGF; MMP9
Señalización PPAR	EP300; EN S; TRAF6; PPARA; RXRA; MAPK1; IKBKB; NCOR2; FOS; NFKB2; MAP3K14; STAT5B; MAPK3; NRIP1; KRAS; PPARG; RELA; STAT5A; TRAF2; PPARGC1A; PDGFRB; TNF; INSR; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; CHUK; PDGFRA; MAP2KI; NFKB1; JUN; IL1R1; HSP90AA1
Señalización Fc Epsilon R1	PRKCE; RAC1; PRKCZ; LYN; MAPK1; RAC2; PTPN11; AKT2; PIK3CA; SYK; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; MAPK3; MAPK10; KRAS; MAPK13; PRKCD; MAPK9; PIK3C2A; BTK; MAPK14; TNF; RAF1; FYN; MAP2K2; AKT1; PIK3RI; PDPK1; MAP2K1; AKT3; VAV3; PRKCA
Señalización del receptor acoplado a proteína G	PRKCE; RAP1A; RGS16; MAPK1; GNAS; AKT2; IKBKB; PIK3CA; CREB1; GNAQ; NFKB2; CAMK2A; PIK3CB; PIK3C3; MAPK3; KRAS; RELA; SRC; PIK3C2A; RAF1; IKBKG; RELB; FYN; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDPK1; STAT3; MAP2K1; NFKB1; BRAF; ATF4; AKT3; PRKCA

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Metabolismo del fosfato de inositol	PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; PTEN; GRK6; MAPK1; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; DYRK1A; MAP2K2; PIP5K1A; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; ATM; TTK; CsNK1A1; BRAF; SGK
Señalización PDGF	EIF2AK2; ELK1; ABL2; MAPK1; PIK3CA; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; CAV1; ABL1; MAPK3; KRAS; SRC; PIK3C2A; PDGFRB; RAF1; MAP2K2; JAK1; JAK2; PIK3R1; PDGFRA; STAT3; SPHK1; MAP2K1; MI C; JUN; CRKL; PRKCA; SRF; STAT1; SPHK2
Señalización VEGF	ACTN4; ROCK1; KDR; FLT1; ROCK2; MAPK1; PGF; AKT2;
	PIK3CA; ARNT; PTK2; BCL2; PIK3CB; PIK3C3; BCL2L1; MAPK3; KRAS; HIF1A; NOS3; PIK3C2A; PXN; RAF1; MAP2K2; ELAVL1; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; SFN; VEGFA; AKT3; FOXO1; PRKCA
Señalización de células asesinas naturales	PRKCE; RAC1; PRKCZ; MAPK1; RAC2; PTPN11; KIR2DL3; AKT2; PIK3CA; SYK; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; PRKD1; MAPK3; KRAS; PRKCD; PTPN6; PIK3C2A; LCK; RAF1; FYN; MAP2K2; PAK4; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; AKT3; VAV3; PRKCA
Ciclo celular: regulación de punto de control G1/S	HDAC4; SMAD3; SUV39H1; HDAC5; CDKN1B; BTRC; ATR; ABL1; E2F1; HDAC2; HDAC7A; RB1; HDAC11; HDAC9; CDK2; E2F2; HDAC3; TP53; CDKN1A; CCND1; E2F4; ATM; RBL2; SMAD4; CDKN2A; MI C; NRG1; GSK3B; RBL1; HDAC6
Señalización del receptor de células T	RAC1; ELK1; MAPK1; IKBKB; CBL; PIK3CA; FOS; NFKB2; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; KRAS; RELA; PIK3C2A; BTK; LCK; RAF1; IKBKG; RELB; FYN; MAP2K2; PIK3R1; CHUK; MAP2K1; NFKB1; ITK; BCL10; JUN; VAV3
Señalización del receptor de muerte	CRADD; HSPB1; OFERTA; BIRC4; TBK1; IKBKB; FADD; FAS; NFKB2; BCL2; MAP3K14; MAPK8; RIPK1; CASP8; DAXX; TNFRSF10B; RELA; TRAF2; TNF; IKBKG; RELB; CASP9; CHUK; APAF1; NFKB1; CASP2; BIRC2; CASP3; BIRC3
Señalización FGF	RAC1; FGFR1; REUNIO; MAPKAPK2; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; CREB1; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; MAPK13; PTPN6; PIK3C2A; MAPK14; RAF1; AKT1; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; FGFR4; CRKL; ATF4; AKT3; PRKCA; HGF
Señalización GN-CSF	LYN; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; CAMK2A; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; GNB2L1; BCL2L1; MAPK3; ETS1; KRAS; RUNX1; PIM1; PIK3C2A; RAF1; MAP2K2; AKT1; JAK2; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; CCND1; AKT3; STAT1
Señalización de esclerosis lateral amiotrófica	OFERTA; IGF1; RAC1; BIRC4; PGF; CAPNS1; CAPN2; PIK3CA; BCL2; PIK3CB; PIK3C3; BCL2L1; CAPN1; PIK3C2A; TP53; CASP9; PIK3R1; RAB5A; CASP1; APAF1; VEGFA; BIRC2; BAX; AKT3; CASP3; BIRC3
Señalización JAK/Stat	PTPN1; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK3; KRAS; SOCS1; STAT5A; PTPN6; PIK3C2A; RAF1; CDKN1A; MAP2K2; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; FRAP1; AKT3; STAT1
El metabolismo del nicotinato y la nicotinamida	PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; GRK6; MAPK1; LK1; AKT2; T2; CDK8; MAPK8; MAPK3; PRKCD; PRKAA1; PBEF1; MAPK9; CDK2; PIMI; DYRK1A; MAP2K2; MAP2K1; PAK3; NT5E; TTK; CsNK1A1; BRAF; SGK

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Señalización de quimiocinas	CXCR4; ROCK2; MAPK1; PTK2; FOS; CFL1; GNAQ; CAMK2A; CXCL12; MAPK8; MAPK3; KRAS; MAPK13; RHOA; CCR3; SRC; PPP1CC; MAPK14; NOX1; RAF1; MAP2K2; MAP2K1; JUN; CCL2; PRKCA
Señalización IL-2	ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; SYK; FOS; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; KRAS; SOCS1; STAT5A; PIK3C2A; LCK; RAF1; MAP2K2; JAK1; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; JUN; AKT3
Depresión sináptica a largo plazo	PRKCE; IGF1; PRKCZ; PRDX6; LYN; MAPK1; GNAS; PRKCI; GNAQ; PPP2R1A; IGF1R; PRKD1; MAPK3; KRAS; GRN; PRKCD; NOS3; NOS2A; PPP2CA; YWHAZ; RAF1; MAP2K2; PPP2R5C; MAP2K1; PRKCA
Señalización del receptor de estrógeno	TAF4B; EP300; CARM1; PCAF; MAPK1; NCOR2; SMARCA4; MAPK3; NRIP1; KRAS; SRC; NR3C1; HDAC3; PPARGG1A; RBM9; NCOA3; RAF1; CREBBP; MAP2K2; NCOA2; MAP2K1; PRKDC; ESR1; ESR2
Vía de ubiquitinación de proteínas	TRAF6; SMURF1; BIRC4; BRCA1; UCHL1; NEDD4; CBL; UBE2I; BTRC; HSPA5; USP7; USP10; FBXW7; USP9X; STUB1; USP22; B2M; BIRC2; PARK2; USP8; USP1; VHL; HSP90AA1; BIRC3
Señalización IL-10	TRAF6; CCR1; ELK1; IKBKB; SP1; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK13; RELA; MAPK14; TNF; IKBKG; RELB; MAP3K7; JAK1; CHUK; STAT3; NFKB1; JUN; IL1R1; IL6
Activación VDR/RXR	PRKCE; EP300; PRKCZ; RXRA; GADD45A; HES1; NCOR2; SP1; PRKCI; CDKN1B; PRKD1; PRKCD; RUNX2; KLF4; YY1; NCOA3; CDKN1A; NCOA2; SPP1; LRP5; CEBPB; FOXO1; PRKCA
Señalización TGF- β	EP300; SMAD2; SMURF1; MAPK1; SMAD3; SMAD1; FOS; MAPK8; MAPK3; KRAS; MAPK9; RUNX2; SERPINE1; RAF1; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; MAP2K1; TGFBF1; SMAD4; JUN; SMAD5
Señalización de receptor tipo peaje	IRAK1; EIF2AK2; MYD88; TRAF6; PPARA; ELK1; IKBKB; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK13; RELA; TLR4; MAPK14; IKBKG; RELB; MAP3K7; CHUK; NFKB1; TLR2; JUN
Señalización P38 MAPK	HSPB1; IRAK1; TRAF6; MAPKAPK2; ELK1; FADD; FAS; CREB1; DDIT3; RPS6KA4; DAXX; MAPK13; TRAF2; MAPK14; TNF; MAP3K7; TGFBF1; MI C; ATF4; IL1R1; SRF; STAT1
Señalización de neurotropina/TRK	NTRK2; MAPK1; PTPN11; PIK3CA; CREB1; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; KRAS; PIK3C2A; RAF1; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; CDC42; JUN; ATF4
Activación FXR/RXR	EN S; PPARA; FASN; RXRA; AKT2; SDC1; MAPK8; APOB; MAPK10; PPARG; MTPP; MAPK9; PPARGC1A; TNF; CREBBP; AKT1; SREBF1; FGFR4; AKT3; FOXO1
Potenciación sináptica a largo plazo	PRKCE; RAP1A; EP300; PRKCZ; MAPK1; CREB1; PRKCI; GNAQ; CAMK2A; PRKD1; MAPK3; KRAS; PRKCD; PPP1CC; RAF1; CREBBP; MAP2K2; MAP2K1; ATF4; PRKCA
Señalización de calcio	RAP1A; EP300; HDAC4; MAPK1; HDAC5; CREB1; CAMK2A; MYH9; MAPK3; HDAC2; HDAC7A; HDAC11; HDAC9; HDAC3; CREBBP; CALR; CAMKK2; ATF4; HDAC6
Señalización EGF	ELK1; MAPK1; EGFR; PIK3CA; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; PIK3C2A; RAF1; JAK1; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; JUN; PRKCA; SRF; STAT1
Señalización de hipoxia en el sistema cardiovascular	EDN1; PTEN; EP300; NQO1; UBE2I; CREB1; ARNT; HIF1A; SLC2A4; NOS3; TP53; LDHA; AKT1; ATM; VEGFA; JUN; ATF4; VHL; HSP90AA1
Inhibición de la función RXR mediada por LPS/ILO-1	IRAK1; MYD88; TRAF6; PPARA; RXRA; ABCA1; MAPK8; ALDH1A1; GSTP1; MAPK9; ABCB1; TRAF2; TLR4; TNF; MAP3K7; NR1H2; SREBF1; JUN; IL1R1
Activación LXR/RXR	FASN; RXRA; NCOR2; ABCA1; NFKB2; IRF3; RELA; NOS2A; TLR4; TNF; RELB; LDLR; NR1H2; NFKB1; SREBF1; IL1R1; CCL2; IL6; MMP9

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Procesamiento de amiloide	PRKCE; CSNK1E; MAPK1; CAPNS1; AKT2; CAPN2; CAPN1; MAPK3; MAPK13; MAPT; MAPK14; AKT1; PSEN1; CSNK1A1; GSK3B; AKT3; APP
Señalización IL-4	AKT2; PIK3CA; PIK3CB; PIK3C3; IRS1; KRAS; SOCS1; PTPN6; NR3C1; PIK3C2A; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3R1; FRAP1; AKT3; RPS6KB1
Ciclo celular: regulación del punto de control de daños en el ADN G2/M	EP300; PCAF; BRCA1; GADD45A; PLK1; BTRC; CHEK1; ATR; CHEK2; YWHAZ; TP53; CDKN1A; PRKDC; ATM; SFN; CDKN2A
Señalización de óxido nítrico en el sistema cardiovascular	KDR; FLT1; PGF; AKT2; PIK3CA; PIK3CB; PIK3C3; CAV1; PRKCD; NOS3; PIK3C2A; AKT1; PIK3R1; VEGFA; AKT3; HSP90AA1
Metabolismo de las purinas	NME2; SMARCA4; MYH9; RRM2; ADAR; EIF2AK4; PKM2; ENTPD1; RAD51; RRM2B; TJP2; RAD51C; NT5E; POLD1; NME1
Señalización mediada por cAMP	RAP1A; MAPK1; GNAS; CREB1; CAMK2A; MAPK3; SRC; RAF1; MAP2K2; STAT3; MAP2K1; BRAF; ATF4
Disfunción mitocondrial	SOD2; MAPK8; CASP8; MAPK10; MAPK9; CASP9; PARK7; PSEN1; PARK2; APP; CASP3
Señalización de muesca	HES1; JAG1; ENTUMECIDO; NOTCH4; ADAM17; NOTCH2; PSEN1; NOTCH3; NOTCH1; DLL4
Vía de estrés del retículo endoplásmico	HSPA5; MAPK8; XBP1; TRAF2; ATF6; CASP9; ATF4; EIF2AK3; CASP3
Metabolismo de pirimidina	NME2; AICDA; RRM2; EIF2AK4; ENTPD1; RRM2B; NT5E; POLD1; NME1
Señalización de Parkinson	UCHL1; MAPK8; MAPK13; MAPK14; CASP9; PARK7; PARK2; CASP3
Señalización cardíaca y beta adrenérgica	GNAS; GNAQ; PPP2R1A; GNB2L1; PPP2CA; PPP1CC; PPP2R5C
Glucólisis/Gluconeogénesis	HK2; GCK; GPI; ALDH1A1; PKM2; LDHA; HK1
Señalización de interferón	IRF1; SOCS1; JAK1; JAK2; IFITM1; STAT1; IFIT3
Señalización Sonic Hedgehog	ARRB2; SMO; GLI2; DYRK1A; GLI1; GSK39; DYRK1B
Metabolismo de glicerofosfolípidos	PLD1; GRN; GPAM; YWHAZ; SPHK1; SPHK2
Degradación de fosfolípidos	PRDX6; PLD1; GRN; YWHAZ; SPHK1; SPHK2
Metabolismo del triptófano	SIAH2; PRMT5; NEDD4; ALDH1A1; CYP1B1; SIAH1
Degradación de lisina	SUV39H1; EHMT2; NSD1; SETD7; PPP2R5C
Vía de reparación por escisión de nucleótidos	ERCC5; ERCC4; XPA; XPC; ERCC1
Metabolismo del almidón y la sacarosa	UCHL1; HK2; GCK; GPI; HK1
Metabolismo de aminoazúcares	NQO1; HK2; GCK; HK1
Metabolismo del ácido araquidónico	PRDX6; GRN; YWHAZ; CYP1B1
Señalización de ritmo circadiano	CSNK1E; CREB1; ATF4; NR1D1
Sistema de coagulación	BDKRB1; F2R; SERPINE1; F3
Señalización del receptor de dopamina	PPP2R1A; PPP2CA; PPP1CC; PPP2R5C
Metabolismo del glutatión	IDH2; GSTP1; ANPEP; IDH1
Metabolismo de glicerolípidos	ALDH1A1; GPAM; SPHK1; SPHK2
Metabolismo del ácido linoleico	PRDX6; GRN; YWHAZ; CYP1B1
Metabolismo de la metionina	DNMT1; DNMT3B; AHCY; DNMT3A
Metabolismo del piruvato	GLO1; ALDH1A1; PKM2; LDHA
Metabolismo de la arginina y la prolina	ALDH1A1; NOS3; NOS2A

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Señalización de eicosanoides	PRDX6; GRN; YWHAZ
Metabolismo de fructosa y manosa	HK2; GCK; HK1
Metabolismo de la galactosa	HK2; GCK; HK1
Biosíntesis de estilbeno, cumarina y lignina	PRDX6; PRDX1; TYR
Vía de presentación de antígenos	CALR; B2M
Biosíntesis de esteroides	NQO1; DHCR7
Metabolismo del butanoato	ALDH1A1; NLGN1
Ciclo de citrato	IDH2; IDH1
Metabolismo de los ácidos grasos	ALDH1A1; CYP1B1
Metabolismo de glicerofosfolípidos	PRDX6; CHKA
Metabolismo de la histidina	PRMT5; ALDH1A1
Metabolismo del inositol	ERO1L; APEX1
Metabolismo de los xenobióticos por el citocromo p450	GSTP1; CYP1B1
Metabolismo del metano	PRDX6; PRDX1
Metabolismo de la fenilalanina	PRDX6; PRDX1
Metabolismo de propanoato	ALDH1A1; LDHA
Metabolismo del ácido selenoamino	PRMT5; AHCY
Metabolismo de esfingolípidos	SPHK1; SPHK2
Metabolismo de los aminofosfonatos	PRMT5
Metabolismo de andrógenos y estrógenos	PRMT5
Metabolismo de ascorbato y aldarato	ALDH1A1
Biosíntesis de ácidos biliares	ALDH1A1
Metabolismo de la cisteína	LDHA
Biosíntesis de ácidos grasos	FASN
Señalización del receptor de glutamato	GNB2L1
Respuesta al estrés oxidativo mediada por NRF2	PRDX1
Vía de las pentosas fosfato	GPI
Interconversiones de pentosas y glucuronato	UCHL1
Metabolismo del retinol	ALDH1A1
Metabolismo de la riboflavina	TYR
Metabolismo de la tirosina	PRMT5; TYR
Biosíntesis de ubiquinona	PRMT5
Degradación de valina, leucina e isoleucina	ALDH1A1
Metabolismo de glicina, serina y treonina	CHKA
Degradación de lisina	ALDH1A1
Dolor/gusto	TRPM5; TRPA1
Dolor	TRPM7; TRPC5; TRPC6; TRPC1; Cnr1; cnr2; Grk2; Trpa1; Pomc; Cgrp; Crf; Pka; Era; Nr2b; TRPM5; Prkaca; Prkacb; Prkarla; Prkar2a
Función mitocondrial	AIF; CytC; SMAC (Diablo); Aifm-1; Aifm-2

(Continuación)

FUNCION CELULAR	GENES
Neurología del desarrollo	BMP-4; Chordin (Chrd); Noggin (Nog); WNT (Wnt2; Wnt2b, Wnt3a, Wnt4; Wnt5a; Wnt6; Wnt7b; Wnt8b; Wnt9a; Wnt9b; Wnt10a; Wnt10b, Wnt16); beta-catenina; Dkk-1; Proteínas relacionadas con frizzled; Otx-2; Gbx2; FGF-8; Reelin; Dab1; unc-86 (Pou4f1 o Brn3a); Entumecido; Reln

TABLA 4

INDICACIÓN(ES)	PROTEÍNA TERAPÉUTICA
Enfermedad de la orina con jarabe de arce	3-metil-2-oxobutanoato deshidrogenasa
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	Acil-CoA deshidrogenasa
Deficiencia de alfa 1-antitripsina	Inhibidor de la proteasa alfa 1
Enfermedad de Pompe	Alfa glucosidasa
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Factor anti-complemento C5 Mab
Disbetalipoproteinemia familiar	Apolipoproteína E
Argininemia	Arginasa
Acidemia argininosuccínica	Argininosuccinato liasa
Citrulinemia, tipo I	Argininosuccinato sintasa
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	Butiril-CoA deshidrogenasa
Angioedema hereditario	Inhibidor de la esterasa C1
Carbamilfosfato sintetasa deficiencia	Carbamilfosfato sintetasa
Fibrosis quística	CFTR
Hemofilia B	Factor IX
Hemofilia A, Hemofilia B	Factor VII
Hemofilia A	Factor VIII
Galactosemia clásica	Galactosa-1-fosfato uridililtransferasa
enfermedad de von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa
Acidemia glutárica, tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa
Aciduria isovalérica	Deficiencia de ácido isovalérico CoA deshidrogenasa
Hipercolesterolemia familiar homocigota	Receptor de LDL
Deficiencia de 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa	Metilmalonil-CoA mutasa
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa
Porfiria aguda intermitente	Desaminasa de porfobilinógeno
Acidemia propiónica	Propionil-CoA carboxilasa
Hiperoxaluria, tipo I	Serina-piruvato aminotransferasa
Síndrome de Crigler-Najjar	UDP-glucuronosiltransferasa
No linfoma de Hodgkin	MAb anti-CD20
Asma alérgica	MAb anti-IgE
Soriasis	MAb anti-IL-12 e IL-23
Artritis reumatoide	MAb anti-interleucina-6 (ILO-6)
Anemia	Eritropoyetina
Artritis reumatoide	Bloqueador de la coestimulación de células T
Artritis reumatoide	Inhibidores de TNF-alfa (incluido mAb anti-TNF-alfa)
Gota	Urato oxidasa
Quilomicronemia familiar	Lipoproteína lipasa
Melanoma	MAb anti-CTLA4
Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer colorrectal metastásico	MAb anti-EGFr
HER2 + cáncer de mama, cáncer gástrico	MAb anti-HER2
Cáncer colorrectal metastásico, NSCLC, otros	MAb anti-VEGF

(Continuación)

INDICACIÓN(ES)	PROTEÍNA TERAPÉUTICA
Blefaroespasma, distonía cervical, migraña crónica, más	Toxina botulínica
Infertilidad femenina	Hormona estimuladora folicular
Diabetes mellitus tipo 2	Agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)
Deficiencia de la hormona del crecimiento	Hormona de crecimiento 1/Hormona de crecimiento 2
Diabetes mellitus tipo 2	Insulina
Hipoparatiroidismo	Hormona paratiroidea
Asma	SERCA2
Asma	FoxP3
Deficiencia de surfactante	Tensioactivos pulmonares (SFTPA1, SFTPB, SFTPC, SFTPD)
Proteinosis alveolar pulmonar	Receptor GM-CSF (CSF2RA, CsF2RB)
síndrome de alport	Col4A5
Enfermedad de Stargardt	ABCA4
Retinitis pigmentosa	Rodopsinas
Adrenoleucodistrofia	ABCD1
Deficiencia de adenosina desaminasa	Adenosina desaminasa
Poliposis adenomatosa familiar	APC
Renal poliquística autosómica recesiva de la enfermedad	ARPKD
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A
Enfermedad de Batten	Battenin + otros
Beta-talasemia	Beta globina
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Tirosina quinasa de Bruton
Distrofia muscular de Becker	Distrofina
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina
síndrome de Marfan	FBN1
Síndrome X frágil	FMRP
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosidasa
Anemia drepanocítica	Hemoglobina
Síndrome de Sanfilippo, tipo A (MPS IIIA)	Heparán N-sulfatasa
Gangliosidosis GM2	HEXA, HEXB
Hemacromatosis	Proteína HFE
enfermedad de Huntington	Huntingtin
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hipoxantina fosforibosiltransferasa 1
Enfermedad de McArdle	Glucógeno fosforilasa muscular
Síndrome de Sanfilippo, tipo B (MPS IIIB)	N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	NADH deshidrogenasa
Neurofibromatosis, tipo 1	NF-1
Enfermedad de Niemann Pick, tipo C	NPC1
Enfermedad de Alpers	POLG
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	pVHL
Enfermedad de Paget del hueso	Secuestrosoma 1
Defecto de captación de carnitina	SLC22A5
Cistinuria	SLC7A9
Enfermedad de Niemann Pick, tipo A/B	SMPD1
Atrofia muscular en la columna	Proteína de la neurona motora de supervivencia
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53
Enfermedad de Fabry	Alfa galactosidasa
Alfa mannosidosis	Alfa-D-manosidasa
Síndrome de Hurler (MPS I)	Iduronidasa alfa-L
Síndrome urémico hemolítico	Factor anticomplemento C5 mAb
Síndrome de Morquio, tipo B (MPS IVB)	Beta-ga lactosidasa
Deficiencia múltiple de carboxilasa	Biotina-metilcrotanoil-CoA-carboxilasa ligasa
Homocistinuria	Cistationina beta-sintasa

(Continuación)

INDICACIÓN(ES)	PROTEÍNA TERAPÉUTICA
Cistinosis	Cistinosina
Fibrosis quística	Desoxirribonucleasa I
Protoporfiria eritropoyética	Ferroquelatasa
Tirosinemia, tipo I	Fumarylacetoacetase
Deficiencia de GALK	Galactoquinasa
Síndrome de Morquio, tipo A (MPS IVA)	Galactosa 6-sulfato sulfatasa
Deficiencia de GALE	Epimerasa de galactosa
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa
Alcaptonuria	Homogentisato 1,2-dioxigenasa
Síndrome de Hunter (MPS II)	Iduronato-2-sulfatasa
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal	Lipasa ácida lisosomal
Hipermetioninemia	Metionina adenosiltransferasa
Carboxilasa 3-metilcrotonil-CoA deficiencia	Metilcrotonoil-CoA carboxilasa
Aciduria 3-metilglutacónica	Metilglutaconil-CoA hidratasa
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
Fiebre mediterránea familiar	Pirina (MEFV)
Tetrahidrobiopterina deficientes hiperfenilalaninemia	Tetrahidrobiopterina
Artritis reumatoide juvenil	Inhibidores de TNF-alfa
Artritis psoriásica	Inhibidores de TNF-alfa
Hipofosfatasa	TNSALP
Síndrome de Gilbert	UDP-glucuronosiltransferasa
Porfiria cutánea tarda	Uroporfirinógeno descarboxilasa
Enfermedad de Wilson	Proteína de la enfermedad de Wilson
Lupus eritematoso sistémico	Anti-BAFF
Osteoporosis	MAB anti-RANKL
Esclerosis múltiple	MAB anti-VLA-4
Neutropenia	G-CSF
Deficiencia de inmunoglobulina	Inmunoglobulina
Deficiencias inmunitarias humorales primarias (p. ej., CVID)	Inmunoglobulina
Vacunas contra enfermedades infecciosas	Antígeno infeccioso
Hepatitis B, Hepatitis C	Interferón alfa
Esclerosis múltiple	Interferón beta
Trombocitopenia inmunitaria crónica	Trombopoyetina
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo 1	Proteínas codificadas por ADAMTS2, B3GALT6, B4GALT7, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, DSE, FKBP14, PLOD1, PRDM5, SLC39A13, TNXB y
ZNF469	
Síndrome de Stickler	Proteínas codificadas por COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2 y COL9A3
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	Proteínas codificadas por ACVRL1, ENG y SMAD4
Esferocitosis hereditaria	Proteínas codificadas por ANK1, EPB42, SLC4A1, SPTA1 y SPTB
Síndrome de Brugada	Proteínas codificadas por CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, GPD1L, HCN4, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, RANGRF, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SLMAP y TRPM4
Osteopetrosis	Proteínas codificadas por CA2, CLCN7, IKBKG, ITGB3, OSTM1, PLEKHM1, TCIRG1, TNFRSF11A y TNFSF11
Trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial	Proteínas codificadas por FBXL4 y NDUF9

TABLA 5

INDICACIÓN(ES)	PROTEÍNA TERAPÉUTICA	GEN
Acromatopsia tipo 2	Canal cíclico controlado por nucleótidos, subunidad α 3	CNGA3
Acromatopsia tipo 3	Canal cíclico controlado por nucleótidos, subunidad β 3	CNGB3
Enfermedad ocular de la isla de Aland	Cav1,4: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo L, subunidad α 1F	CACNA1F
Síndrome de Andersen-Tawil	Kir2,1: canal de potasio, rectificador interno, subfamilia J, miembro 2	KCNJ2
Epilepsia infantil familiar benigna	Nav2,1: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo II, subunidad α	SCN2A
	Kv7,2: canal de potasio, dependiente de voltaje, subfamilia similar a KQT, miembro 2	KCNQ2
	Kv7,3: canal de potasio, dependiente de voltaje, subfamilia similar a KQT, miembro 3	KCNQ3
Bestrofinopatía, autosómica recesiva	Bestrofina 1	BEST1
Enfermedad del núcleo central	RyR1: receptor de rianodina 1	RYR1
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2C	Canal catiónico potencial del receptor transitorio, subfamilia V, miembro 4	TRPV4
Epilepsia de ausencia infantil	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad α 1	GABRA1
	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad α 6	GABRA6
	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad β 3	GABRB3
	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad γ 2	GABRG2
	Cav3,2: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo T, subunidad α 1H	CACNA1H
Deterioro cognitivo con o sin ataxia cerebelosa	Nav1,6: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo VIII, subunidad α	SCN8A
Distrofia cono-varilla, ligada al cromosoma X, tipo 3	Cav1,4: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo L, subunidad α 1F	CACNA1F
Atrofia muscular espinal distal congénita	Canal catiónico potencial del receptor transitorio, subfamilia V, miembro 4	TRPV4
Indiferencia congénita al dolor, autosómica recesiva	Nav1,7: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IX, subunidad α	SCN9A
Síndrome miasténico congénito	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad α 1	CHRNA1
	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad β 1	CHRNB1
	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad δ	CHRND
	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad ϵ	CHRNE
	Nav1,4: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IV, subunidad α	SCN4A
Ceguera nocturna estacionaria congénita tipo 1C	Canal catiónico potencial del receptor transitorio, subfamilia M, miembro 1	TRPM1
Ceguera nocturna estacionaria congénita tipo 2A	Cav1,4: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo L, subunidad α 1F	CACNA1F
Sordera autosómica dominante tipo 2A	Kv7,4: canal de potasio, dependiente de voltaje, subfamilia similar a KQT, miembro 4	KCNQ4
Sordera autosómica recesiva tipo 4 con acueducto vestibular agrandado	Kir4,1: canal de potasio, rectificador interno, subfamilia J, miembro 10	KCNJ10
Síndrome de dravet	Nav1,1: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo I, subunidad α	SCN1A
	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad γ 2	GABRG2

(Continuación)

INDICACIÓN(ES)	PROTEÍNA TERAPÉUTICA	GEN
Encefalopatía epiléptica infantil temprana tipo 7	Kv7,2: canal de potasio, dependiente de voltaje, subfamilia similar a KQT, miembro 2	KCNQ2
Encefalopatía epiléptica infantil temprana tipo 11	Nav2,1: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo II, subunidad α	SCN2A
Encefalopatía epiléptica infantil temprana tipo 13	Nav1,6: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo VIII, subunidad α	SCN8A
Epiléptico infantil temprano encefalopatía tipo 14	KCa4,1: canal de potasio, subfamilia T, miembro 1	KCNT1
Síndrome de EAST/SeSAME	KiR4,1: canal de potasio, rectificador interno, subfamilia J, miembro 10	KCNJ10
Ataxia episódica tipo 1	Kv1,1: canal de potasio, subfamilia relacionada con agitador, dependiente de voltaje, miembro 1	KCNA1
Ataxia episódica tipo 2	Cav2,1: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo P/Q, subunidad α 1A	CACNA1A
Ataxia episódica tipo 5	Cav β 4: canal de calcio, dependiente de voltaje, subunidad β 4	CACNB4
Síndrome de dolor episódico familiar	Canal catiónico potencial del receptor transitorio, subfamilia A, miembro 1	TRPA1
Migraña hemipléjica familiar tipo 1	Cav2,1: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo P/Q, subunidad α 1A	CACNA1A
Migraña hemipléjica familiar tipo 3	Nav1,1: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo I, subunidad α	SCN1A
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+)	Nav β 1: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo I, subunidad β	SCN1B
	Nav1,1: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo I, subunidad α	SCN1A
	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad γ 2	GABRG2
Epilepsia generalizada con discinesia paroxística	KCa1,1: canal de potasio, calcio activado, gran conductancia, subfamilia M, subunidad α 1	KCNMA1
Hiperekplexia hereditaria	Receptor de glicina, subunidad α 1	GLRA1
Receptor de glicina, subunidad β	GLRB	
Parálisis periódica hiperpotasémica	Nav1,4: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IV, subunidad α	SCN4A
Parálisis periódica hipopotasémica tipo 1	Cav1,1: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo L, subunidad α 1S	CACNA1S
Parálisis periódica hipopotasémica tipo 2	Nav1,4: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IV, subunidad α	SCN4A
Degeneración macular juvenil	Canal cíclico controlado por nucleótidos, subunidad β 3	CNGB3
Epilepsia mioclónica juvenil	Receptor A del ácido γ -aminobutírico, subunidad α 1	GABRA1
	Cav β 4: canal de calcio, dependiente de voltaje, subunidad β 4	CACNB4
Susceptibilidad a la hipertermia maligna	RyR1: receptor de rianodina 1	RYR1
	Cav1,1: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo L, subunidad α 1S	CACNA1S
Mucopolipidosis tipo i.v.	TRPML1/mucolipina 1	MCOLN1
Síndrome de pterigión múltiple, tipo letal	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad α 1	CHRNA1
Síndrome de pterigión múltiple, tipo no letal (variante de Escobar)	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad δ	CHRNA1
	Receptor colinérgico, nicotínico muscular, subunidad γ	CHRNA1
Miotonía congénita, autosómica dominante (enfermedad de Thomsen)	ClC-1: canal de cloruro 1, dependiente de voltaje	CLCN1

(Continuación)

INDICACIÓN(ES)	PROTEÍNA TERAPÉUTICA	GEN
Miotonía congénita, autosómica recesiva (enfermedad de Becker)	CIC-1: canal de cloruro 1, dependiente de voltaje	CLCN1
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo 1	Receptor colinérgico, nicotínico neuronal, subunidad α 4	CHRNA4
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo 3	Receptor colinérgico, nicotínico neuronal, subunidad β 2	CHRNA2
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo 4	Receptor colinérgico, nicotínico neuronal, subunidad α 2	CHRNA2
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo 5	KCa4,1: canal de potasio, subfamilia T, miembro 1	KCNT1
Paramyotonia congénita	Nav1,4: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IV, subunidad α	SCN4A
Trastorno paroxístico de dolor extremo	Nav1,7: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IX, subunidad α	SCN9A
Miotonía agravada por potasio	Nav1,4: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IV, subunidad α	SCN4A
Eritermalgia primaria	Nav1,7: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IX, subunidad α	SCN9A
Retinosis pigmentaria tipo 45, autosómica recesiva	Canal cíclico controlado por nucleótidos, subunidad β 1	CNGB1
Retinosis pigmentaria tipo 49, autosómica recesiva	Canal cíclico controlado por nucleótidos, subunidad α 1	CNGA1
Retinosis pigmentaria tipo 50, autosómica dominante	Bestrofina 1	BEST1
Atrofia muscular espinal escapuloperoneal	Canal catiónico potencial del receptor transitorio, subfamilia V, miembro 4	TRPV4
Neuropatía de fibras pequeñas	Nav1,7: canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo IX, subunidad α	SCN9A
Ataxia espinocerebelosa tipo 6	Cav2,1: canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo P/Q, subunidad α 1A	CACNA1A
Ataxia espinocerebelosa tipo 13	Kv3,3: canal de potasio, dependiente de voltaje, subfamilia relacionada con Shaw, miembro 3	KCNC3
Distrofia macular viteliforme	Bestrofina 1	BEST1
Vitreorretinocoroidopatía	Bestrofina 1	BEST1

TABLA 6- Proteínas secretadas

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A1E959	Proteína asociada a ameloblastos odontogénicos	ODAM
A1KZ92	Proteína similar a la peroxidasina	PXDNL
A1L453	Serina proteasa 38	PRSS38
A1L4H1	Proteína SSC5D que contiene el dominio rico en cisteína del receptor eliminador soluble	SSC5D
A2RUU4	Proteína similar a la colipasa 1	CLPSL1
A2VDF0	Mutarotasa fucosa	FUOM
A2VEC9	SCO-spondin	SSPO
A3KMH1	Proteína 8 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA8
A4D0S4	Subunidad beta-4 de laminina	CORDERO4
A4D1T9	Probable serina proteasa inactiva 37	PRSS37
A5D8T8	Familia de dominios de lectina tipo C18 miembro A	CLEC18A
A6NC86	inhibidor de la fosfolipasa A2 y proteína que contiene el dominio Ly6/PLAUR	PINLYP
A6NCI4	Proteína 3A que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA3A
A6ND01	Probable delta del receptor de folato	FOLR4
A6NDD2	Beta-defensina 108B-like	

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A6NE02	Proteína 17 que contiene el dominio BTB/POZ	BTBD17
A6NEF6	Hormona de crecimiento 1	GH1
A6NF02	Proteína similar a NPIP LOC730153	
A6NFB4	HCG1749481, isoforma CRA_k	CSH1
A6NFZ4	Proteína FAM24A	FAM24A
A6NG13	Proteína que contiene el dominio glicosiltransferasa 54	
A6NGN9	Miembro de la familia IgLON 5	IGLON5
A6NHN0	Otolin-1	OTOL1
A6NHN6	Similar a proteínas 2 que interactúan con el complejo de poros nucleares	NPIPL2
A6NI73	Subfamilia A del receptor de tipo inmunoglobulina leucocitaria miembro 5	LILRA5
A6NIT4	Hormona somatomamotropina coriónica 2 isoforma 2	CSH2
A6NJ69	Homólogo de proteína inductora de IgA	IGIP
A6NKG9	Subunidad beta de coriogonadotropina variante 1	CGB1
A6NMZ7	Cadena de colágeno alfa-6 (VI)	COL6A6
A6NNS2	Miembro de la familia deshidrogenasa/reductasa SDR7C	DHRS7C
A6XGL2	Cadena de insulina A	EN S
A8K0G1	Proteína Wnt	WNT7B
A8K2U0	Proteína 1 similar a la alfa-2-macroglobulina	A2ML1
A8K7I4	Regulador del canal de cloruro activado por calcio 1	CLCA1
A8MTL9	Proteína similar a serpina HMSD	HMSD
A8MV23	Serpin E3	SERPINE3
A8MZH6	Homólogo de proteína 1 secretada por ovocitos	OOSP1
A8TX70	Cadena de colágeno alfa-5 (VI)	COL6A5
B0ZBE8	Péptido natriurético	NPPA
B1A4G9	Somatotropina	GH1
B1A4H2	HCG1749481, isoforma CRA_d	CSH1
B1A4H9	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
B1AJZ6	Proteína Wnt	WNT4
B1AKI9	Isthmin-1	ISM1
B2RNN3	Complemento C1q y proteína relacionada con el factor de necrosis tumoral 9B	C1QTNF9B
B2RUY7	Tipo de proteína 2 que contiene el dominio de factoRc de von Willebrand	VWC2L
B3GLJ2	Proteína 3 expresada en próstata y testículo	PATE3
B4DI03	SEC11-like 3 (S. cerevisiae), isoforma CRA_a	SEC11L3
B4DJF9	Proteína Wnt	WNT4
B4DUL4	SEC11-like 1 (S. cerevisiae), isoforma CRA_d	SEC11L1
B5MCC8	Proteína Wnt	WNT10B
B8A595	Proteína Wnt	WNT7B
B8A597	Proteína Wnt	WNT7B
B8A598	Proteína Wnt	WNT7B
B9A064	Polipéptido de inmunoglobulina lambda 5	IGLL5
C9J3H3	Proteína Wnt	WNT10B
C9J8I8	Proteína Wnt	WNT5A
C9JAF2	Factor de crecimiento similar a la insulina II Ala-25 Del	IGF2
C9JCI2	Proteína Wnt	WNT10B
C9JL84	Proteína 1 de asociación de HERV-H LTR	HHLA1
C9JNR5	Cadena de insulina A	EN S
C9JUI2	Proteína Wnt	WNT2
D6RF47	Proteína Wnt	WNT8A
D6RF94	Proteína Wnt	WNT8A
E2RYF7	Proteína PBMUCL2	HCG22
E5RFR1	PENK (114-133)	PENK
E7EML9	Serina proteasa 44	PRSS44
E7EPC3	Proteína Wnt	WNT9B
E7EVP0	Nociceptina	PNOC
E9PD02	Factor de crecimiento similar a la insulina I	IGF1

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
E9PH60	Proteína Wnt	WNT16
E9 PJ L6	Proteína Wnt	WNT11
F5GYM2	Proteína Wnt	WNT5B
F5H034	Proteína Wnt	WNT5B
F5H364	Proteína Wnt	WNT5B
F5H7Q6	Proteína Wnt	WNT5B
F8WCM5	Proteína INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	Proteína Wnt	WNT2
H0Y663	Proteína Wnt	WNT4
H0YK72	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YK83	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YM39	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
H0YMT7	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH1
H0YN17	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
H0YNA5	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YNG3	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YNX5	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H7BZB8	Proteína Wnt	WNT10A
H9KV56	Subunidad beta de coriagonadotropina variante 2	CGB2
I3L0L8	Proteína Wnt	WNT9B
J3KNZ1	Subunidad beta de coriagonadotropina variante 1	CGB1
J3KP00	Subunidad beta de coriagonadotropina	CGB7
J3QT02	Subunidad beta de coriagonadotropina variante 1	CGB1
O00175	Quimiocina 24 con motivo CC	CCL24
O00182	Galectina-9	LGALS9
O00187	Lectina serina proteasa 2 de unión a manano	MASP2
O00230	Cortistatina	CORT
O00253	Proteína relacionada con el agutí	AGRP
O00270	Receptor del ácido 12-(s)-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoico	GPR31
O00292	Factor de determinación 2 izquierda-derecha	LEFTY2
O00294	Proteína 1 relacionada con Tubby	TULP1
O00295	Proteína 2 relacionada con Tubby	TULP2
O00300	Miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF11B
O00339	Matrilina-2	MATN2
O00391	Sulfit oxidasa 1	QSOX1
O00468	Agrin	AGRN
O00515	Ladínin-1	LAD1
O00533	Molécula de adhesión celular neural procesada Proteína similar a L1	CHL1
O00584	Ribonucleasa T2	RNASET2
O00585	Quimiocina 21 con motivo CC	CCL21
O00602	Ficolin-1	FCN1
O00622	Proteína CYR61	CYR61
O00626	MDC (5-69)	CCL22
O00634	Netrin-3	NTN3
O00744	Proteína Wnt-10b	WNT10B
O00755	Proteína Wnt-7a	WNT7A
O14498	Superfamilia de inmunoglobulinas que contiene proteína repetida rica en leucina	ISLR
O14511	Pro-neuregulina-2, isoforma unida a membrana	NRG2
O14594	Proteína del núcleo de neurocan	NCAN
O14625	Quimiocina 11 con motivo CXC	CXCL11
O14638	Miembro 3 de la familia de ectonucleótidos pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP3
O14656	Torsina-1A	TOR1A
O14657	Torsin-1B	TOR1B
O14786	Neuropilina-1	NRP1

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O14788	Miembro 11 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF11
O14791	Apolipoproteína L1	APOL1
O14793	Factor de crecimiento/diferenciación 8	MSTN
O14904	Proteína Wnt-9a	WNT9A
O14905	Proteína Wnt-9b	WNT9B
O14944	Proepirregulina	EREG
O14960	Quimiotaxina-2 derivada de células leucocitarias	LECT2
O15018	Proteína 2 que contiene el dominio PDZ procesada	PDZD2
O15041	Semaforina-3E	SEMA3E
O15072	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 3	ADAMTS3
O15123	Angiopoyetina-2	ANGPT2
O15130	Neuropéptido FF	NPFF
O15197	Receptor de efrina tipo B 6	EPHB6
O15204	ADAM DIC1	ADAMDEC1
O15230	Subunidad alfa-5 de laminina	LAMA5
O15232	Matrilina-3	MATN3
O15240	Péptido regulador neuroendocrino-1	VGf
O15263	Beta-defensina 4A	DEFB4A
O15335	Chondroadherin	CHAD
O15393	Cadena catalítica de serina 2 de proteasa transmembrana	TMPSR2
O15444	Quimiocina 25 con motivo CC	CCL25
O15467	Quimiocina con motivo CC 16	CCL16
O15496	Fosfolipasa A2 secretora del grupo 10	PLA2G10
O15520	Factor de crecimiento de fibroblastos 10	FGF10
O15537	Retinosquisina	RS1
O43157	Plexin-B1	PLXNB1
O43184	Proteína 12 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteínasa	ADAM12
O43240	Caliceína-10	KLK10
O43278	Inhibidor1 de proteasa tipo Kunitz	SPINT1
O43320	Factor de crecimiento de fibroblastos 16	FGF16
O43323	Producto de proteína Cde erizo del desierto	DHH
O43405	Cochlin	COCH
O43508	Miembro 12 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF12
O43555	Progonadoliberina-2	GNRH2
O43557	Miembro 14 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma soluble	TNFSF14
O43692	Inhibidor de peptidasa 15	PI15
O43699	Lectina 6 similar a Ig que se une al ácido siálico	SIGLEC6
O43820	Hialuronidasa-3	HYAL3
O43827	Proteína 7 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL7
O43852	Calumenin	CALU
O43854	Repetición similar a EGF y proteína 3 que contiene dominio similar a discoidina I	EDIL3
O43866	Similar al antígeno CD5	CD5L
O43897	Proteína tipo tolloide 1	TLL1
O43915	Factor de crecimiento endotelial vascular	FIGF
O43927	Quimiocina con motivo CXC 13	CXCL13
O60218	Familia de aldo-ceto reductasa 1 miembro B10	AKR1B10
O60235	Proteasa transmembrana serina 11D	TMPSR11D
O60258	Factor de crecimiento de fibroblastos 17	FGF17
O60259	Caliceína-8	KLK8
O60383	Factor de crecimiento/diferenciación 9	GDF9
O60469	Molécula de adhesión celular del síndrome de Down	DSCAM
O60542	Persefina	PSPN
O60565	Gremlin-1	GREM1

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O60575	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 4	SPINK4
O60676	Cistatina-8	CST8
O60687	Proteína SRPX2 que contiene repeticiones de sushi	SRPX2
O60844	Proteína de membrana de gránulos de zimógeno 16	ZG16
O60882	Matriz metaloproteinasa-20	MMP20
O60938	Queratocano	KERA
O75015	Receptor III-B de la región Fc de inmunoglobulina gamma de baja afinidad	FCGR3B
O75077	Proteína que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasa 23	ADAM23
O75093	Hendidura de proteína homóloga 1	SLIT1
O75094	Hendidura de proteína homóloga 3	SLIT3
O75095	Proteína 6 de múltiples dominios similares al factor de crecimiento epidérmico	MEGF6
O75173	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 4	ADAMTS4
O75200	Tipo de proteína que interactúa con el complejo de poros nucleares 1	NPIPL1
O75339	Proteína de la capa intermedia del cartílago 1 C1	CILP
O75354	Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 6	ENTPD6
O75386	Proteína 3 relacionada con Tubby	TULP3
O75398	Homólogo del factor R1 autorregulador epidérmico deformado	DEAF1
O75443	Alfa-tectorina	TECTA
O75445	Usherin	USH2A
O75462	Factor R1 similar al receptor de citocinas	CRLF1
O75487	Glipicano-4	GPC4
O75493	Proteína relacionada con la anhidrasa carbónica 11	CA11
O75594	Proteína de reconocimiento de peptidoglucano 1	PGLYRP1
O75596	Familia de dominios de lectina tipo C3 miembro A	CLEC3A
O75610	Factor de determinación 1 izquierda-derecha	LEFTY1
O75629	Proteína CREG1	CREG1
O75636	Ficolin-3	FCN3
O75711	Proteína 1 sensible a la tembladera	SCRG1
O75715	Glutación peroxidasa secretora epididimaria	GPX5
O75718	Proteína asociada al cartílago	CRTAP
O75829	Proteína condrosurfactante	LECT1
O75830	Serpin I2	SERPINI2
O75882	Attractin	ATRN
O75888	Miembro 13 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral	TNFSF13
O75900	Matriz metaloproteinasa-23	MMP23A
O75951	Proteína similar a la lisozima 6	LYZL6
O75973	Factor relacionado con C1q	C1QL1
O76038	Secretagogin	SCGN
O76061	Stanniocalcina-2	STC2
O76076	Proteína 2 de la vía de señalización inducible por WNT1	WISP2
O76093	Factor de crecimiento de fibroblastos 18	FGF18
O76096	Cistatina-F	CST7
O94769	Proteína 2 de la matriz extracelular	ECM2
O94813	Producto de proteína C homólogo 2 de hendidura	SLIT2
O94907	Proteína 1 relacionada con Dickkopf	DKK1
O94919	Dominio de endonucleasa que contiene 1 proteína	ENDOD1
O94964	Forma N-terminal	SOGA1
O95025	Semaforina-3D	SEMA3D
O95084	Serina proteasa 23	PRSS23
O95150	Miembro 15 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral	TNFSF15
O95156	Neurexofilina-2	NXPH2
O95157	Neurexofilina-3	NXPH3
O95158	Neurexofilina-4	NXPH4
O95388	Proteína 1 de la vía de señalización inducible por WNT1	WISP1
O95389	Proteína 3 de la vía de señalización inducible por WNT1	WISP3

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O95390	Factor de crecimiento/diferenciación 11	GDF11
O95393	Proteína morfogenética ósea 10	BMP10
O95399	Urotensina-2	UTS2
O95407	Miembro 6B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF6B
O95428	Papilin	PAPLN
O95445	Apolipoproteína M	APOM
O95450	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 2	ADAMTS2
O95460	Matrilina-4	MATN4
O95467	Tetrapéptido LHAL	GNAS
O95631	Netrin-1	NTN1
O95633	Proteína 3 relacionada con folistatina	FSTL3
O95711	Antígeno de linfocitos 86	LY86
O95715	Quimiocina 14 con motivo CXC	CXCL14
O95750	Factor de crecimiento de fibroblastos 19	FGF19
O95760	Interleucina-33	IL33
O95813	Cerberus	CER1
O95841	Proteína 1 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL1
O95897	Noelin-2	OLFM2
O95925	Eppin	EPPIN
O95965	Proteína tipo integrina beta 1	ITGBL1
O95967	Proteína 2 de la matriz extracelular similar a la fibulina que contiene EGF	EFEMP2
O95968	Familia de secretoglobina 1D miembro 1	SCGB1D1
O95969	Familia de secretoglobina 1D miembro 2	SCGB1D2
O95970	Proteína inactivada por glioma rica en leucina 1	LGI1
O95972	Proteína morfogenética ósea 15	BMP15
O95994	Homólogo de la proteína 2 de gradiente anterior	AGR2
O95998	Proteína de unión a interleucina 18	IL18BP
O96009	Napsina-A	NAPSA
O96014	Proteína Wnt-11	WNT11
P00450	Ceruloplasmina	CP
P00451	Cadena ligera del factor VIIIa	F8
P00488	Factor de coagulación XIII Cadena A	F13A1
P00533	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	EGFR
P00709	Alfa-lactoalbúmina	LALBA
P00734	Protrombina	F2
P00738	Cadena beta de la haptoglobina	HP
P00739	Proteína relacionada con la haptoglobina	HPR
P00740	Factor de coagulación IXa cadena pesada	F9
P00742	Factor X cadena pesada	F10
P00746	Factor de complemento D	CFD
P00747	Cadena ligera de plasmina B	PLG
P00748	Factor de coagulación XIIa cadena ligera	F12
P00749	Activador de plasminógeno de tipo uroquinasa de cadena larga A	PLAU
P00750	Activador de plasminógeno de tipo tisular	PLANO
P00751	Complemento FactoRb Fragmento Ba	CFB
P00797	Renina	REN
P00973	2'-5'-oligoadenilato sintasa 1	OAS1
P00995	Inhibidor de tripsina secretora pancreática	SPINK1
P01008	Antitrombina-III	SERPINC1
P01009	Alfa-1-antitripsina	SERPINA1
P01011	Alfa-1-anticimotripsina His-Pro-less	SERPINA3
P01019	Angiotensina-1	AGT
P01023	Alfa-2-macroglobulina	A2M
P01024	Proteína estimulante de la acilación	C3
P01031	Complemento cadena beta C5	C5
P01033	Inhibidor de metaloproteinasas 1	TIMP1
P01034	Cistatina-C	CST3

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P01036	Cistatina-S	CST4
P01037	Cistatina-SN	CST1
P01042	Cadena ligera de quininógeno-1	KNG1
P01127	Subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFB
P01135	Factor de crecimiento transformante alfa	TGFA
P01137	Factor de crecimiento transformante beta-1	TGFB1
P01138	Factor de crecimiento del nervio beta	NGF
P01148	Gonadoliberina-1	GNRH1
P01160	Factor natriurético auricular	NPPA
P01178	Oxitocina	OXT
P01185	Vasopresina-neurofina 2-coceptina	AVP
P01189	Corticotropina	POMC
P01210	PENK (237-258)	PENK
P01213	Alfa-neoendorfina	PDYN
P01215	Cadena alfa de hormonas glicoproteicas	CGA
P01222	Subunidad beta de tiotropina	TSHB
P01225	Subunidad beta de folitropina	FSHB
P01229	Subunidad beta de lutropina	LHB
P01233	Subunidad beta de coriagonadotropina	CGB8
P01236	Prolactina	PRL
P01241	Somatotropina	GH1
P01242	Variante de la hormona del crecimiento	GH2
P01243	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
P01258	Katacalcina	CALCA
P01266	Tiroglobulina	TG
P01270	Hormona paratiroidea	PTH
P01275	Glucagón	GCG
P01282	Péptido intestinal PHM-27	VIP
P01286	Somatoliberina	GHRH
P01298	Prohormona pancreática	PPY
P01303	Péptido C-flanqueante de NPY	NPY
P01308	Insulina	ENS
P01344	Factor de crecimiento similar a la insulina II	IGF2
P01350	Gran gastrina	GAST
P01374	Linfotoxina-alfa	LTA
P01375	Dominio C1	TNF
P01562	Interferón alfa-1/13	IFNA1
P01563	Interferón alfa-2	IFNA2
P01566	Interferón alfa-10	IFNA10
P01567	Interferón alfa-7	IFNA7
P01568	Interferón alfa-21	IFNA21
P01569	Interferón alfa-5	IFNA5
P01570	Interferón alfa-14	IFNA14
P01571	Interferón alfa-17	IFNA17
P01574	Interferón beta	IFNB1
P01579	Interferón gamma	IFNG
P01583	Interleucina-1 alfa	IL1A
P01584	Interleucina-1 beta	IL1B
P01588	Eritropoyetina	EPO
P01591	Cadena J de inmunoglobulina	IG J
P01732	Cadena alfa de la glucoproteína CD8 de la superficie de la célula T	CD8A
P01833	Receptor de inmunoglobulina polimérico	PIGR
P01857	Región C de la cadena Ig gamma-1	IGHG1
P01859	Región C de la cadena gamma-2 de Ig	IGHG2
P01860	Región C de la cadena gamma-3 de Ig	IGHG3
P01861	Región C de la cadena gamma-4 de Ig	IGHG4
P01871	Región C de la cadena mu de Ig	IGHM

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P01880	Región C de la cadena delta de Ig	IGHD
P02452	Cadena de colágeno alfa-1 (I)	COL1A1
P02458	Condrocálcina	COL2A1
P02461	Cadena de colágeno alfa-1 (III)	COL3A1
P02462	Cadena de colágeno alfa-1 (IV)	COL4A1
P02647	Apolipoproteína AI	APOA1
P02649	Apolipoproteína E	APOE
P02652	Apolipoproteína A-II	APOA2
P02654	Apolipoproteína CI	APOC1
P02655	Apolipoproteína C-II	APOC2
P02656	Apolipoproteína C-III	APOC3
P02671	Cadena alfa de fibrinógeno	FGA
P02675	Fibrinopéptido B	FGB
P02679	Cadena gamma de fibrinógeno	FGG
P02741	Proteína C-reactiva	CRP
P02743	Componente pamilóide sérico (1-203)	APCS
P02745	Complemento subunidad A del subcomponente C1q	C1QA
P02746	Complemento subunidad B del subcomponente C1q	C1QB
P02747	Complemento subcomponente C1q subunidad C	C1QC
P02748	Componente de complemento C9b	C9
P02749	Beta-2-glucoproteína 1	APOH
P02750	Alfa-2-glucoproteína rica en leucina	LRG1
P02751	Ugl-Y2	FN1
P02753	Proteína de unión al retinol 4	RBP4
P02760	Tripstatina	AMBP
P02763	Glicoproteína ácida alfa-1 1	ORM1
P02765	Cadena A de alfa-2-HS-glicoproteína	AHSG
P02766	Transtiretina	TTR
P02768	Albúmina de suero	ALBA
P02771	Alfafetoproteína	AFP
P02774	Proteína de unión a vitamina D	GC
P02775	Péptido III activador del tejido conectivo	PPBP
P02776	Factor plaquetario 4	PF4
P02778	CXCL10 (1-73)	CXCL10
P02786	Proteína 1 del receptor de transferrina	TFRC
P02787	Serotransferrina	TF
P02788	Lactoferrina-C	LTF
P02790	Hemopexina	HPX
P02808	Statherin	STATH
P02810	Fosfoproteína 1/2 rica en prolina ácida salival	PRH2
P02812	Proteína salival básica rica en prolina 2	PRB2
P02814	Péptido D1A	SMR3B
P02818	Osteocalcina	BGLAP
P03950	Angiogenina	ANG
P03951	Factor de coagulación XIa cadena pesada	F11
P03952	Calicreína plasmática	KLKB1
P03956	Colagenasa intersticial de 27 kDa	MMP1
P03971	Factor inhibidor de Muellieriano	AMH
P03973	Antileucoproteinasas	SLPI
P04003	Cadena alfa de la proteína de unión a C4b	C4BPA
P04004	Somatomedina-B	VTN
P04054	Fosfolipasa A2	PLA2G1B
P04085	Subunidad A del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFA
P04090	Relaxina cadena A	RLN2
P04114	Apolipoproteína B-100	APOB
P04118	Colipasa	CLPS

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P04141	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2
P04155	Factor de trébol 1	TFF1
P04180	Fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa	LCAT
P04196	Glicoproteína rica en histidina	HRG
P04217	Alfa-1B-glucoproteína	A1BG
P04275	antígeno 2 de von Willebrand	VWF
P04278	Globulina transportadora de hormonas sexuales	SHBG
P04279	Alfa-inhibina-31	SEMG1
P04280	Proteína salival básica rica en prolina 1	PRB1
P04628	Protooncogén Wnt-1	WNT1
P04745	Alfa-amilasa 1	AMY1A
P04746	Alfa-amilasa pancreática	AMY2A
P04808	Prorelaxina H1	RLN1
P05000	Interferón omega-1	IFNW1
P05013	Interferón alfa-6	IFNA6
P05014	Interferón alfa-4	IFNA4
P05015	Interferón alfa-16	IFNA16
P05019	Factor de crecimiento similar a la insulina I	IGF1
P05060	Péptido GAWK	CHGB
P05090	Apolipoproteína D	ÁPODO
P05109	Proteína S100-A8	S100A8
P05111	Inhibina cadena alfa	INHA
P05112	Interleucina-4	IL4
P05113	Interleucina-5	IL5
P05120	Inhibidor 2 del activador del plasminógeno	SERPINB2
P05121	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno	SERPINE1
P05154	Inhibidor de la serina proteasa plasmática	SERPINA5
P05155	Inhibidor de la proteasa C1 plasmática	SERPING1
P05156	Complemento factor I cadena pesada	CFI
P05160	Factor de coagulación XIII cadena B	F13B
P05161	Proteína similar a ubiquitina ISG15	ISG15
P05230	Factor de crecimiento de fibroblastos 1	FGF1
P05231	Interleucina-6	IL6
P05305	Gran endotelina-1	EDN1
P05408	Péptido C-terminal	SCG5
P05451	Litostatina-1-alfa	REG1A
P05452	Tetranectina	CLEC3B
P05543	Globulina transportadora de tiroxina	SERPINA7
P05814	Beta-caseína	CSN2
P05997	Cadena de colágeno alfa-2 (V)	COL5A2
P06276	Colinesterasa	BCHE
P06307	Colecistoquinina-12	CCK
P06396	Gelsolin	GSN
P06681	Complemento C2	C2
P06702	Proteína S100-A9	S100A9
P06727	Apolipoproteína A-IV	APOA4
P06734	Forma soluble del receptor de inmunoglobulina épsilon Fc de baja afinidad	FCER2
P06744	Isomerasa de glucosa-6-fosfato	GPI
P06850	Corticoliberina	CRH
P06858	Lipoproteína lipasa	LPL
P06881	Péptido 1 relacionado con el gen de la calcitonina	CALCA
P07093	Nexina derivada de la glía	SERPINE2
P07098	Triacilglicerol lipasa gástrica	LIPF
P07225	Proteína S dependiente de la vitamina K	PROS1
P07237	Proteína disulfuro-isomerasa	P4HB
P07288	Antígeno específico de la próstata	KLK3

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P07306	Receptor 1 de asialoglicoproteína	ASGR1
P07355	Anexina A2	ANXA2
P07357	Componente del complemento C8 cadena alfa	C8A
P07358	Componente de complemento C8 cadena beta	C8B
P07360	Componente de complemento C8 cadena gamma	C8G
P07477	Cadena 2 de alfa-tripsina	PRSS1
P07478	Tripsina-2	PRSS2
P07492	Neuromedina-C	GRP
P07498	Kappa-caseína	CSN3
P07585	Decorin	DCN
P07911	Uromodulina	UMOD
P07942	Subunidad beta-1 de laminina	CORDERO1
P07988	Proteína B asociada a surfactante pulmonar	SFTPB
P07998	Ribonucleasa pancreática	RNASE1
P08118	Beta-microseminoproteína	MSMB
P08123	Cadena de colágeno alfa-2 (I)	COL1A2
P08185	Globulina transportadora de corticosteroides	SERPINA6
P08217	Miembro 2A de la familia de elastasa similar a quimotripsina	CELA2A
P08218	Miembro 2B de la familia de elastasa similar a quimotripsina	CELA2B
P08253	Colagenasa de 72 kDa tipo i.v.	MMP2
P08254	Estromelisina-1	MMP3
P08294	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	SOD3
P08476	Inhibina beta cadena A	INHBA
P08493	Proteína Matriz Gla	Pop
P08572	Cadena de colágeno alfa-2 (IV)	COL4A2
P08581	Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos	REUNIO
P08603	Factor de complemento H	CFH
P08620	Factor de crecimiento de fibroblastos 4	FGF4
P08637	Receptor III-A de la región Fc de inmunoglobulina gamma de baja afinidad	FCGR3A
P08697	Alfa-2-antiplasmina	SERPINF2
P08700	Interleucina-3	IL3
P08709	Factor de coagulación VII	F7
P08833	Proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP1
P08887	Subunidad alfa del receptor de interleucina-6	IL6R
P08949	Neuromedin-B-32	NMB
P08F94	Fibrocistina	PKHD1
P09038	Factor de crecimiento de fibroblastos 2	FGF2
P09228	Cistatina-SA	CST2
P09237	Matrilisina	MMP7
P09238	Estromelisina-2	MMP10
P09341	Proteína alfa regulada por crecimiento	CXCL1
P09382	Galectina-1	LGALS1
P09466	Glicodelina	PAEP
P09486	SPARC	SPARC
P09529	Inhibina beta cadena B	INHBB
P09544	Proteína Wnt-2	WNT2
P09603	Factor estimulante de colonias de macrófagos procesado 1	CSF1
P09681	Polipéptido inhibidor gástrico	GIP
P09683	Secretina	SCT
P09919	Factor estimulante de colonias de granulocitos	CSF3
P0C091	Proteína 3 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM3
P0C0L4	C4d-A	C4A
P0C0L5	Complemento de la cadena alfa C4-B	C4B
P0C0P6	Neuropéptido S	NPS
P0C7L1	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 8	SPINK8
P0C862	Complemento C1q y proteína relacionada con el factor de necrosis tumoral 9A	C1QTNF9

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P0C8F1	Proteína 4 expresada en próstata y testículo	PATE4
P0CG01	Gastrocina-3	GKN3P
P0CG36	Proteína de la familia críptica 1B	CFC1B
P0CG37	Proteína críptica	CFC1
P0CJ68	Proteína similar a la humanina 1	MTRNR2L1
P0CJ69	Proteína similar a la humanina 2	MTRNR2L2
P0CJ70	Proteína similar a la humanina 3	MTRNR2L3
P0CJ71	Proteína similar a la humanina 4	MTRNR2L4
P0CJ72	Proteína similar a la humanina 5	MTRNR2L5
P0CJ73	Proteína similar a la humanina 6	MTRNR2L6
P0CJ74	Proteína similar a la humanina 7	MTRNR2L7
P0CJ75	Proteína similar a la humanina 8	MTRNR2L8
P0CJ76	Proteína similar a la humanina 9	MTRNR2L9
P0CJ77	Proteína similar a la humanina 10	MTRNR2L10
P0DJD7	Pepsina A-4	PGA4
P0DJD8	Pepsina A-3	PGA3
P0DJD9	Pepsina A-5	PGA5
P0DJ18	Proteína amiloide A	SAA1
P0DJ19	Proteína amiloide A-2 sérica	SAA2
P10082	Péptido YY (3-36)	PYY
P10092	Péptido 2 relacionado con el gen de la calcitonina	CALCB
P10124	Serglicina	SRGN
P10145	MDNCF-a	IL8
P10147	MIP-1-alfa (4-69)	CCL3
P10163	Péptido PD	PRB4
P10451	Osteopontina	SPP1
P10599	Tiorredoxina	TXN
P10600	Factor de crecimiento transformante beta-3	TGFB3
P10643	Componente de complemento C7	C7
P10645	Vasostatina-2	CHGA
P10646	Inhibidor de la vía del factor tisular	TFPI
P10720	Variante del factor plaquetario O4 (4-74)	PF4V1
P10745	Proteína 3 de unión al retinol	RBP3
P10767	Factor de crecimiento de fibroblastos 6	FGF6
P10909	Cadena alfa de clusterina	CLU
P10912	Receptor de la hormona del crecimiento	GHR
P10915	Proteína de enlace de hialuronano y proteoglicano 1	HAPLN1
P10966	Cadena beta de la glucoproteína CD8 de la superficie de la célula T	CD8B
P10997	Polipéptido amiloide de los islotes	IAPP
P11047	Subunidad de laminina gamma-1	LAMC1
P11150	Triacilglicerol lipasa hepática	LIPC
P11226	Proteína C de unión a manosa	MBL2
P11464	Beta-1-glucoproteína 1 específica del embarazo	PSG1
P11465	Beta-1-glucoproteína 2 específica del embarazo	PSG2
P11487	Factor de crecimiento de fibroblastos 3	FGF3
P11597	Proteína de transferencia de éster de colesterol	CETP
P11684	Uteroglobina	SCGB1A1
P11686	Proteína C asociada a surfactante pulmonar	SFTPC
P12034	Factor de crecimiento de fibroblastos 5	FGF5
P12107	Cadena de colágeno alfa-1 (XI)	COL11A1
P12109	Cadena de colágeno alfa-1 (VI)	COL6A1
P12110	Cadena de colágeno alfa-2 (VI)	COL6A2
P12111	Cadena de colágeno alfa-3 (VI)	COL6A3
P12259	Factor de coagulación V	F5
P12272	PTHrP [1-36]	PTH1H
P12273	Proteína inducible por prolactina	PEPITA
P12544	Granzima A	GZMA

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P12643	Proteína morfogenética ósea 2	BMP2
P12644	Proteína morfogenética ósea 4	BMP4
P12645	Proteína morfogenética ósea 3	BMP3
P12724	Proteína catiónica eosinófila	RNASE3
P12821	Enzima convertidora de angiotensina, forma soluble	AS
P12838	Defensina 4 de neutrófilos	DEFA4
P12872	Motilin	MLN
P13232	Interleucina-7	IL7
P13236	Quimiocina 4 con motivo C-C	CCL4
P13284	Tiol reductasa lisosomal inducible por gamma-interferón	IFI30
P13500	Quimiocina 2Con motivo C-C	CCL2
P13501	Quimiocina 5 con motivo C-C	CCL5
P13521	Secretogranina-2	SCG2
P13591	Molécula de adhesión de células neurales 1	NCAM1
P13611	Proteína de núcleo Versican	VCAN
P13671	Componente de complemento C6	C6
P13688	Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 1	CEACAM1
P13725	Oncostatina-M	OSM
P13726	Factor tisular	F3
P13727	Granulado de eosinófilos proteína básica principal	PRG2
P13942	Cadena de colágeno alfa-2 (XI)	COL11A2
P13987	Glicoproteína CD59	CD59
P14138	Endotelina-3	EDN3
P14174	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	FOMIN
P14207	Receptor de folato beta	FOLR2
P14222	Perforin-1	PRF1
P14543	Nidogen-1	NID1
P14555	Fosfolipasa A2, asociada a membrana	PLA2G2A
P14625	Endoplasmina	HSP90B1
P14735	Enzima degradante de insulina	IDE
P14778	Receptor de interleucina-1 tipo 1, forma soluble	IL1R1
P14780	Metaloproteinasa 9 de matriz de 82 kDa	MMP9
P15018	Factor inhibidor de la leucemia	LIF
P15085	Carboxipeptidasa A1	CPA1
P15086	Carboxipeptidasa B	CPB1
P15151	Receptor de poliovirus	PVR
P15169	Cadena catalítica de carboxipeptidasa N	CPN1
P15248	Interleucina-9	IL9
P15291	N-acetilactosamina sintasa	B4GALT1
P15309	PAPf39	ACPP
P15328	Receptor de folato alfa	FOLR1
P15374	Ubiquitina hidrolasa carboxilo terminal isoenzima L3	UCHL3
P15502	Elastina	EL N
P15509	Subunidad alfa del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2RA
P15515	Histatina-1	HTN1
P15516	His3-(31-51)-péptido	HTN3
P15692	Factor de crecimiento endotelial vascular A	VEGFA
P15814	Polipéptido de inmunoglobulina lambda 1	IGLL1
P15907	Beta-galactósido alfa-2,6-sialiltransferasa 1	ST6GAL1
P15941	Subunidad beta de mucina-1	MUC1
P16035	Inhibidor de metaloproteinasas 2	TIMP2
P16112	Proteína de núcleo agregano 2	UNA LATA
P16233	Triacilglicerol lipasa pancreática	PNLIP
P16442	Transferasa del sistema de histo-grupo sanguíneo ABO	ABO

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P16471	Receptor de prolactina	PRLR
P16562	Proteína secretora rica en cisteína 2	CRISP2
P16619	Motivo C-C quimiocina 3 similar 1	CCL3L1
P16860	BNP (3-29)	NPPB
P16870	Carboxipeptidasa E	CPE
P16871	Subunidad alfa del receptor de interleucina-7	IL7R
P17213	Proteína bactericida que aumenta la permeabilidad	BPI
P17538	Quimotripsinógeno B	CTRB1
P17931	Galectina-3	LGALS3
P17936	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP3
P17948	Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	FLT1
P18065	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP2
P18075	Proteína morfogenética ósea 7	BMP7
P18428	Proteína de unión a lipopolisacáridos	LBP
P18509	Péptido relacionado con PACAP	ADCYAP1
P18510	Proteína antagonista del receptor de interleucina-1	IL1RN
P18827	Sindecano-1	SDC1
P19021	Monooxigenasa de peptidilglicina alfa-hidroxilante	PAM
P19235	Receptor de eritropoyetina	EPOR
P19438	Proteína 1 de unión al factor de necrosis tumoral	TNFRSF1A
P19652	Glicoproteína ácida alfa-1 2	ORM2
P19801	Amino oxidasa sensible a amilorida [que contiene cobre]	ABP1
P19823	Inter-alfa-tripsina inhibidor de cadena pesada H2	ITIH2
P19827	Inter-alfa-tripsina inhibidor de cadena pesada H1	ITIH1
P19835	Lipasa activada con sales biliares	CEL
P19875	Quimiocina 2 con motivo C-X-C	CXCL2
P19876	Quimiocina 3 con motivo C-X-C	CXCL3
P19883	Folistatina	FST
P19957	Elafin	PI3
P19961	Alfa-amilasa 2B	AMY2B
P20061	Transcobalamina-1	TCN1
P20062	Transcobalamina-2	TCN2
P20142	Gastricsin	PGC
P20155	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 2	SPINK2
P20231	Triptasa beta-2	TPSB2
P20333	Miembro 1B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF1B
P20366	Sustancia p	TAC1
P20382	Hormona concentradora de melanina	PMCH
P20396	Tiroliberina	TRH
P20742	Proteína de la zona de embarazo	PZP
P20774	Mimecan	OGN
P20783	Neurotropina-3	NTF3
P20800	Endotelina-2	EDN2
P20809	Interleucina-11	IL11
P20827	Efrina-A1	EFNA1
P20849	Cadena de colágeno alfa-1 (IX)	COL9A1
P20851	Cadena beta de la proteína de unión a C4b	C4BPB
P20908	Cadena de colágeno alfa-1 (V)	COL5A1
P21128	Endoribonucleasa poli(U) específica	ENDOU
P21246	Pleiotrofina	PTN
P21583	Kit de ligando	KITLG
P21741	Midkine	MDK
P21754	Proteína 3 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida	ZP3
P21781	Factor de crecimiento de fibroblastos 7	FGF7
P21802	Receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR2
P21810	Biglycan	BGN
P21815	Sialoproteína ósea 2	IBSP

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P21860	Receptor tirosina-proteína quinasa erbB-3	ERBB3
P21941	Proteína de la matriz del cartílago	MATN1
P22003	Proteína morfogenética ósea 5	BMP5
P22004	Proteína morfogenética ósea 6	BMP6
P22079	Lactoperoxidasa	LPO
P22105	Tenascina-X	TNXB
P22301	Interleucina-10	IL10
P22303	Acetilcolinesterasa	DOLOR
P22352	Glutación peroxidasa 3	GPX3
P22362	Quimiocina con motivo CC 1	CCL1
P22455	ReceptoR4 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR4
P22466	Péptido asociado al mensaje de galanina	GALÓN
P22692	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 4	IGFBP4
P22749	Granulisina	GNLY
P22792	Subunidad 2 de carboxipeptidasa N	CPN2
P22891	Proteína Z dependiente de vitamina K	PROZ
P22894	Colagenasa de neutrófilos	MMP8
P23142	Fibulina-1	FBLN1
P23280	Anhidrasa carbónica 6	CA6
P23352	Anosmina-1	KAL1
P23435	Cerebelina-1	CBLN1
P23560	Factor neurotrófico derivado del cerebro	BDNF
P23582	Péptido natriurético tipo C	NPPC
P23946	Quimasa	CMA1
P24043	Subunidad alfa-2 de laminina	LAMA2
P24071	Receptor de inmunoglobulina alfa Fc	FCAR
P24347	Estromelisina-3	MMP11
P24387	Proteína de unión al factor liberador de corticotropina	CRHBP
P24592	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 6	IGFBP6
P24593	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 5	IGFBP5
P24821	Tenascina	TNC
P24855	Desoxirribonucleasa-1	DNASE1
P25067	Cadena de colágeno alfa-2 (VIII)	COL8A2
P25311	Zinc-alfa-2-glicoproteína	AZGP1
P25391	Subunidad alfa-1 de laminina	LAMA1
P25445	Miembro 6 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	FAS
P25940	Cadena de colágeno alfa-3 (V)	COL5A3
P25942	Miembro 5 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	CD40
P26022	Proteína PTX3 relacionada con la pentraxina	PTX3
P26927	Cadena beta de proteína similar al factor de crecimiento de hepatocitos	MST1
P27169	Paraoxonasa/arilesterasa 1 en suero	PON1
P27352	Factor intrínseco gástrico	GIF
P27487	Forma de membrana de dipeptidilo peptidasa 4	DPP4
P27539	Factor 1 de diferenciación/crecimiento embrionario	GDF1
P27658	Vastatina	COL8A1
P27797	Calreticulina	CALR
P27918	Properdin	CFP
P28039	Aciloxiacil hidrolasa	AOAH
P28300	Proteína-lisina 6-oxidasa	LOX
P28325	Cistatina-D	CST5
P28799	Granulina-1	GRN
P29122	Convertasa de proproteína subtilisina/kexina tipo 6	PCSK6
P29279	Factor de crecimiento del tejido conectivo	CTGF
P29320	ReceptoR3 de efrina tipo A	EPHA3
P29400	Cadena de colágeno alfa-5 (IV)	COL4A5
P29459	Interleucina-12 subunidad alfa	IL12A
P29460	Interleucina-12 subunidad beta	IL12B

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P29508	Serpin B3	SERPINB3
P29622	Calistatina	SERPINA4
P29965	Ligando CD40, forma soluble	CD40LG
P30990	Neurotensina/neuromedina N	NTS
P31025	Lipocalina-1	LCN1
P31151	Proteína S100-A7	S100A7
P31371	Factor de crecimiento de fibroblastos 9	FGF9
P31431	Sindecano-4	SDC4
P31947	14-3-3 proteína sigma	SFN
P32455	Proteína de unión a guanilato inducida por interferón 1	GBP1
P32881	Interferón alfa-8	IFNA8
P34096	Ribonucleasa 4	RNASE4
P34130	Neurotropina-4	NTF4
P34820	Proteína morfogenética ósea 8B	BMP8B
P35030	Tripsina-3	PRSS3
P35052	Glipicano-1 secretado	GPC1
P35070	Betacelulina	BTC
P35225	Interleucina-13	IL13
P35247	Proteína D asociada a tensioactivo pulmonar	SFTPD
P35318	ADM	ADM
P35542	Proteína amiloide A-4 sérica	SAA4
P35555	Fibrilina-1	FBN1
P35556	Fibrilina-2	FBN2
P35625	Inhibidor de metaloproteinasas 3	TIMP3
P35858	Subunidad lábil de ácido del complejo de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFALS
P35916	Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular	FLT4
P35968	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular	KDR
P36222	Proteína 1 similar a la quitinasa-3	CHI3L1
P36952	Serpin B5	SERPINB5
P36955	Factor derivado del epitelio pigmentario	SERPINF1
P36980	Complementar la proteína 2 relacionada con el factor H	CFHR2
P39059	Cadena de colágeno alfa-1 (XV)	COL15A1
P39060	Cadena de colágeno alfa-1 (XVIII)	COL18A1
P39877	Fosfolipasa A2 dependiente de calcio	PLA2G5
P39900	Metaloelelastasa de macrófagos	MMP12
P39905	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial	GNDF
P40225	Trombopoyetina	THPO
P40967	M-alfa	PMEL
P41159	Leptina	LEP
P41221	Proteína Wnt-5a	WNT5A
P41222	Prostaglandina-H2 D-isomerasa	PTGDS
P41271	Supresor de tumorigenicidad de neuroblastoma 1	NBL1
P41439	Receptor de folato gamma	FOLR3
P42127	Proteína de señalización agutí	UN SORBO
P42702	Receptor del factor inhibidor de la leucemia	LIFR
P42830	ENA-78 (9-78)	CXCL5
P43026	Factor de crecimiento/diferenciación 5	GDF5
P43251	Biotinidasa	BTD
P43652	Afamin	AFM
P45452	Colagenasa 3	MMP13
P47710	Casoxin-D	CSN1S1
P47929	Galectina-7	LGALS7B
P47972	Pentraxina-2 neuronal	NPTX2
P47989	Xantina oxidasa	XDH
P47992	Linfotactina	XCL1

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P48023	Miembro 6 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	FASLG
P48052	Carboxipeptidasa A2	CPA2
P48061	FactoR1 derivado de células estromales	CXCL12
P48304	Litostatina-1-beta	REG1B
P48307	Inhibidor 2 de la vía del factor tisular	TFPI2
P48357	Receptor de leptina	LEPR
P48594	Serpin B4	SERPINB4
P48645	Neuromedina-U-25	NMU
P48740	Lectina serina proteasa 1 de unión a manano	MASP1
P48745	Homólogo de proteína NOV	NOV
P48960	Subunidad beta del antígeno CD97	CD97
P49223	InhibidoR3 de proteasa tipo Kunitz	SPINT3
P49747	Proteína de matriz oligomérica del cartílago	COMP
P49763	Factor de crecimiento placentario	PGF
P49765	Factor de crecimiento endotelial vascularBb	VEGFB
P49767	FactoRc de crecimiento endotelial vascular	VEGFC
P49771	Ligando de tirosina quinasa 3 relacionado con Fms	FLT3LG
P49862	Caliceína-7	KLK7
P49863	Granzima K	GZMK
P49908	Selenoproteína p	SEPP1
P49913	Proteína antibacteriana FALL-39	ACAMPAR
P50607	Homólogo de proteína tubby	TINA
P51124	Granzima M	GZMM
P51512	Metaloproteínasa-16 de matriz	MMP16
P51654	Glipicano-3	GPC3
P51671	Eotaxina	CCL11
P51884	Lumican	LUM
P51888	Prolargin	PRELP
P52798	Efrín-A4	EFNA4
P52823	Stanniocalcina-1	STC1
P53420	Cadena de colágeno alfa-4 (IV)	COL4A4
P53621	Subunidad alfa de coatómero	COPA
P54108	Proteína secretora rica en cisteína 3	CRISP3
P54315	Proteína 1 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP1
P54317	Proteína 2 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP2
P54793	Arilsulfatasa F	ARSF
P55000	Proteína 1 secretada relacionada con Ly-6/uPAR	SLURP1
P55001	Proteína 2 asociada a microfibrilares	MFAP2
P55056	Apolipoproteína C-IV	APOC4
P55058	Proteína de transferencia de fosfolípidos	PLTP
P55075	Factor de crecimiento de fibroblastos 8	FGF8
P55081	Proteína 1 asociada a microfibrilares	MFAP1
P55083	Glicoproteína 4 asociada a microfibrillas	MFAP4
P55107	Proteína morfogenética ósea 3B	GDF10
P55145	Factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos	MANF
P55259	Glucoproteína principal de la membrana granular secretora pancreática	GP2
	GP2	
P55268	Subunidad beta-2 de laminina	LAMB2
P55773	CCL23 (30-99)	CCL23
P55774	Quimiocina 18 con motivo CC	CCL18
P55789	ALR sulfhidril oxidasa ligada a FAD	GFER
P56703	Protooncogén Wnt-3	WNT3
P56704	Proteína Wnt-3a	WNT3A
P56705	Proteína Wnt-4	WNT4
P56706	Proteína Wnt-7b	WNT7B
P56730	Neurotripsina	PRSS12

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P56851	Proteína secretora del epidídimo E3-beta	EDDM3B
P56975	Neuregulin-3	NRG3
P58062	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 7	SPINK7
P58215	Homólogo 3 de lisil oxidasa	LOXL3
P58294	Procinticina-1	PROK1
P58335	Receptor 2 de la toxina del ántrax	ANTXR2
P58397	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 12	ADAMTS12
P58417	Neurexofilina-1	NXPH1
P58499	Proteína FAM3B	FAM3B
P59510	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 20	ADAMTS20
P59665	Defensina 1 de neutrófilos	DEFA1B
P59666	Defensina 3 de neutrófilos	DEFA3
P59796	Glutación peroxidasa 6	GPX6
P59826	Miembro 3 de la familia B que contiene pliegues de BPI	BPIFB3
P59827	Miembro 4 de la familia B que contiene pliegues de BPI	BPIFB4
P59861	Beta-defensina 131	DEFB131
P60022	Beta-defensina 1	DEFB1
P60153	Proteína inactiva similar a la ribonucleasa 9	RNASE9
P60827	Complemento de la proteína relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q 8	C1QTNF8
P60852	Proteína 1 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida	ZP1
P60985	Proteína asociada a la diferenciación de queratinocitos	KRTDAP
P61109	Proteína renal regulada por andrógenos	KAP
P61278	Somatostatina-14	SST
P61366	Osteocrina	OSTN
P61626	Lisozima C	LYZ
P61769	Beta-2-microglobulina	B2M
P61812	Factor de crecimiento transformante beta-2	TGFB2
P61916	Proteína secretora del epidídimo E1	NPC2
P62502	Lipocalina-6 específica del epidídimo	LCN6
P62937	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A	PPIA
P67809	Proteína 1 de unión a elementos sensible a nucleasa	YBX1
P67812	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
P78310	Receptor de Coxsackievirus y adenovirus	CXADR
P78333	Glipicano-5 secretado	GPC5
P78380	Receptor 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidadas	OLR1
P78423	Fractalquina procesada	CX3CL1
P78509	Reelin	RELN
P78556	CCL20 (2-70)	CCL20
P80075	MCP-2 (6-76)	CCL8
P80098	Quimiocina 7 con motivo CC	CCL7
P80108	Fosfolipasa D específica de fosfatidilinositol-glicano	GPLD1
P80162	Quimiocina 6 con motivo CXC	CXCL6
P80188	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	LCN2
P80303	Nucleobindina-2	NUCB2
P80511	Calcitermina	S100A12
P81172	Hepcidina-25	HAMP
P81277	Péptido liberador de prolactina	PRLH
P81534	Beta-defensina 103	DEFB103A
P81605	Dermcidin	DCD
P82279	Proteína en migas homólogo 1	CRB1
P82987	Proteína 3 similar a ADAMTS	ADAMTSL3
P83105	Serina proteasa HTRA4	HTRA4
P83110	Serina proteasa HTRA3	HTRA3
P83859	QRFP neuropéptido orexigénico	QRFP
P98088	Mucina-5AC	MUC5AC
P98095	Fibulina-2	FBLN2

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P98160	Proteoglicano de proteoglicano de heparán sulfato específico de la membrana basal	HSPG2
P98173	Proteína FAM3A	FAM3A
Q00604	Norrin	NDP
Q00796	Sorbitol deshidrogenasa	SORD
Q00887	Beta-1-glicoproteína 9 específica del embarazo	PSG9
Q00888	Beta-1-glucoproteína 4 específica del embarazo	PSG4
Q00889	Beta-1-glucoproteína 6 específica del embarazo	PSG6
Q01523	HD5 (56-94)	DEFA5
Q01524	Defensina-6	DEFA6
Q01955	Cadena de colágeno alfa-3 (IV)	COL4A3
Q02297	Pro-neuregulina-1, isoforma unida a membrana	NRG1
Q02325	Proteína B similar al plasminógeno	PLGLB1
Q02383	Semenogelina-2	SEMG2
Q02388	Cadena de colágeno alfa-1 (VII)	COL7A1
Q02505	Mucina-3A	MUC3A
Q02509	Otoconina-90	OC90
Q02747	Guanilina	GUCA2A
Q02763	Receptor de angiopoyetina-1	TEK
Q02817	Mucina-2	MUC2
Q02985	Complemento de la proteína 3 relacionada con el factor H	CFHR3
Q03167	Receptor beta del factor de crecimiento transformante tipo 3	TGFR3
Q03403	Factor de trébol2	TFF2
Q03405	Receptor de superficie del activador de plasminógeno de uroquinasa	PLAUR
Q03591	Proteína 1 relacionada con el factor H del complemento	CFHR1
Q03692	Cadena de colágeno alfa-1 (X)	COL10A1
Q04118	Proteína salival básica rica en prolina 3	PRB3
Q04756	Activador del factor de crecimiento de hepatocitos de cadena corta	HGFAC
Q04900	Proteína de núcleo de sialomucina 24	CD164
Q05315	Lisofosfolipasa de eosinófilos	CVX
Q05707	Cadena de colágeno alfa-1 (XIV)	COL14A1
Q05996	Proteína 2 de unión al espermatozoide de la zona pelúcida procesada	ZP2
Q06033	Inter-alfa-tripsina inhibidor de cadena pesada H3	ITIH3
Q06141	Regeneración de la proteína 3-alfa derivada de los islotes	REG3A
Q06828	Fibromodulina	FMOD
Q07092	Cadena de colágeno alfa-1 (XVI)	COL16A1
Q07325	Quimiocina con motivo C-X-C 9	C-X-CL9
Q07507	Dermatopontina	DPT
Q075Z2	Aglutinante de la proteína del espermatozoide homólogo 1	BSPH1
Q07654	Factor de trébol 3	TFF3
Q07699	Subunidad beta-1 del canal de sodio	SCN1B
Q08345	Receptor 1 que contiene el dominio de discoidina epitelial	DDR1
Q08380	Proteína de unión a galectina-3	LGALS3BP
Q08397	Homólogo 1 de lisil oxidasa	LOXL1
Q08431	Lactadherina	MFGE8
Q08629	Testican-1	SPOCK1
Q08648	Antígeno 11B asociado a espermatozoides	SPAG11B
Q08830	Proteína similar al fibrinógeno 1	FGL1
Q10471	Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2	GALNT2
Q10472	Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 1	GALNT1
Q11201	CM PN-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 1	ST3GAL1
Q11203	CMP-N-acetilneuraminato-beta-1,4-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa	ST3GAL3
Q11206	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 4	ST3GAL4
Q12794	Hialuronidasa-1	HYAL1
Q12805	Proteína 1 de la matriz extracelular similar a la fibulina que contiene EGF	EFEMP1
Q12836	Proteína 4 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida	ZP4

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q12841	Proteína 1 relacionada con folistatina	FSTL1
Q12904	Proteína multifuncional de interacción con el complejo aminoacil tRNA sintasa 1	AIMP1
Q13018	Receptor soluble de la fosfolipasa A2 secretora	PLA2R1
Q13072	Antígeno 1 del melanoma B	BAGE
Q13093	Factor activador de plaquetas acetilhidrolasa	PLA2G7
Q13103	Fosfoproteína secretada 24	SPP2
Q13162	Peroxiredoxina-4	PRDX4
Q13201	Glucoproteína plaquetaria la*	MMRN1
Q13214	Semaforina-3B	SEMA3B
Q13219	Papalisina-1	PAPPA
Q13231	Quitotriosidasa-1	CHIT1
Q13253	Noggin	NOG
Q13261	Subunidad alfa del receptor de interleucina-15	IL15RA
Q13275	Semaforina-3F	SEMA3F
Q13291	Señalización de la molécula de activación linfocítica.	SLAMF1
Q13316	Fosfoproteína ácida de matriz de dentina 1	DMP1
Q13361	Proteína 5 asociada a microfibrilares	MFAP5
Q13410	Butirofilina subfamilia 1 miembro A1	BTN1A1
Q13421	Mesotelina, forma escindida	MSLN
Q13429	Factor de crecimiento similar a la insulina I	IGF-I
Q13443	Proteína 9 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasas	ADAM9
Q13519	Neuropéptido 1	PNOC
Q13751	Subunidad beta-3 de laminina	CORDERO3
Q13753	Subunidad de laminina gamma-2	LAMC2
Q13790	Apolipoproteína F	APOF
Q13822	Miembro 2 de la familia de ectonucleótidos pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP2
Q14031	Cadena de colágeno alfa-6 (IV)	COL4A6
Q14050	Cadena de colágeno alfa-3 (IX)	COL9A3
Q14055	Cadena de colágeno alfa-2 (IX)	COL9A2
Q14112	Nidogen-2	NID2
Q14114	Proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 8	LRP8
Q14118	Distroglicano	DAG1
Q14314	Fibroleucina	FGL2
Q14393	Proteína 6 específica de detención del crecimiento	GAS6
Q14406	Similar a la hormona somatomamotropina coriónica 1	CSHL1
Q14507	Proteína secretora del epidídimo E3-alfa	EDDM3A
Q14508	Proteína 2 de dominio central de cuatro disulfuro WAP	WFDC2
Q14512	Proteína 1 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP1
Q14515	Proteína 1 similar a SPARC	SPARCL1
Q14520	Proteína 2 de unión a hialuronano, cadena ligera de 27 kDa	HABP2
Q14563	Semaforina-3A	SEMA3A
Q14623	Proteína de erizo indio	IHH
Q14624	Inter-alfa-tripsina inhibidor de cadena pesada H4	ITIH4
Q14667	UPF0378 proteína KIAA0100	KIAA0100
Q14703	Proteasa del sitio 1 del factor de transcripción unido a membrana	MBTPS1
Q14766	Proteína 1 de unión a beta del factor de crecimiento transformante latente	LTBP1
Q14767	Proteína 2 de unión a beta del factor de crecimiento de transformación latente	LTBP2
Q14773	Molécula de adhesión intercelular R4	ICAM4
Q14993	Cadena de colágeno alfa-1 (XIX)	COL19A1
Q14CN2	Regulador del canal de cloruro activado por calcio, forma 110 kDa	CLCA4
Q15046	Lisina - tARN ligasa	KARS
Q15063	Periostina	POSTN
Q15109	Receptor específico del producto final de glicosilación avanzada	AGER
Q15113	Potenciador de procolágeno C-endopeptidasa 1	PCOLCE
Q15166	Paraoxonasa/lactonasa 3 en suero	PON3

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q15195	Proteína A similar al plasminógeno	PLGLA
Q15198	Proteína similar al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFRL
Q15223	Proteína 1 relacionada con el receptor de poliovirus	PVRL1
Q15238	Beta-1-glucoproteína 5 específica del embarazo	PSG5
Q15363	Proteína 2 que contiene el dominio emp24 transmembrana	TMED2
Q15375	Receptor 7 de efrina tipo A	EPHA7
Q15389	Angiopoyetina-1	ANGPT1
Q15465	Proteína Sonic hedgehog	SHH
Q15485	Ficolin-2	FCN2
Q15517	Corneodesmosina	CDSN
Q15582	Transformación de la proteína ig-h3 inducida por el factor de crecimiento beta	TGFBI
Q15661	Triptasa alfa/beta-1	TPSAB1
Q15726	Metastina	KISS1
Q15782	Proteína 2 similar a la quitinasa-3	CHI3L2
Q15828	Cistatina-M	CST6
Q15846	Proteína tipo clusterina 1	CLUL1
Q15848	Adiponectina	ADIPOQ
Q16206	Proteína disulfuro-tiol oxidoreductasa	ENOX2
Q16270	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7	IGFBP7
Q16363	Subunidad alfa-4 de laminina	LAMA4
Q16378	Proteína rica en prolina 4	PRR4
Q16557	Beta-1-glucoproteína 3 específica del embarazo	PSG3
Q16568	CART (42-89)	CARTPT
Q16610	Proteína de matriz extracelular 1	ECM1
Q16619	Cardiotrofina-1	CTF1
Q16623	Sintaxina-1A	STX1A
Q16627	HCC-1 (9-74)	CCL14
Q16651	Cadena ligera de prostasina	PRSS8
Q16661	Péptido 2 activador de guanilato ciclasa C	GUCA2B
Q16663	CCL15 (29-92)	CCL15
Q16674	Proteína reguladora del crecimiento derivada del melanoma	MIA
Q16769	Glutaminil-péptido ciclotransferasa	QPCT
Q16787	Subunidad alfa-3 de laminina	LAMA3
Q16842	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 2	ST3GAL2
Q17RR3	Proteína 3 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP3
Q17RW2	Cadena de colágeno alfa-1 (XXIV)	COL24A1
Q17RY6	Antígeno linfocitario 6K	LY6K
Q1L6U9	Microseminoproteína asociada a la próstata	MSMP
Q1W4C9	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 13	SPINK13
Q1ZYL8	Proteína de fusión de óvulo y esperma Izumo 4	IZUMO4
Q29960	Antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa Cw-16	HLA-C
Q210M5	R-espondina-4	RSPO4
Q2L4Q9	Serina proteasa 53	PRSS53
Q2MKA7	R-espondina-1	RSPO1
Q2MV58	Tectónico-1	TCTN1
Q2TAL6	Brorina	VWC2
Q2UY09	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVIII)	COL28A1
Q2VPA4	Componente complementario proteína similar al Receptor 1	CR1L
Q2WEN9	Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 16	CEACAM16
Q30KP8	Beta-defensina 136	DEFB136
Q30KP9	Beta-defensina 135	DEFB135
Q30KQ1	Beta-defensina 133	DEFB133
Q30KQ2	Beta-defensina 130	DEFB130
Q30KQ4	Beta-defensina 116	DEFB116
Q30KQ5	Beta-defensina 115	DEFB115

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q30KQ6	Beta-defensina 114	DEFB114
Q30KQ7	Beta-defensina 113	DEFB113
Q30KQ8	Beta-defensina 112	DEFB112
Q30KQ9	Beta-defensina 110	DEFB110
Q30KR1	Beta-defensina 109	DEFB109P1
Q32P28	Prolil 3-hidroxilasa 1	LEPRE1
Q3B7J2	Proteína 2 que contiene el dominio glucosa-fructosa oxidoreductasa	GFOD2
Q3SY79	Proteína Wnt	WNT3A
Q3T906	Subunidades alfa/beta de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	GNPTAB
Q495T6	Membrana similar a metaloendopeptidasa 1	MMEL1
Q49AH0	Factor neurotrófico de dopamina cerebral	CDNF
Q4G0G5	Miembro 2 de la familia de secretoglobina 2B	SCGB2B2
Q4G0M1	Proteína FAM132B	FAM132B
Q4LDE5	Sushi, factor de von Willebrand tipo A, EGF y proteína que contiene el dominio pentraxina 1	SVEP1
Q4QY38	Beta-defensina 134	DEFB134
Q4VAJ4	Proteína Wnt	WNT10B
Q4W5P6	Proteína TMEM155	TMEM155
Q4ZHG4	Proteína 1 que contiene el dominio de fibronectina tipo III	FNDC1
Q53H76	Miembro A de fosfolipasa A1	PLA1A
Q53RD9	Fibulina-7	FBLN7
Q53S33	Proteína 3 similar a Bola	BOLA3
Q5BLP8	Proteína tipo neuropéptido C4orf48	C4orf48
Q5DT21	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 9	SPINK9
Q5EBL8	Proteína 11 que contiene el dominio PDZ	PDZD11
Q5FYB0	Arilsulfatasa J	ARSJ
Q5FYB1	Arilsulfatasa I	ARSI
Q5GAN3	Proteína 13 similar a la ribonucleasa	RNASE13
Q5GAN4	Proteína 12 similar a la ribonucleasa	RNASE12
Q5GAN6	Proteína 10 similar a la ribonucleasa	RNASE10
Q5GFL6	Proteína 2 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA2
Q5H8A3	Neuromedin-S	NMS
Q5H8C1	Proteína 1 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM1
Q5IJ48	Proteína en migas homólogo 2	CRB2
Q5J5C9	Beta-defensina 121	DEFB121
Q5JS37	Proteína 3 que contiene repeticiones de NHL	NHLRC3
Q5JTB6	Proteína específica de placenta 9	PLAC9
Q5J U69	Torsin-2A	TOR2A
Q5JXM2	Proteína similar a la metiltransferasa 24	M E TTL24
Q5JZY3	Receptor 10 de efrina tipo A	EPHA10
Q5K4E3	Poliserasa-2	PRSS36
Q5SRR4	Antígeno linfocitario 6 locus del complejo proteína G5c	LY6G5C
Q5T1H1	Proteína homólogo ojos cerrados	EYS
Q5T4F7	Proteína secretada relacionada con el frizz 5	SFRP5
Q5T4W7	Artemin	ARTN
Q5T7M4	Proteína FAM132A	FAM132A
Q5TEH8	Proteína Wnt	WNT2B
Q5TIE3	Proteína 5B1 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA5B1
Q5UCC4	ER subunidad 10 del complejo proteico de la membrana	EMC10
Q5VST6	Proteína que contiene el dominio abhidrolasa FAM108B1	FAM108B1
Q5VTL7	Proteína 7 que contiene el dominio de fibronectina tipo III	FNDC7
Q5VUM1	UPF0369 proteína C6orf57	C6orf57
Q5VV43	Proteína KIAA0319 asociada a dislexia	KIAA0319
Q5VWW1	Complemento de la proteína 3 similar a C1q	C1QL3
Q5VXI9	Miembro de lipasa N	LIPN
Q5VXJ0	Miembro de lipasa K	LIPK
Q5VXM1	Proteína 2 que contiene el dominio CUB	CDCP2

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q5VYX0	Renalasa	RNLS
Q5VYY2	Miembro de lipasa M	LIPM
Q5W186	Cistatina-9	CST9
Q5W5W9	Proteína específica endocrina regulada 18	RESP18
Q5XG92	Carboxilesterasa 4A	CES4A
Q63HQ2	Pikachurin	EGFLAM
Q641Q3	Proteína similar a la meteorina	METRNL
Q66K79	Carboxipeptidasa Z	CPZ
Q685J3	Mucina-17	MUC17
Q68BL7	Proteína 2A similar a la olfactomedina	OLFML2A
Q68BL8	Proteína 2B similar a la olfactomedina	OLFML2B
Q68DV7	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF43	RNF43
Q6B9Z1	Miembro de la familia 4 similar al factor de crecimiento de la insulina	IGFL4
Q6BAA4	Fc tipo receptor b	FCRLB
Q6E0U4	Dermocina	DMKN
Q6EMK4	Vasorin	VASN
Q6FHJ7	Proteína secretada relacionada con el frizz 4	SFRP4
Q6GPI1	Quimotripsina B2 cadena B	CTRB2
Q6GTS8	Carboxipeptidasa PM20D1 probable	PM20D1
Q6H9L7	Isthmin-2	ISM2
Q6I E36	Homólogo 2 de ovostatina	OVOS2
Q6IE37	Homólogo 1 de ovostatina	OVOS1
Q6I E38	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 14	SPINK14
Q6ISS4	Receptor tipo inmunoglobulina 2 asociado a leucocitos	LAIR2
Q6JVE5	Lipocalina-12 específica del epidídimo	LCN12
Q6JVE6	Lipocalina-10 específica del epidídimo	LCN10
Q6JVE9	Lipocalina-8 específica del epidídimo	LCN8
Q6KF10	Factor de crecimiento/diferenciación 6	GDF6
Q6MZW2	Proteína 4 relacionada con folistatina	FSTL4
Q6NSX1	Proteína 70 que contiene el dominio en espiral	CCDC70
Q6NT32	Carboxilesterasa 5A	CES5A
Q6NT52	Subunidad beta de coriogonadotropina variante 2	CGB2
Q6NUI6	Proteína similar a la condroadherina	CHADL
Q6NUJ1	Tipo saposina A	PSAPL1
Q6P093	Similar a arilacetamida desacetilasa 2	AADACL2
Q6P4A8	Tipo de fosfolipasa B 1	PLBD1
Q6P5S2	UPF0762 proteína C6orf58	C6orf58
Q6P988	Homólogo de proteína notum	NOTUM
Q6PCB0	Proteína 1 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA1
Q6PDA7	Antígeno 11A asociado a espermatozoides	SPAG11A
Q6PEW0	Serina proteasa inactiva 54	PRSS54
Q6PEZ8	Proteína tipo podocán 1	PODNL1
Q6PKH6	Miembro de la familia SDR deshidrogenasa/reductasa 4-like 2	DHRS4L2
Q6Q788	Apolipoproteína AV	APOA5
Q6SPF0	Atherin	SAMD1
Q6UDR6	InhibidoR4 de proteasa tipo Kunitz	SPINT4
Q6URK8	Testículo, próstata y proteína expresada en placenta	TEPP
Q6UW01	Cerebelina-3	CBLN3
Q6UW10	Proteína 2 asociada a surfactante	SFTA2
Q6UW15	Regeneración de la proteína 3-gamma derivada de los islotes	REG3G
Q6UW32	Miembro 1 de la familia similar al factor de crecimiento de la insulina	IGFL1
Q6UW78	UPF0723 proteína C11orf83	C11orf83
Q6UW88	Epigen	EPGN
Q6UWE3	Proteína 2 similar a la colipasa	CLPSL2
Q6UWF7	Miembro de la familia NXPE 4	NXPE4
Q6UWF9	Proteína FAM180A	FAM180A
Q6UWM5	Proteína 1 similar a GLIPR1	GLIPR1L1

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q6UWN8	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 6	SPINK6
Q6UWP2	Miembro de la familia SDR deshidrogenasa/reductasa 11	DHRS11
Q6UWP8	Suprabasin	SBSN
Q6UWQ5	Proteína similar a la lisozima 1	LYZL1
Q6UWQ7	Miembro de la familia 2 similar al factor de crecimiento de la insulina	IGFL2
Q6UWR7	Ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa miembro 6 forma soluble	ENPP6
Q6UWT2	Adropin	ENHO
Q6UWU2	Proteína similar a la beta-galactosidasa-1	GLB1L
Q6UWW0	Lipocalina-15	LCN15
Q6UWX4	Proteína 2 similar a HHIP	HHIPL2
Q6UWY0	Arilsulfatasa K	ARSK
Q6UWY2	Serina proteasa 57	PRSS57
Q6UWY5	Proteína similar a la olfactomedina 1	OLFML1
Q6UX06	Olfactomedin-4	OLFM4
Q6UX07	Miembro de la familia SDR deshidrogenasa/reductasa 13	DHRS13
Q6UX39	Amelotin	AMTN
Q6UX46	Proteína FAM150B	FAM150B
Q6UX73	UPF0764 proteína C16orf89	C16orf89
Q6UXB0	Proteína FAM131A	FAM131A
Q6UXB1	Miembro de la familia 3 similar al factor de crecimiento de la insulina	IGFL3
Q6UXB2	Quimiocina 1 corregulada por VEGF	C-X-CL17
Q6UXF7	Familia de dominios de lectina tipo C18 miembro B	CLEC18B
Q6UXH0	Proteína TD26 asociada al carcinoma hepatocelular	C19orf80
Q6UXH1	Rico en cisteína con la proteína 2 de dominio similar a EGF	CRELD2
Q6UXH8	Proteína 1 que contiene el dominio EGF de unión a calcio y colágeno	CCBE1
Q6UXH9	Serina proteasa inactiva PAMR1	PAMR1
Q6UXI7	Vitrin	VIT
Q6UXI9	Nefronectina	NPNT
Q6UXN2	Proteína transcripTa4similar a trem	TREML4
Q6UXS0	Familia de dominios de lectina tipo C19 miembro A	CLEC19A
Q6UXT8	Proteína FAM150A	FAM150A
Q6UXT9	Proteína 15 que contiene el dominio abhidrolasa	ABHD15
Q6UXV4	Apolipoproteína O similar	APOOL
Q6UXX5	Inter-alfa-tripsina inhibidor de cadena pesada H6	ITIH6
Q6UXX9	R-espondina-2	RSPO2
Q6UY14	Proteína 4 similar a ADAMTS	ADAMTSL4
Q6UY27	Proteína 2 expresada en próstata y testículo	PATE2
Q6W4X9	Mucina-6	MUC6
Q6WN34	Proteína similar a la cordina 2	CHRD12
Q6WR10	Miembro 10 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF10
Q6X4U4	Proteína 1 que contiene el dominio de esclerostina	SOSTDC1
Q6X784	Proteína 2 de unión a zona pelúcida	ZBPB2
Q6XE38	Miembro 4 de la familia de secretoglobina 1D	SCGB1D4
Q6XPR3	Repitiendo	RPTN
Q6XZB0	Miembro de lipasa I	LIPI
Q6ZMM2	Proteína 5 similar a ADAMTS	ADAMTSL5
Q6ZMP0	Proteína 4 que contiene el dominio de trombospondina tipo 1	THSD4
Q6ZNF0	Proteína similar a la fosfatasa ácida púrpura de hierro/zinc	PAPL
Q6ZRI0	Otogelin	OTOG
Q6ZRP7	Sulfhidril oxidasa 2	QSOX2
Q6ZWJ8	Proteína Kielin/similar a la acorde	KCP
Q75N90	Fibrilina-3	FBN3
Q76510	Urotensina-2B	UTS2D
Q76B58	Proteína FAM5C	FAM5C
Q76LX8	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 13	ADAMTS13
Q76M96	Proteína 80 que contiene el dominio en espiral	CCDC80
Q7L1S5	Carbohidrato sulfotransferasa 9	CHST9

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q7L513	Receptor de Fc A	FCRLA
Q7L8A9	Vasohibina-1	VASH1
Q7RTM1	Otopetrina-1	OTOP1
Q7RTW8	Otoancorin	OTOA
Q7RTY5	Serina proteasa 48	PRSS48
Q7RTY7	Ovoquimasa-1	OVCH1
Q7RTZ1	Ovoquimasa-2	OVCH2
Q7Z304	Proteína 2 que contiene el dominio MAM	MAMDC2
Q7Z3S9	Proteína tipo N-terminal homóloga de NotCH2	NOTCH2NL
Q7Z4H4	Intermedio corto	ADM2
Q7Z4P5	Factor de crecimiento/diferenciación 7	GDF7
Q7Z4R8	UPF0669 proteína C6orf120	C6orf120
Q7Z4W2	Proteína 2 similar a la lisozima	LYZL2
Q7Z5A4	Serina proteasa 42	PRSS42
Q7Z5A7	Proteína FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	Proteína FAM19A3	FAM19A3
Q7Z5A9	Proteína FAM19A1	FAM19A1
Q7Z5J1	Proteína tipo hidroxisteroide 11-beta-deshidrogenasa 1	HSD11B1L
Q7Z5L0	Homólogo de la proteína 1 de la capa externa de la membrana vitelina	VM01
Q7Z5L3	Complemento de la proteína 2 similar a C1q	C1QL2
Q7Z5L7	Podocan	PODN
Q7Z5P4	17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 13	HSD17B13
Q7Z5P9	Mucina-19	MUC19
Q7Z5Y6	Proteína morfogenética ósea 8A	BMP8A
Q7Z7B7	Beta-defensina 132	DEFB132
Q7Z7B8	Beta-defensina 128	DEFB128
Q7Z7C8	Subunidad 8 del factor de iniciación de la transcripción TFIID	TAF8
Q7Z7H5	Proteína 4 que contiene el dominio emp24 transmembrana	TMED4
Q86SG7	Proteína tipo g de lisozima 2	LYG2
Q86SI9	Proteína CEI	C5orf38
Q86TE4	Proteína de cremallera de leucina 2	LUZP2
Q86TH1	Proteína 2 similar a ADAMTS	ADAMTSL2
Q86U17	Serpin A11	SERPINA11
Q86UU9	Endoquinina-A	TAC4
Q86UW8	Proteína de enlace de hialuronano y proteoglicano 4	HAPLN4
Q86UX2	Inter-alfa-tripsina inhibidor de cadena pesada H5	ITIH5
Q86V24	Proteína 2 del receptor de adiponectina	ADIPOR2
Q86VB7	CD163 soluble	CD163
Q86VR8	Proteína de caja de cuatro articulaciones 1	FJX1
Q86WD7	Serpin A9	SERPINA9
Q86WN2	Interferón épsilon	IFNE
Q86WS3	Proteína tipo 1 específica de placenta	PLAC1L
Q86X52	Condroitín sulfato sintasa 1	CHSY1
Q86XP6	Gastrocina-2	GKN2
Q86XS5	Proteína 5 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL5
Q86Y27	antígeno 5 del melanoma B	BAGE5
Q86Y28	antígeno 4 del melanoma B	BAGE4
Q86Y29	antígeno 3 del melanoma B	BAGE3
Q86Y30	antígeno 2 del melanoma B	BAGE2
Q86Y38	Xilosiltransferasa 1	XYLT1
Q86Y78	Proteína 6 que contiene el dominio Ly6/PLAUR	LYPD6
Q86YD3	Proteína transmembrana 25	TMEM25
Q86YJ6	Similar a treonina sintasa 2	THNSL2
Q86YW7	Hormona glicoproteica beta-5	GPHB5
Q86Z23	Complemento de la proteína 4 similar a C1q	C1QL4
Q8IU57	Subunidad alfa del receptor de interleucina-28	IL28RA
Q8IUA0	Proteína 8 de dominio de núcleo de cuatro disulfuro WAP	WFDC8

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q81UB2	Proteína 3 de dominio central de cuatro disulfuro WAP	WFDC3
Q8IUB3	Proteína WFDC10B	WFDC10B
Q8IUB5	Proteína de dominio central de cuatro disulfuro WAP 13	WFDC13
Q8IUH2	Proteína CREG2	CREG2
Q8IUK5	Proteína 1 que contiene el dominio de plexina	PLXDC1
Q8IUL8	Proteína Na2C2 de la capa intermedia del cartilago	CILP2
Q8IUX7	Proteína de unión al potenciador de adipocitos 1	AEBP1
Q8IUX8	Proteína similar al factor de crecimiento epidérmico 6	EGFL6
Q8IVL8	Carboxipeptidasa O	CPO
Q8IVN8	Proteína que contiene el dominio de somatomedina-B y trombospondina tipo 1	SBSPON
Q8IVW8	Proteína soltera homólogo 2	SPNS2
Q8IW75	Serpin A12	SERPINA12
Q8IW92	Proteína 2 similar a la beta-galactosidasa-1	GLB1L2
Q8IWL1	Proteína A2 asociada a surfactante pulmonar	SFTPA2
Q8IWL2	Proteína A1 asociada a surfactante pulmonar	SFTPA1
Q8I WV2	Contactin-4	CNTN4
Q8IWY4	Péptido señal, CUB y proteína 1 que contiene dominios similares a EGF	SCUBE1
Q8IX30	Péptido señal, CUB y proteína 3 que contiene dominios similares a EGF	SCUBE3
Q8IXA5	Proteína 3 asociada a la membrana del acrosoma del espermatozoide, forma de membrana	SPACA3
Q8IXB1	Subfamilia C homólogo DnaJ miembro 10	DNAJC10
Q8IXL6	Serina/treonina proteína quinasa extracelular Fam20C	FAM20C
Q8IYD9	Proteína de susceptibilidad al adenoma pulmonar 2	LAS2
Q8IYP2	Serina proteasa 58	PRSS58
Q8IYS5	Receptor de tipo inmunoglobulina asociado a osteoclastos	OSCAR
Q8IZC6	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVII)	COL27A1
Q8IZJ3	Proteína 8 que contiene el dominio C3 y alfa-2-macroglobulina similar a PZP	CPAMD8
Q8IZN7	Beta-defensina 107	DEFB107B
Q8N0V4	Miembro 2 de la familia LGI repetido rico en leucina	LGI2
Q8N104	Beta-defensina 106	DEFB106B
Q8N119	Metaloproteinasa 21 de la matriz	MMP21
Q8N129	Dosel de proteínas homólogo 4	CNPY4
Q8N135	Miembro de la familia LGI repetido rico en leucina 4	LGI4
Q8N145	Miembro 3 de la familia LGI repetido rico en leucina	LGI3
Q8N158	Glipicano-2	GPC2
Q8N1E2	Proteína tipo g de lisozima 1	LYG1
Q8N2E2	Factor de von Willebrand y proteína que contiene el dominio EGF	VWDE
Q8N2E6	Prosalusina	TOR2A
Q8N2S1	Proteína 4 de unión a beta del factor de crecimiento transformante latente	LTBP4
Q8N302	Factor angiogénico con parche G y dominios FHA 1	AGGF1
Q8N307	Mucina-20	MUC20
Q8N323	Miembro 1 de la familia NXPE	NXPE1
Q8N387	Mucina-15	MUC15
Q8N3Z0	Serina proteasa inactiva 35	PRSS35
Q8N436	Proteína X2 similar a la carboxipeptidasa inactiva	CPXM2
Q8N474	Proteína secretada relacionada con el frizz 1	SFRP1
Q8N475	Proteína 5 relacionada con folistatina	FSTL5
Q8N4F0	Miembro 2 de la familia B que contiene pliegues de BPI	BPIFB2
Q8N4T0	Carboxipeptidasa A6	CPA6
Q8N5W8	Proteína FAM24B	FAM24B
Q8N687	Beta-defensina 125	DEFB125
Q8N688	Beta-defensina 123	DEFB123
Q8N690	Beta-defensina 119	DEFB119
Q8N6C5	Miembro 1 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF1

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8N6C8	Subfamilia de receptores de tipo inmunoglobulina de leucocitos A miembro 3	LILRA3
Q8N6G6	Proteína 1 similar a ADAMTS	ADAMTSL1
Q8N6Y2	Proteína 17 rica en leucina que contiene repeticiones	LRRC17
Q8N729	Neuropéptido W-23	NPW
Q8N8U9	Proteína reguladora endotelial de unión a BMP	BMPER
Q8N907	Miembro 5 de la familia del dominio DAN	DAND5
Q8NAT1	Proteína 2 que contiene un dominio similar a la glicosiltransferasa	GTDC2
Q8NAU1	Proteína 5 que contiene el dominio de fibronectina tipo III	FNDC5
Q8NB37	Proteína 1 que contiene el dominio 7 de la enfermedad de Parkinson	PDDC1
Q8NBI3	Draxin	Draxin
Q8NBM8	Similar a la prenilcisteína oxidasa	PCYOX1L
Q8NBP7	Convertasa de proproteína subtilisina/kexina tipo 9	PCSK9
Q8NBQ5	Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 11	HSD17B11
Q8NBV8	Synaptotagmin-8	SYT8
Q8NCC3	Fosfolipasa A2 del grupo XV	PLA2G15
Q8NCF0	Familia de dominios de lectina tipo C18 miembro C	CLEC18C
Q8NCW5	NAD (P) H-hidrato epimerasa	APOA1BP
Q8NDA2	Hemicentin-2	HMCN2
Q8NDX9	Antígeno linfocitario 6 locus del complejo proteína G5b	LY6G5B
Q8NDZ4	Eliminado en la proteína 1 del autismo	C3orf58
Q8NEB7	Proteína de unión a acrosina	ACRBP
Q8NES8	Beta-defensina 124	DEFB124
Q8NET1	Beta-defensina 108B	DEFB108B
Q8NEX5	Proteína WFDC9	WFDC9
Q8NEX6	Proteína WFDC11	WFDC11
Q8NF86	Serina proteasa 33	PRSS33
Q8NFM7	Receptor de interleucina-17	IL17RD
Q8NFQ5	Miembro 6 de la familia B que contiene pliegues de BPI	BPIFB6
Q8NFQ6	Proteína de la familia C que contiene pliegues de BPI	BPIFC
Q8NFU4	Péptido secretado por células dendríticas foliculares	FDCSP
Q8NFW1	Cadena de colágeno alfa-1 (XXII)	COL22A1
Q8NG35	Beta-defensina 105	DEFB105B
Q8NG41	Neuropéptido B-23	NPB
Q8NHW6	Otospiralina	OTOS
Q8NI99	Proteína 6 relacionada con la angiopoietina	ANGPTL6
Q8TAA1	Probable ribonucleasa 11	RNASE11
Q8TAG5	Proteína 2A que contiene dominio transmembrana y conjunto V	VSTM2A
Q8TAL6	Homólogo del factor de iniciación de yemas de aleta	FIBINA
Q8TAT2	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP3
Q8TAX7	Mucina-7	MUC7
Q8TB22	Proteína 20 asociada a la espermatogénesis	SPATA20
Q8TB73	Proteína NDNF	NDNF
Q8TB96	Proteína inmunomoduladora de células T	ITFG1
Q8TC92	Proteína disulfuro-tiol oxidoreductasa	ENOX1
Q8TCV5	Proteína 5 de dominio central de cuatro disulfuro WAP	WFDC5
Q8TD06	Homólogo de la proteína 3 de gradiente anterior	AGR3
Q8TD33	Miembro 1 de la familia de secretoglobina 1C	SCGB1C1
Q8TD46	Receptor 1 de la glucoproteína CD200 de la superficie celular	CD200R1
Q8TDE3	Ribonucleasa 8	RNASE8
Q8TDF5	Neuropilina y proteína similar a tolloide 1	NETO1
Q8TDL5	Miembro 1 de la familia B que contiene pliegues de BPI	BPIFB1
Q8TE56	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 17	ADAMTS17
Q8TE57	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 16	ADAMTS16
Q8TE58	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 15	ADAMTS15
Q8TE59	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 19	ADAMTS19
Q8TE60	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 18	ADAMTS18

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8TE99	Proteína similar a la fosfatasa ácida 2	ACPL2
Q8TER0	Sushi, nidogen y proteína que contiene dominio similar a EGF 1	SNED1
Q8TEU8	Proteína 2 que contiene el dominio WAP, kazal, inmunoglobulina, kunitz y NTR	WFIKKN2
Q8WTQ1	Beta-defensina 104	DEFB104B
Q8WTR8	Netrin-5	NTN5
Q8WTU2	Proteína del grupo B que contiene el dominio rico en cisteína del receptor eliminador	SRCRB4D
Q8WU66	Proteína TSPEAR	TSPEAR
Q8WUA8	Tsukushin	TSKU
Q8WUF8	Proteína FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	Neuferricina	CYB5D2
Q8WUY1	Proteína UPF0670 THEM6	ELLOS6
Q8WVN6	Proteína 1 secretada y transmembrana	SECTM1
Q8WVQ1	Nucleotidasa 1 activada por calcio soluble	CANT1
Q8WWA0	Intelectina-1	ITLN1
Q8WWG1	Neuregulin-4	NRG4
Q8WWQ2	Heparanasa-2 inactiva	HPSE2
Q8WWU7	Intelectina-2	ITLN2
Q8WWY7	Proteína 12 del dominio central de cuatro disulfuro WAP	WFDC12
Q8WWY8	Miembro de lipasa H	LIPH
Q8WWZ8	Proteína del transcrito 3 inducida por oncoproteínas	OIT3
Q8WX39	Lipocalina-9 específica del epidídimo	LCN9
Q8WXA2	Próstata y testículo expresan proteína 1	PATE1
Q8WXD2	Secretogranina-3	SCG3
Q8WXF3	Relaxin-3 cadena A	RLN3
Q8WXI7	Mucina-16	MUC16
Q8WXQ8	Carboxipeptidasa A5	CPA5
Q8WXS8	desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 14	ADAMTS14
Q92484	Fosfodiesterasa ácida similar a la esfingomielinasa 3a	SMPDL3A
Q92485	Fosfodiesterasa ácida similar a la esfingomielinasa 3b	SMPDL3B
Q92496	Complementar la proteína 4 relacionada con el factor H	CFHR4
Q92520	Proteína FAM3C	FAM3C
Q92563	Testican-2	SPOCK2
Q92583	Quimiocina 17 con motivo CC	CCL17
Q92626	Homólogo de peroxidasina	PXDN
Q92743	Serina proteasa HTRA1	HTRA1
Q92752	Tenascina-R	TNR
Q92765	Proteína 3 secretada relacionada con el frizzled	FRZB
Q92819	Hialuronano sintasa 2	HAS2
Q92820	Gamma-glutamyl hidrolasa	GGH
Q92824	Convertasa de proproteína subtilisina/kexina tipo 5	PCSK5
Q92832	Proteína de unión a proteína quinasa CNELL1	NELL1
Q92838	Ectodisplasina-A, forma de membrana	EDA
Q92874	Similar a desoxirribonucleasa-1 2	DNASE1L2
Q92876	Calicreína-6	KLK6
Q92913	Factor de crecimiento de fibroblastos 13	FGF13
Q92954	ProteoglicanO4 parte C-terminal	PRG4
Q93038	Miembro 25 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF25
Q93091	Ribonucleasa K6	RNASE6
Q93097	Proteína Wnt-2b	WNT2B
Q93098	Proteína Wnt-8b	WNT8B
Q95460	Proteína génica relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I	MR1
Q969D9	Linfopoyetina del estroma tímico	TSLP
Q969E1	Péptido antimicrobiano 2 expresado en hígado	LEAP2
Q969H8	UPF0556 proteína C19orf10	C19orf10

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q969Y0	Miembro de la familia NXPE 3	NXPE3
Q96A54	Proteína 1 del receptor de adiponectina	ADIPOR1
Q96A83	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVI)	EMID2
Q96A84	Proteína 1 que contiene el dominio EMI	EMID1
Q96A98	Péptido tuberoinfundibular de 39 residuos	PTH2
Q96A99	Pentraxin-4	PTX4
Q96BH3	Proteína 1 de unión a espermatozoides del epidídimo	ELSPBP1
Q96BQ1	Proteína FAM3D	FAM3D
Q96CG8	Proteína 1 con repetición de colágeno de triple hélice	CTHRC1
Q96DA0	Proteína de gránulos de zimógeno 16 homólogo B	ZG16B
Q96DN2	FactoRc de von Willebrand y proteína que contiene el dominio EGF	VWCE
Q96DR5	Miembro 2 de la familia A que contiene pliegues de BPI	BPIFA2
Q96DR8	Proteína similar a la mucina 1	MUCL1
Q96DX4	Proteína 1 que contiene el dominio RING finger y SPRY	RSPRY1
Q96EE4	Proteína 126 que contiene el dominio en espiral	CCDC126
Q96GS6	Proteína que contiene dominio abhidrolasa FAM108A1	FAM108A1
Q96GW7	Proteína del núcleo de Brevican	BCAN
Q96HF1	Proteína secretada relacionada con el frizz 2	SFRP2
Q96I82	Proteína 1 que contiene el dominio inhibidor de la serina proteasa de tipo Kazal	KAZALD1
Q96ID5	Miembro 21 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF21
Q96II8	Repetición rica en leucina y proteína 3 que contiene el dominio de homología de calponina	LRCH3
Q96IY4	Carboxipeptidasa B2	CPB2
Q96JB6	HomólogoO4 de lisil oxidasa	LOXL4
Q96J K4	Proteína tipo HHIP 1	HHIPL1
Q96KN2	Beta-Ala-His dipeptidasa	CNDP1
Q96KW9	Proteína SPACA7	SPACA7
Q96KX0	Proteína 4 similar a la lisozima	LYZL4
Q96L15	Ecto-ADP-ribosiltransferasa 5	ART5
Q96LB8	Proteína de reconocimiento de peptidoglicanoO4	PGLYRP4
Q96LB9	Proteína de reconocimiento de peptidoglicano 3	PGLYRP3
Q96LC7	Lectina 10 similar a Ig que se une al ácido siálico	SIGLEC10
Q96LR4	Proteína FAM19A4	FAM19A4
Q96MK3	Proteína FAM20A	FAM20A
Q96MS3	Proteína 1 que contiene el dominio glicosiltransferasa 1	GLT1D1
Q96NY8	Proteína 4 relacionada con el receptor de poliovirus procesada	PVRL4
Q96NZ8	Proteína 1 que contiene el dominio WAP, kazal, inmunoglobulina, kunitz y NTR	WFIKKN1
Q96NZ9	Proteína ácida rica en prolina 1	PRAP1
Q96P44	Cadena de colágeno alfa-1 (XXI)	COL21A1
Q96PB7	Noelin-3	OLFM3
Q96PC5	Proteína 2 de la actividad inhibidora del melanoma	MIA2
Q96PD5	Amidasa de N-acetilmuramoil-L-alanina	PGLYRP2
Q96PH6	Beta-defensina 118	DEFB118
Q96PL1	Familia de secretoglobina 3A miembro 2	SCGB3A2
Q96PL2	Beta-tectorina	TECTB
Q96QH8	Proteína 5 asociada al acrosoma de espermatozoides	SPACA5
Q96QR1	Miembro 1 de la familia de secretoglobina 3A	SCGB3A1
Q96QU1	Protocadherina-15	PCDH15
Q96QV1	Proteína que interactúa con el erizo	HHIP
Q96RW7	Hemicentin-1	HMCN1
Q96S42	Homólogo nodal	NODAL
Q96S86	Proteína de enlace de hialuronano y proteoglicano 3	HAPLN3
Q96SL4	Glutación peroxidasa 7	GPX7
Q96SM3	Probable carboxipeptidasa X1	CPXM1
Q96T91	Hormona glicoproteica alfa-2	GPHA2

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q99062	Receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos	CSF3R
Q99102	Cadena alfa de mucina-4	MUC4
Q99217	Amelogenina, isoforma X	AMELX
Q99218	Amelogenina, isoforma Y	AMELY
Q99435	Proteína de unión a proteína quinasa CNELL2	NELL2
Q99470	Factor 2 derivado de células estromales	SDF2
Q99542	Metaloproteínasa 19 de la matriz	MMP19
Q99574	Neuroserpin	SERPIN11
Q99584	Proteína S100-A13	S100A13
Q99616	Quimiocina 13Con motivo CC	CCL13
Q99645	Epificano	EPYC
Q99674	Regulador del crecimiento celular con proteína EF de dominio manual 1	CGREF1
Q99715	Cadena de colágeno alfa-1 (XII)	COL12A1
Q99727	Inhibidor de metaloproteinasas 4	TIMP4
Q99731	Quimiocina con motivo CC 19	CCL19
Q99748	Neurturina	NRTN
Q99935	Proteína rica en prolina 1	PROL1
Q99942	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF5	RNF5
Q99944	Proteína similar al factor de crecimiento epidérmico 8	EGFL8
Q99954	Proteína 3A regulada por andrógenos de la glándula submaxilar	SMR3A
Q99969	Proteína 2 que responde al receptor de ácido retinoico	RARRES2
Q99972	Miocilina	MYOC
Q99983	Osteomodulina	OMD
Q99985	Semaforina-3C	SEMA3C
Q99988	Factor de crecimiento/diferenciación 15	GDF15
Q9BPW4	Apolipoproteína L4	APOL4
Q9BQ08	Beta similar a la resistencia	RETNLB
Q9BQ16	Testican-3	SPOCK3
Q9BQ51	Muerte celular programada 1 ligando 2	PDCD1LG2
Q9BQB4	Esclerostina	SOST
Q9BQI4	Proteína 3 que contiene el dominio en espiral	CCDC3
Q9BQP9	Miembro 3 de la familia A que contiene pliegues de BPI	BPIFA3
Q9BQR3	Serina proteasa 27	PRSS27
Q9BQY6	Proteína 6 del dominio central de cuatro disulfuro WAP	WFDC6
Q9BRR6	Glucoquinasa dependiente de ADP	ADPGK
Q9BS86	Proteína de unión a zona pelúcida 1	ZPBP
Q9BSG0	Proteína 1 que contiene dominio asociado a proteasa	PRADC1
Q9BSG5	Retbindin	RTBDN
Q9BT30	Probable dioxigenasa ABH7 dependiente de alfa-cetoglutarato	ALKBH7
Q9BT56	Spexin	C12orf39
Q9BT67	Proteína 1 que interactúa con la familia NEDD4	NDFIP1
Q9BTY2	Plasma alfa-L-fucosidasa	FUCA2
Q9BU40	Proteína similar a la acorde 1	CHRD1
Q9BUD6	Espondina-2	SPON2
Q9BUN1	Proteína MENT	MENT
Q9BUR5	Apolipoproteína O	APOO
Q9BV94	ER tipo alfa-manosidasa 2 que mejora la degradación	EDEM2
Q9BWP8	Collectin-11	COLEC11
Q9BWS9	Proteína 1 que contiene el dominio de quitinasa	CHID1
Q9BX67	Molécula de adhesión de la unión C	JAM3
Q9BX93	Proteína similar a la fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIB	PLA2G12B
Q9BXI9	Complemento de la proteína relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q 6	C1QTNF6
Q9BXJ0	Complemento de la proteína 5 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q	C1QTNF5

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9BXJ1	Complemento de la proteína 1 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q	C1QTNF1
Q9BXJ2	Complemento de la proteína relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q 7	C1QTNF7
Q9BXJ3	Complemento de la proteína 4 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q	C1QTNF4
Q9BXJ4	Complemento de la proteína 3 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q	C1QTNF3
Q9BXJ5	Complemento de la proteína 2 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q	C1QTNF2
Q9BXN1	Asporina	ASPN
Q9BXP8	Papalisina-2	PAPPA2
Q9BXR6	Complementar la proteína 5 relacionada con el factor H	CFHR5
Q9BXS0	Cadena de colágeno alfa-1 (XXV)	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-espondina-3	RSPO3
Q9BY15	Módulo similar a EGF que contiene 3 subunidades beta de tipo receptor de hormonas similares a mucina	EMR3
Q9BY50	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11C	SEC11C
Q9BY76	Proteína 4 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL4
Q9BYF1	Enzima convertidora de angiotensina 2 procesada	ACE2
Q9BYJ0	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP2
Q9BYW3	Beta-defensina 126	DEFB126
Q9BYX4	Proteína 1 que contiene el dominio de helicasa C inducida por interferón	IFIH1
Q9BYZ8	Regenerador de proteínas derivadas de islotes 4	REG4
Q9BZ76	Similar a proteína 3 asociada a contacto	CNTNAP3
Q9BZG9	Ly-6/proteína similar a neurotoxina 1	LYNX1
Q9BZJ3	Triptasa delta	TPSD1
Q9BZM1	Fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIA	PLA2G12A
Q9BZM2	Fosfolipasa A2 secretora del grupo IIF	PLA2G2F
Q9BZM5	Ligando 2 de NKG2D	ULBP2
Q9BZP6	Quitinasa ácida de mamíferos	CHIA
Q9BZZ2	Sialoadhesin	SIGLEC1
Q9C0B6	Proteína FAM5B	FAM5B
Q9GZM7	Similar al antígeno de la nefritis tubulointersticial	TINAGL1
Q9GZN4	Serina proteasa 4 específica del cerebro	PRSS22
Q9GZP0	Factor de crecimiento D derivado de plaquetas, forma de unión al receptor	PDGFD
Q9GZT5	Proteína Wnt-10a	WNT10A
Q9GZU5	Nictalopina	NYX
Q9GZV7	Proteína 2 de enlace de hialuronano y proteoglicano	HAPLN2
Q9GZV9	Factor de crecimiento de fibroblastos 23	FGF23
Q9GZX9	Homólogo 1 de proteína de gastrulación trenzada	TWSG1
Q9GZZ7	Receptor alfa-4 de la familia GDNF	GFRA4
Q9GZZ8	Lacritina de glicoproteína extracelular	LACRT
Q9H0B8	Proteína secretora rica en cisteína que contiene el dominio LCCL2	CRISPLD2
Q9H106	Proteína delta reguladora de señales	SIRPD
Q9H114	Similar a cistatina 1	CSTL1
Q9H173	Factor de intercambio de nucleótidos SIL1	SIL1
Q9H1E1	Ribonucleasa 7	RNASE7
Q9H1F0	Proteína de dominio de núcleo de cuatro disulfuro WAP 10A	WFDC10A
Q9H1J5	Proteína Wnt-8a	WNT8A
Q9H1J7	Proteína Wnt-5b	WNT5B
Q9H1M3	Beta-defensina 129	DEFB129
Q9H1M4	Beta-defensina 127	DEFB127
Q9H1Z8	Augurin	C2orf40
Q9H239	Matriz metaloproteínasa-28	MMP28
Q9H2A7	Quimiocina con motivo C-X-C 16	C-X-CL16

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9H2A9	Carbohidrato sulfotransferasa 8	CHST8
Q9H2R5	Calicreína-15	KLK15
Q9H2X0	Cordina	CHRD
Q9H2X3	Familia de dominios de lectina tipo C4 miembro M	CLEC4M
Q9H306	Matriz metaloproteínasa-27	MMP27
Q9H324	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 10	ADAMTS10
Q9H336	Proteína secretora rica en cisteína que contiene 1 dominio LCCL	CRISPLD1
Q9H3E2	Clasificación nexin-25	SNX25
Q9H3R2	Mucina-13	MUC13
Q9H3U7	Proteína 2 de unión al calcio modular relacionada con SPARC	SMOC2
Q9H3Y0	Inhibidor de peptidasa R3HDML	R3HDML
Q9H4A4	Aminopectidasa B	RNPEP
Q9H4F8	Proteína de unión a calcio modular relacionada con SPARC 1	SMOC1
Q9H4G1	Similar a la cistatina 9	CST9L
Q9H5V8	Proteína 1 que contiene el dominio CUB	CDCP1
Q9H6B9	Epóxido hidrolasa 3	EPHX3
Q9H6E4	Proteína 134 que contiene el dominio en espiral	CCDC134
Q9H741	UPF0454 proteína C12orf49	C12orf49
Q9H772	Gremlin-2	GREM2
Q9H7Y0	Eliminado en la proteína 1 relacionada con el autismo	CXorf36
Q9H8L6	Multimerin-2	MMRN2
Q9H9S5	Proteína relacionada con la fukutina	FKRP
Q9HAT2	Sialato O-acetilesterasa	SIAE
Q9HB40	Serina carboxipeptidasa inducible por retinoides	SCPEP1
Q9HB63	Netrin-4	NTN4
Q9HBJ0	Proteína específica de placenta 1	PLAC1
Q9HC23	Prokineticina-2	PROK2
Q9HC57	Proteína 1 del dominio del núcleo de cuatro disulfuro WAP	WFDC1
Q9HC73	Factor R2 similar al receptor de citocinas	CRLF2
Q9HC84	Mucina-5B	MUC5B
Q9HCB6	Espondina-1	SPON1
Q9HCQ7	Neuropéptido NPSF	NPVF
Q9HCT0	Factor de crecimiento de fibroblastos 22	FGF22
Q9HD89	Resistina	REGRESAR
Q9NNX1	Tuftelin	TUFT1
Q9NNX6	Antígeno CD209	CD209
Q9NP55	Miembro 1 de la familia A que contiene pliegues de BPI	BPIFA1
Q9NP70	Ameloblastina	AMBN
Q9NP95	Factor de crecimiento de fibroblastos 20	FGF20
Q9NP99	Receptor activador expresado en células mieloides 1	TREM1
Q9NPA2	Matriz metaloproteínasa-25	MMP25
Q9NPE2	Neugrin	NGRN
Q9NPH0	Fosfatasa del ácido lisofosfatídico tipo 6	ACP6
Q9NPH6	Proteína 2b fijadora de olores	OBP2B
Q9NQ30	Molécula 1 específica de células endoteliales	ESM1
Q9NQ36	Péptido señal, CUB y proteína 2 que contiene dominios similares a EGF	SCUBE2
Q9NQ38	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 5	SPINK5
Q9NQ76	Fosfoglicoproteína extracelular de matriz	MEPE
Q9NQ79	Proteína ácida del cartílago 1	CRTAC1
Q9NR16	Proteína de tipo 1 rica en cisteína del receptor scavenger M160	CD163L1
Q9NR23	Factor de crecimiento/diferenciación 3	GDF3
Q9NR71	Ceramidasa neutra	ASAH2
Q9NR99	Proteína 5 asociada a la remodelación de la matriz	MXRA5
Q9NRA1	Factor de crecimiento C derivado de plaquetas	PDGFC
Q9NRC9	Otoraplin	OTOR
Q9NRE1	Matriz metaloproteínasa-26	MMP26

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9NRJ3	Quimiocina 28 con motivo C-C	CCL28
Q9NRM1	Enamelin	ENAM
Q9NRN5	Proteína similar a la olfactomedina 3	OLFML3
Q9NRR1	Proteína similar a citocina 1	CYTL1
Q9NS15	Proteína 3 de unión a beta del factor de crecimiento transformante latente	LTBP3
Q9NS62	Proteína 1 que contiene el dominio de trombospondina tipo 1	THSD1
Q9NS71	Gastrocina-1	GKN1
Q9NS98	Semaforina-3G	SEMA3G
Q9NSA1	Factor de crecimiento de fibroblastos 21	FGF21
Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3
Q9NTU7	Cerebelina-4	CBLN4
Q9NVR0	Proteína similar a Kelch 11	KLHL11
Q9NWH7	Proteína 6 asociada a la espermatogénesis	SPATA6
Q9NXC2	Proteína 1 que contiene el dominio glucosa-fructosa oxidorreductasa	GFOD1
Q9NY56	Proteína 2a fijadora de olores	OBP2A
Q9NY84	Molécula vascular no inflamatoria 3	VNN3
Q9NZ20	Fosfolipasa A2 secretora del grupo 3	PLA2G3
Q9NZC2	Receptor activador expresado en células mieloides 2	TREM2
Q9NZK5	Adenosina desaminasa CECR1	CECR1
Q9NZK7	Fosfolipasa A2 secretora del grupo IIE	PLA2G2E
Q9NZP8	Complemento de la proteína similar al subcomponente C1r	C1RL
Q9NZV1	Proteína de la neurona motora 1 rica en cisteína	CRIM1
Q9NZW4	Sialoproteína de dentina	DSPP
Q9POG3	Calicreína-14	KLK14
Q9P0W0	Interferón kappa	IFNK
Q9P218	Cadena de colágeno alfa-1 (XX)	COL20A1
Q9P2C4	Proteína transmembrana 181	TMEM181
Q9P2K2	Proteína 16 que contiene el dominio de tiorredoxina	TXNDC16
Q9P2N4	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 9	ADAMTS9
Q9UBC7	Péptido similar a la galanina	GALP
Q9UBD3	Citocina SCM-1 beta	XCL2
Q9UBD9	Factor R1 de citocina similar a cardiotrofina	CLCF1
Q9UBM4	Opticina	OPTC
Q9UBP4	Proteína 3 relacionada con Dickkopf	DKK3
Q9UBQ6	Similar a exostosis 2	EXTL2
Q9UBR5	Factor similar a las quimiocinas	CKLF
Q9UBS5	Subunidad 1 del receptor del ácido gamma-aminobutírico tipo B	GABBR1
Q9UBT3	Proteína 4 relacionada con Dickkopf forma corta	DKK4
Q9UBU2	Proteína 2 relacionada con Dickkopf	DKK2
Q9UBU3	Grelina-28	GHRL
Q9UBV4	Proteína Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	Fibulina-5	FBLN5
Q9UBX7	Calicreína-11	KLK11
Q9UEF7	Klotho	KL
Q9UFP1	Proteína FAM198A	FAM198A
Q9UGM3	Suprimida en tumores cerebrales malignos 1 proteína	DMBT1
Q9UGM5	Fetuin-B	FETUB
Q9UGP8	Homólogo de la proteína de translocación SEC63	SEC63
Q9UHF0	Neuroquinina-B	TAC3
Q9UHF1	Proteína similar al factor de crecimiento epidérmico 7	EGFL7
Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
Q9UHI8	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 1	ADAMTS1
Q9UHL4	Dipeptidilo peptidasa 2	DPP7
Q9UI42	Carboxipeptidasa A4	CPA4
Q9UIG4	Susceptibilidad a la psoriasis 1 gen candidato 2 proteína	PSORS1C2
Q9UIK5	Tomoregulina-2	TMEFF2
Q9UIQ6	Leucil-cistinil aminopeptidasa, forma de suero de embarazo	LNPEP

(Continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9UJA9	Miembro de la familia de ectonucleótidos pirofosfatasa/fosfodiesterasa 5	ENPP5
Q9UJH8	Meteorina	METRN
Q9UJJ9	Subunidad gamma de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	GNPTG
Q9UJW2	Antígeno de nefritis tubulointersticial	TINAG
Q9UK05	Factor de crecimiento/diferenciación 2	GDF2
Q9UK55	Inhibidor de proteasa dependiente de proteína Z	SERPINA10
Q9UK85	Proteína tipo Dickkopf 1	DKKL1
Q9UKJ1	Receptor alfa tipo 2 pareado a inmunoglobulina	PILRA
Q9UKP4	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 7	ADAMTS7
Q9UKP5	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 6	ADAMTS6
Q9UKQ2	Proteína que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteínasa 28	ADAM28
Q9UKQ9	Calicreína-9	KLK9
Q9UKR0	Calicreína-12	KLK12
Q9UKR3	Calicreína-13	KLK13
Q9UKU9	Proteína 2 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL2
Q9UKZ9	Potenciador de procolágeno C-endopeptidasa 2	PCOLCE2
Q9UL52	Proteasa transmembrana serina 11E cadena no catalítica	TMPRSS11E
Q9ULC0	Endomucina	EMCN
Q9UL13	Homólogo 1 de proteína HEG	HEG1
Q9ULZ1	Apelin-13	APLN
Q9 ULZ9	Metaloproteínasa 17 de la matriz	MMP17
Q9UM21	Alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa A forma soluble	MGAT4A
Q9UM22	Proteína 1 relacionada con la ependimina de mamíferos	EPDR1
Q9UM73	Receptor de tirosina quinasa ALK	ALK
Q9UMD9	Antígeno de enfermedad de IgA lineal de 97 kDa	COL17A1
Q9UMX5	Neudesina	NENF
Q9UN73	Protocadherina alfa-6	PCDHA6
Q9UNA0	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 5	ADAMTS5
Q9UNI1	Miembro 1 de la familia de elastasa similar a quimotripsina	CELA1
Q9UNK4	Fosfolipasa A2 secretora del grupo IID	PLA2G2D
Q9UP79	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 8	ADAMTS8
Q9UPZ6	Proteína 7A que contiene el dominio de trombospondina tipo 1	THSD7A
Q9UQ72	Beta-1-glicoproteína 11 específica del embarazo	PSG11
Q9UQ74	Beta-1-glicoproteína 8 específica del embarazo	PSG8
Q9UQC9	Regulador del canal de cloruro activado por calcio 2	CLCA2
Q9UQE7	Mantenimiento estructural de la proteína 3 de los cromosomas	SMC3
Q9UQP3	Tenascina-N	TNN
Q9Y223	UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa	GNE
Q9Y240	Familia de dominios de lectina de tipo C11 miembro A	CLEC11A
Q9Y251	Subunidad de heparanasa 8 kDa	HPSE
Q9Y258	Quimiocina 26 con motivo C-C	CCL26
Q9Y264	Angiopoyetina-4	ANGPT4
Q9Y275	Miembro 13b de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF13B
Q9Y287	Dominio intracelular BRI2	ITM2B
Q9Y2E5	Alfa-manosidasa específica del epidídimo	MAN2B2
Q9Y334	Proteína 7 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA7
Q9Y337	Calicreína-5	KLK5
Q9Y3B3	Proteína 7 que contiene el dominio emp24 transmembrana	TMED7
Q9Y3E2	Proteína 1 similar a BoLA	BOLA1
Q9Y426	Proteína 2 que contiene el dominio C2	C2CD2
Q9Y4K0	Homólogo 2 de lisil oxidasa	LOXL2
Q9Y4X3	Quimiocina con motivo CC 27	CCL27
Q9Y5C1	Proteína 3 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL3
Q9Y512	Protocadherina alfa-10	PCDHA10
Q9Y513	Protocadherina alfa-1	PCDHA1

(Continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
5	Q9Y5K2	Calicreína-4	KLK4
	Q9Y5L2	Proteína asociada a gotitas de lípidos inducible por hipoxia	HILPDA
	Q9Y5Q5	Enzima convertidora de péptido natriurético auricular	CORIN
	Q9Y5R2	Matriz metaloproteínasa-24	MMP24
10	Q9Y5U5	Miembro 18 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF18
	Q9Y5W5	Factor inhibidor 1 de Wnt	WIF1
	Q9Y5X9	Lipasa endotelial	LIPG
	Q9Y625	Glipicano-6 secretado	GPC6
	Q9Y646	Carboxipeptidasa Q	CPQ
15	Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
	Q9Y6F9	Proteína Wnt-6	WNT6
	Q9Y6I9	Proteína de secuencia 264 expresada en testículo	TEX264
	Q9Y6L7	Proteína tipo tolloide 2	TLL2
20	Q9Y6N3	Miembro 3 de la familia de reguladores de canales de cloruro activado por calcio	CLCA3P
	Q9Y6N6	Subunidad de laminina gamma-3	LAMC3
	Q9Y6R7	Proteína de unión a IgGfc	FCGBP
	Q9Y6Y9	Antígeno linfocitario 96	LY96
25	Q9Y6Z7	Colectina-10	COLEC10

[0046] El Compuesto del MCNA puede ser un ácido nucleico codificador palindrómico (PCNA) que tiene dos polinucleótidos codificadores teniendo cada uno una parte de polinucleótido que codifica para la misma proteína.

30 **[0047]** En algunas realizaciones, un compuesto MCNA comprende un polinucleótido codificador que codifica la reguladora de conductancia transmembrana de fibrosis quística (hCFTR) mARN. En algunas realizaciones, un compuesto de MCNA es un ácido nucleico codificador palindrómico (PCNA) que comprende dos polinucleótidos codificadores, en donde cada polinucleótido codificante codifica hCFTR.

35 **[0048]** En algunas realizaciones, un Compuesto MCNA comprende un polinucleótido codificador que codifica fenilalanina hidroxilasa humana (HPAH) mARN. En algunas realizaciones, un compuesto MCNA es un ácido nucleico codificante palindrómico (PCNA) que comprende dos polinucleótidos codificadores, en donde cada polinucleótido codificante codifica hPAH.

40 **[0049]** En algunas realizaciones, un compuesto MCNA comprende un polinucleótido codificador que codifica ornitina transcarbamilasa humana (Hotc) mARN. En algunas realizaciones, un compuesto de MCNA es un ácido nucleico codificador palindrómico (PCNA) que comprende dos polinucleótidos codificadores, en donde cada polinucleótido codifica hOTC.

45 *Puente (c/ enlace 3'-3')*

[0050] Un compuesto de MCNA de acuerdo con la invención comprende dos o más polinucleótidos en donde los extremos 3' de cada polinucleótido se unen mediante un puente oligonucleotídico (también "oligonucleótido puente" u "olio puente") que comprende un enlace fosfodiéster invertido 3'-3'. En algunas realizaciones, el puente de oligonucleótidos comprende nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, el puente de oligonucleótidos comprende ARN de 2'-O-metilo. En algunas realizaciones, el puente de oligonucleótidos comprende ADN. En algunas realizaciones, el puente de oligonucleótidos tiene una longitud de entre 2 y 1000 nucleótidos. En algunas realizaciones, el puente de oligonucleótidos comprende uno o más restos activos que están unidos al puente mediante enlaces covalentes. En algunas realizaciones, un resto activo es un grupo de dirección, péptido, agente de contraste, molécula pequeña, proteína, ADN y/o ARN. En algunas realizaciones, un resto activo se une a un ligando receptor para un receptor de la superficie celular.

Síntesis MCNA

60 **[0051]** Se proporciona un método de síntesis de la MCNA de la invención. La síntesis de MCNA comprende ligar dos o más polinucleótidos de manera que el extremo 3' de cada polinucleótido esté ligado al extremo 5' de un puente oligonucleotídico, donde el puente oligonucleotídico comprende dos extremos 5' y un enlace de fosfodiéster invertido interno 3'-3'. En algunas realizaciones, el método para sintetizar MCNA comprende el uso de férulas de oligonucleótidos complementarias a regiones de los dos o más polinucleótidos de manera que una ligasa pueda unir cada polinucleótido a un extremo 5' de un puente de oligonucleótidos. En algunas realizaciones, las férulas de oligonucleótidos son complementarias a las regiones de los dos o más polinucleótidos de manera que una ligasa une

los extremos perfectos de cada polinucleótido a un extremo 5' de un puente de oligonucleótidos. En algunas realizaciones, las férulas de oligonucleótidos son complementarias a las regiones de los dos o más polinucleótidos de manera que una ligasa une el extremo 3' de cada polinucleótido a un extremo 5' de un puente oligonucleotídico. En algunas realizaciones, una férula de oligonucleótidos comprende ADN. En algunas realizaciones, una ligasa es ARN ligasa. En algunas realizaciones, una ligasa es una Ligasa 1 T4 ARN. En algunas realizaciones, una ligasa es una Ligasa 2 T4 RNA.

[0052] En algunas realizaciones, la relación molar de puente de polinucleótido a oligonucleótido a férula oligonucleotídica al sintetizar MCNA es de 2:1:2, En algunas realizaciones, la relación molar de polinucleótido a puente oligonucleotídico cuando se sintetiza MCNA es 2:1. En algunas realizaciones, la relación molar de polinucleótido a férula de oligonucleótido cuando se sintetiza MCNA es 2:2, En algunas realizaciones, la síntesis de MCNA comprende además PEG.

[0053] En algunas realizaciones, MCNA puede ser preparado por ligadura de férula del extremo 3' de dos copias de un ARN a los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' ligado dentro de la secuencia. Brevemente, un ARN protegido en 5' que contiene una región no traducida (UTR) 5' y una 3' UTR que flanquea una secuencia codificante de ARN se transcribe usando la ARN polimerasa de T7, bloqueada enzimáticamente para que contenga una estructura 5'-Tapa 1 y purificada. Esta transcripción luego se liga en un solo paso a un oligonucleótido "puente" que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace fosfodiéster 3'-3' entre el décimo y el undécimo nt usando (A) T4 RNA ligasa 1, (B) ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K, o (C) ligasa 2 de T4 ARN y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y el oligo puente. Para preparar las muestras para la ligación, el oligo puente se fosforila en el extremo 5' en una reacción que contiene oligo 50 µm, ATP, tampón PNK 1x y polinucleótido quinasa T4 a 37°C durante 1 hora. El oligo puente fosforilado se desala luego usando una columna de desalación Sephadex G-25 y se hibrida con el transcrito y la férula en una reacción que contiene el transcrito de ARN protegido, 1 oligo puente y 2 oligo férula calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se prepara una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y (A) IX tampón de ligasa ARN, ATP y ligasa 1 de T4 ARN (NEB), (B) 1x tampón de ligasa ARN, ATP, 10% PEG y ligasa 1 de T4 ARN (NEB), o (C) IX tampón de ligasa 2 T4ARN y ligasa 2 de T4 ARN (NEB). Cada uno se hace reaccionar durante 90 minutos a 37°C. La reacción de ligación completa se purifica luego usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen). El producto de MCNA purificado se trata posteriormente con DNasa I para eliminar el oligonucleótido puente residual.

[0054] En algunas realizaciones, MCNA se puede preparar mediante ligación independiente de férula del extremo 3' de dos copias de un ARN para los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos extremos 5' y un enlace de fosfodiéster 3' a-3' enlazado dentro de la secuencia.

Regiones no traducidas

[0055] Normalmente, la síntesis de ARNm incluye la adición de una "tapa" en el extremo 5' y una "cola" en el extremo 3'. La presencia del casquete es importante para proporcionar resistencia a las nucleasas que se encuentran en la mayoría de las células eucariotas. La presencia de una "cola" sirve para proteger el ARNm de la degradación por exonucleasa.

[0056] En algunas realizaciones, uno o más polinucleótidos de la MCNA incluye una región no traducida 3' y/o 5'. En algunas realizaciones, una región no traducida 5' (5' UTR) incluye uno o más elementos que afectan la estabilidad o traducción de un ARNm, p. ej., un elemento sensible al hierro. En algunas realizaciones, una región 5' no traducida puede tener una longitud de entre aproximadamente 50 y 500 nucleótidos.

[0057] En algunas realizaciones, una región no traducida 3' (3' UTR) incluye una o más de una señal de poliadenilación, un sitio de unión para proteínas que afectan la estabilidad de ubicación de MCNA en una célula, o uno o más sitios de unión para miARN. En algunas realizaciones, una región 3' no traducida puede tener entre 50 y 500 nucleótidos de longitud o más. En algunas realizaciones, una región 3' no traducida puede tener una longitud de entre 5 y 2000 nucleótidos.

[0058] Las secuencias de 3' y/o 5' UTR ejemplares pueden derivarse de moléculas de ácido nucleico que son estables (p. ej., globina, actina, GAPDH, tubulina, histona o enzimas del ciclo del ácido cítrico) para aumentar la estabilidad de la molécula de sentido MCNA. P. ej., una secuencia 5' UTR puede incluir una secuencia parcial de un gen 1 (IE1) inmediato temprano de CMV, o un fragmento del mismo para mejorar la resistencia a nucleasa y/o mejorar la vida media del polinucleótido. También se contempla la inclusión de una secuencia que codifica la hormona del crecimiento humana (hGH), o un fragmento de la misma en el extremo 3' o la región no traducida del polinucleótido (p. ej., MCNA) para estabilizar adicionalmente el polinucleótido. Generalmente, estas modificaciones mejoran la estabilidad y/o las propiedades farmacocinéticas (p. ej., vida media) del polinucleótido en relación con sus contrapartes no modificadas e incluyen, p. ej., modificaciones realizadas para mejorar la resistencia de dichos polinucleótidos a la digestión con nucleasas *in vivo*.

3'UTR

[0059] En algunas realizaciones, un 3' UTR comprende una pluralidad de segmentos multi-A con espaciadores en el medio. En algunas realizaciones, los espaciadores comprenden ADN, ARN y/o bases modificadas. En algunas realizaciones, cada uno de los segmentos multi-A comprende de 8 a 50 adenosinas consecutivas. En algunas realizaciones, la pluralidad de segmentos multi-A varía de 1 a 100 en número. En algunas realizaciones, los espaciadores tienen diferentes longitudes que van desde 5 a 100. En algunas realizaciones, una 3' UTR comprende una estructura de pseudonudo. Un pseudonudo se puede definir como una estructura de ARN compuesta mínimamente por dos segmentos helicoidales conectados por regiones o bucles monocatenarios (Staple, DW et al., PLoS Biology, 2005, 3, e213). Se forman predominantemente a través de estructuras secundarias como horquillas o bucles de tallo y una región distal de una sola hebra. En algunas realizaciones, una 3' UTR comprende un motivo de secuencia de "bucle de beso". En términos generales, un bucle de beso puede describirse como la estructura formada cuando los nucleótidos no apareados en un bucle de tallo/horquilla de un par de bases de moléculas de ARN con nucleótidos no apareados de un segundo bucle de tallo/horquilla de una molécula de ARN separada. En algunas realizaciones, una 3' UTR no va seguida de una cola de poliadenilación (poli-A). En algunas realizaciones, una 3' UTR se une a proteínas de unión a poli-A (PABP).

[0060] En algunas realizaciones, MCNA incluyen una estructura de cola 3' poli(A). En algunas realizaciones, una cola poli-A tiene una longitud de 25 a 5000 nucleótidos. Una cola poli-A en el extremo 3' de MCNA generalmente incluye alrededor de 10 a 300 nucleótidos de adenosina (p. ej., alrededor de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de adenosina, o alrededor de 20 a 60 nucleótidos de adenosina). En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cola poli(C) 3'. Una cola de poli-C adecuada en el extremo 3' de MCNA incluye típicamente alrededor de 10 a 200 nucleótidos de citosina (p. ej., alrededor de 10 a 150 nucleótidos de citosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 60 nucleótidos de citosina nucleótidos, o alrededor de 10 a 40 nucleótidos de citosina). La cola poli-C puede añadirse a la cola poli-A o puede sustituir a la cola poli-A.

[0061] Típicamente, la presencia de una "cola" sirve para proteger el MCNA de la degradación de exonucleasa. Se cree que la cola poli A estabiliza a los mensajeros naturales y al MCNA de sentido sintético. Por lo tanto, en determinadas realizaciones se puede añadir una cola poli A larga a una molécula de MCNA, haciendo así la MCNA más estable. Las colas de poli A se pueden agregar usando una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. P. ej., pueden añadirse colas largas de poli A a ARN sintético o transcrito *in vitro* usando poli A polimerasa (Yokoe, et al. Nature Biotechnology. 1996; 14: 1252-1256). Un vector de transcripción también puede codificar colas poli A largas. Además, se pueden añadir colas de poli A mediante transcripción directamente a partir de productos de PCR. El poli A también puede ligarse al extremo 3' de un ARN sentido con ARN ligasa (véase, p. ej., Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2ª ed., Ed. por Sambrook, Fritsch y Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: edición de 1991)).

[0062] En algunas realizaciones, uno o más polinucleótidos de la MCNA incluye una estructura de cola 3' poli(A). Normalmente, la longitud de la cola de poli-A puede ser de al menos aproximadamente 10, 50, 100, 200, 300, 400 y al menos 500 nucleótidos. En algunas realizaciones, una cola poli-A en el extremo 3' de MCNA normalmente incluye alrededor de 10 a 300 nucleótidos de adenosina (p. ej., alrededor de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de adenosina, o alrededor de 20 a 60 nucleótidos de adenosina). En algunas realizaciones, MCNA incluye una estructura de cola poli-C 3'. Una cola de poli-C adecuada en el extremo 3' de MCNA incluye típicamente alrededor de 10 a 200 nucleótidos de citosina (p. ej., alrededor de 10 a 150 nucleótidos de citosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 60 nucleótidos de citosina nucleótidos, o alrededor de 10 a 40 nucleótidos de citosina). La cola poli-C puede añadirse a la cola poli-A o puede sustituir a la cola poli-A.

[0063] En algunas realizaciones, la longitud de la poli-A o cola de poli-C se ajusta para controlar la estabilidad de una molécula sentido MCNA modificada de la invención y, por lo tanto, la transcripción de proteína que está codificada por uno o más de los polinucleótidos codificadores del MCNA. P. ej., dado que la longitud de la cola poli-A puede influir en la vida media de una molécula de MCNA con sentido, la longitud de la cola poli-A se puede ajustar para modificar el nivel de resistencia de la MCNA a las nucleasas y así controlar la curso temporal de la expresión de polinucleótidos y/o producción de polipéptidos en una célula diana.

5' UTR

[0064] En algunas realizaciones, MCNA incluye una estructura de tapa 5'. Típicamente, se añade una tapa 5' como sigue: primero, una fosfatasa terminal de ARN elimina uno de los grupos fosfato terminales del nucleótido 5', dejando dos fosfatos terminales; a continuación, se añade trifosfato de guanosina (GTP) a los fosfatos terminales mediante una guanilil transferasa, produciendo un enlace trifosfato 5'5'; y luego el nitrógeno 7 de la guanina se metila mediante una metiltransferasa. Ejemplos de estructuras de tapa incluyen, pero no se limitan a, m7G (5')ppp(5' (A, G (5')ppp(5' A y G (5')ppp(5' G.

[0065] Las estructuras de la tapa de origen natural comprenden una 7-metilo guanosina que está unida a través de un

puente trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que da como resultado una tapa de dinucleótido de $m^7G(5')ppp(5')N$, donde N es cualquier nucleósido. *In vivo*, la tapa se agrega enzimáticamente. La tapa se agrega en el núcleo y es catalizada por la enzima guanilil transferasa. La adición de la tapa al extremo 5' terminal del ARN ocurre inmediatamente después del inicio de la transcripción. el nucleósido terminal es típicamente una guanosina, y está en la orientación inversa para todos los otros nucleótidos, es decir, $G(5')ppp(5')GpNpNp$.

[0066] una tapa para MCNA producido por transcripción *in vitro* es $m^7G(5')ppp(5')G$, que se ha utilizado como tapa de dinucleótidos en la transcripción con ARN polimerasa de T7 o SP6 *in vitro* para obtener MCNA que tiene una estructura de tapa en sus extremos 5'. Un método para la síntesis *in vitro* de MCNA tapado emplea un dinucleótido preformado de la forma $m^7G(5')ppp(5')G("m^7GpppG")$ como iniciador de la transcripción.

[0067] Hasta la fecha, una forma habitual de una tapa de dinucleótido sintética usada en experimentos de traducción *in vitro* es el análogo de tapa anti-inverso ("ARCA") o ARCA modificado, que es generalmente un análogo de tapa modificada en donde el grupo OH 2' o 3' se reemplaza por -OCH₃.

[0068] Los análogos adicionales de tapa incluyen, pero no se limitan a estructuras químicas seleccionadas del grupo que consiste de m^7GpppG , m^7GpppA , m^7GpppC ; análogos de tapa no metilados (p. ej., $GpppG$); análogo de tapa dimetilada (p. ej., $m^{2,7}GpppG$), análogo de tapa trimetilada (p. ej., $m^{2,2,7}GpppG$), análogos de tapa simétrica dimetilada (p. ej., m^7Gpppm^7G) o análogos de tapa antiinversos (p. ej., ARCA; $m^{7,2'Ome}GpppG$, $m^{7,2'd}GpppG$, $m^{7,3'Ome}GpppG$, $m^{7,3'd}GpppG$ y sus derivados tetrafosfato) (véase, p. ej., Jemielity, J. et al., "Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties", RNA, 9: 1108-1122 (2003)).

[0069] En algunas realizaciones, una tapa adecuada es un guanilato 7-metilo (" m^7G ") unido a través de un puente trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que resulta en $m^7G(5')ppp(5')N$, donde N es cualquier nucleósido. Una realización preferida de una tapa m^7G cap utilizada en realizaciones de la invención es $m^7G(5')ppp(5')G$.

[0070] En algunas realizaciones, la tapa es una estructura Tapa0. Las estructuras de Tapa0 carecen de un residuo 2'-O-metilo de la ribosa unido a las bases 1 y 2. En algunas realizaciones, la tapa es una estructura Tapa1. Las estructuras Tapa1 tienen un residuo 2'-O-metilo en la base 2. En algunas realizaciones, la tapa es una estructura Tapa2. Estructuras Tapa2 tienen un residuo 2'-O-metilo unido a ambas bases 2 y 3.

[0071] Una variedad de análogos de tapa m^7G se conocen en la técnica, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Estos incluyen la m^7GpppG descrita anteriormente, así como los análogos de las tapas ARCA 3'-OCH₃ y 2'-OCH₃ (Jemielity, J. et al., RNA, 9: 1108-1122 (2003)). Análogos de tapa adicionales para su uso en realizaciones de la invención incluyen análogos de tetrafosfato de dinucleótido N7-bencilado (descritos en Grudzien, E. et al., RNA, 10:1479-1487 (2004)), análogos de tapa de fosforotioato (descritos en Grudzien-Nogalska, E., et al., RNA, 13: 1745-1755 (2007)) y análogos de tapa (incluidos los análogos de tapa biotinilados) descritos en las patentes de Estados Unidos números 8,093,367 y 8,304,529.

Modificaciones de nucleótidos

[0072] En algunas realizaciones, MCNA de acuerdo con la presente invención puede ser sintetizado como no modificado o modificado de ácido nucleico. Normalmente, los ácidos nucleicos se modifican para mejorar la estabilidad. Las modificaciones de MCNA pueden incluir, p. ej., modificaciones de los nucleótidos de MCNA. Por tanto, un MCNA modificado según la invención puede incluir, p. ej., modificaciones de la cadena principal, modificaciones de azúcar o modificaciones de bases. En algunas realizaciones, MCNA se puede sintetizar a partir de nucleótidos y/o análogos de nucleótidos naturales (nucleótidos modificados) que incluyen, entre otros, purinas (adenina (A), guanina (G)) o pirimidinas (timina (T), citosina (C), uracilo (U)) y como nucleótidos modificados análogos o derivados de purinas y pirimidinas, tales como, p. ej., 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina, 1-metilo-adenina, 2-metilo-adenina, 2-metiltio-N-6-isopentenil-adenina, N6-metilo-adenina, N6-isopentenil-adenina, 2-tio-citosina, 3-metilo-citosina, 4-acetil-citosina, 5-metilo-citosina, 2,6-diaminopurina, 1-metilo-guanina, 2-metilo-guanina, 2,2-dimetil-guanina, 7-metilo-guanina, inosina, 1-metilo-inosina, pseudouracilo (5-uracilo), dihidro-uracilo, 2-tio-uracilo, 4-tio-uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tio-uracilo, 5-(carboxihidrato roximetil)-uracilo, 5-fluoro-uracilo, 5-bromo-uracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metilo-2-tio-uracilo, 5-metilo-uracilo, éster metílico del ácido N-uracil-5-oxiacético, 5-metilaminometil-uracilo, 5-metoxiaminometil-1-2-tio-uracilo, 5'-metoxycarbonilmetil-uracilo, 5-metoxi-uracilo, éster metílico del ácido uracil-5-oxiacético, ácido uracil-5-oxiacético (v), 1-metilo-pseudouracilo, queosina, beta. -D-manosil-queosina, wibutoxosina y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-desazaguanosina, 5-metilcitosina e inosina. La preparación de tales análogos es conocida por un experto en la técnica, p. ej., de la patente de EE. UU. N° 4,373,071, patente de EE. UU. N° 4,401,796, patente de EE. UU. N° 4,415,732, patente de EE. UU. N° 4,458,066, patente de EE. UU. N° 4,500,707, patente de EE. UU. N° 4,668,777, patente de EE. UU. N° 4,973,679, patente de EE. UU. N° 5,047,524, patente de EE. UU. N° 5,132,418, patente de EE. UU. N° 5,153,319, patente de EE. UU. Nos. 5,262,530 y 5,700,642.

[0073] En algunas realizaciones, MCNA de la presente invención comprenden polinucleótidos de codificación que

comprenden uno o más nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, el uno o más nucleótidos modificados se seleccionan del grupo que consiste en 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNAU, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina. En algunas realizaciones, los nucleótidos modificados sustituyen del 1 al 100% de las bases nativas correspondientes. En algunas realizaciones, al menos el 25% de las uridinas se reemplazan con 2-tiouridinas. En algunas realizaciones, el 100% de citidinas se reemplaza con 5-metilcitidinas. En algunas realizaciones, los nucleótidos modificados se modifican adicionalmente con una sustitución 4'-tio en el anillo de ribosa. En algunas realizaciones, los nucleótidos nativos se modifican con una sustitución 4'-tio en el anillo de ribosa.

[0074] En algunas realizaciones, MCNA puede contener modificaciones de la cadena principal de ácido nucleico. Normalmente, una modificación de la cadena principal es una modificación en donde los fosfatos de la cadena principal de los nucleótidos contenidos en el MCNA se modifican químicamente. Los ejemplos de modificaciones de la cadena principal incluyen típicamente, pero no se limitan a, modificaciones del grupo que consiste en metilfosfonatos, metilfosforamidatos, fosforamidatos, fosforotioatos (p. ej., citidina 5'-O-(1-tiofosfato)), boranofosfatos, grupos guanidinio cargados positivamente, etc. lo cual significa sustituyendo el enlace fosfodiéster por otros grupos aniónicos, catiónicos o neutros.

[0075] En algunas realizaciones, MCNA puede contener modificaciones de azúcar. Una modificación típica de azúcar es una modificación química del azúcar de los nucleótidos que contiene, incluidas, entre otras, modificaciones de azúcar elegidas del grupo que consiste en 2'-desoxi-2'-fluoro-oligoribonucleótido (2'-fluoro-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-fluoro-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-desoxi-2'-deamina-oligoribonucleótido (2'-amino-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-amino-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-O-alkiloligoribonucleótido, 2'-desoxi-2'-C-alkiloligoribonucleótido (2'-O-metilcitidina 5'-trifosfato, 2'-metiluridina 5'-trifosfato), 2'-C-alkiloligoribonucleótido, y sus isómeros (2'-aracitidina 5'-trifosfato, 2'-arauridina 5'-trifosfato) o azidotrifosfatos (2'-azido-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-azido-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato).

[0076] En algunas realizaciones, MCNA puede contener modificaciones de las bases de los nucleótidos (modificaciones de bases). Un nucleótido modificado que contiene una modificación de base también se denomina nucleótido de base modificada. Ejemplos de tales nucleótidos modificados con base incluyen, pero no se limitan a, 2-amino-6-cloropurina ribósido 5'-trifosfato, 2-aminoadenosina 5'-trifosfato, 2-tiocitidina 5'-trifosfato, 2-tiouridina 5'-trifosfato, 4-tiouridina 5'-trifosfato, 5-aminoalilcitidina 5'-trifosfato, 5-aminoaliluridina 5'-trifosfato, 5-bromocitidina 5'-trifosfato, 5-bromouridina 5'-trifosfato, 5-yodocitidina 5'-trifosfato, 5-yodouridina 5'-trifosfato, 5-metilcitidina 5'-trifosfato, 5-metiluridina 5'-trifosfato, 6-azacitidina 5'-trifosfato, 6-azauridina 5'-trifosfato, 6-cloropurina ribósido 5'-trifosfato, 7-deazaadenosina 5'-trifosfato, 7-deazaguanosina 5'-trifosfato, 8-azaadenosina 5'-trifosfato, 8-azidoadenosina 5'-trifosfato, benzimidazol ribósido 5'-trifosfato, N1-metiladenosina 5'-trifosfato, N1-metilguanosina 5'-trifosfato, N6-metiladenosina 5'-trifosfato, O6-metilguanosina 5'-trifosfato, pseudouridina 5'-trifosfato, puromicina 5'-trifosfato o 5'-trifosfato de xantosina. En algunas realizaciones, MCNA comprende bases modificadas seleccionadas de 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilpseudouridina.

Vehículos de administración

[0077] Según la presente invención, la MCNA como se describe en el presente documento puede administrarse como polinucleótidos desnudos o mediante vehículos de administración. Como se usa en este documento, los términos "vehículo de administración", "vehículo de transferencia", "nanopartícula" o equivalente gramatical, se usan indistintamente.

[0078] En algunas realizaciones, MCNA puede ser entregado a través de un único vehículo de administración. En algunas realizaciones, la MCNA puede administrarse mediante uno o más vehículos de administración, cada uno de ellos de una composición diferente. De acuerdo con diversas realizaciones, los vehículos de administración adecuados incluyen, pero no se limitan a, vehículos basados en polímeros, tales como polietilenimina (PEI), nanopartículas lipídicas y liposomas, nanoliposomas, nanoliposomas que contienen ceramidas, proteoliposomas, exosomas tanto naturales como sintéticos, naturales, cuerpos lamelares sintéticos y semisintéticos, nanopartículas, nanopartículas de fósforo silicato de calcio, nanopartículas de fosfato de calcio, nanopartículas de dióxido de silicio, partículas nanocristalinas, nanopartículas semiconductoras, poli(D-arginina), geles sol, nanodendrimeros, sistemas de liberación a base de almidón, micelas, emulsiones, niosomas, polímeros de bloques de múltiples dominios (polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico de polipropilo, policonjugados dinámicos), formulaciones de polvo seco, plásmidos, virus, nucleótidos de fosfato de calcio, aptámeros, péptidos y otras etiquetas vectoriales.

Vehículos de entrega liposomales

[0079] En algunas realizaciones, un vehículo de administración adecuado es un vehículo de administración liposomal, p. ej., una nanopartícula de lípidos. Como se usa en el presente documento, los vehículos de administración liposomal, p. ej., nanopartículas lipídicas, se caracterizan normalmente como vesículas microscópicas que tienen un espacio acuoso interior secuestrado de un medio externo por una membrana de una o más bicapas. Las membranas bicapa de los liposomas están formadas típicamente por moléculas anfífilas, tales como lípidos de origen sintético o natural

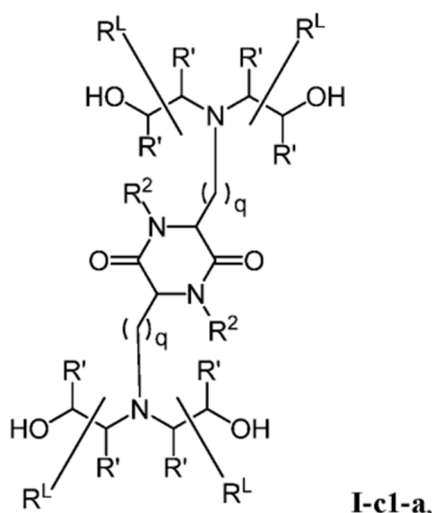
que comprenden dominios hidrofílicos e hidrofóbicos separados espacialmente (Lasic, Trends Biotechnol., 16: 307-321, 1998). Las membranas bicapa de los liposomas también pueden estar formadas por polímeros anfófilos y tensioactivos (p. ej., polimerosomas, niosomas, etc.). En el contexto de la presente invención, un vehículo de administración liposomal sirve típicamente para transportar un MCNA deseado a una célula o tejido diana.

Lípidos catiónicos

[0080] En algunas realizaciones, los liposomas pueden comprender uno o más lípidos catiónicos. Como se usa en este documento, la frase "lípidos catiónicos" se refiere a cualquiera de varias especies de lípidos que tienen una carga neta positiva a un pH seleccionado, tal como pH fisiológico. Se han descrito varios lípidos catiónicos en la literatura, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Los lípidos catiónicos particularmente adecuados para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen los descritos en las publicaciones de patente internacional WO 2010/053572 (y particularmente, CI 2-200 descrita en el párrafo [00225]) y WO 2012/170930. En ciertas realizaciones, las composiciones y métodos de la invención emplean nanopartículas lipídicas que comprenden un lípido catiónico ionizable descrito en la solicitud de patente provisional estadounidense 61/617,468, presentada el 29 de marzo de 2012, como, p. ej., (15Z, 18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ilo)tetracosa-15,18-dien-1-amina (HGT5000), (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ilo)tetracosa-4,15,18-trien-1-amina (HGT5001) y (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ilo)tetracosa-5,15,18-trien-1-amina (HGT5002).

[0081] En algunas realizaciones, liposomas proporcionados incluyen un lípido catiónico descrito en el documento WO 2013/063468 y aplicación provisional de EE. UU. titulado "Lipid Formulations for Delivery of Messenger RNA", que fue presentada simultáneamente con el presente caso en la fecha indicada.

[0082] En algunas realizaciones, un lípido catiónico comprende un compuesto de fórmula **I-c1-a**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^2 es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

cada q independientemente es de 2 a 6;

cada R' es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

y cada R^L es independientemente C_{8-12} alquilo.

[0083] En algunas realizaciones, cada R^2 es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En algunas realizaciones, cada R^2 es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, cada R^2 es hidrógeno.

[0084] En algunas realizaciones, cada q es independientemente 3 a 6, En algunas realizaciones, cada q es independientemente 3 a 5, En algunas realizaciones, cada q es 4.

[0085] En algunas realizaciones, cada R' es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En algunas realizaciones, cada R' es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, cada R' es independientemente hidrógeno.

[0086] En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente C_{8-12} alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es

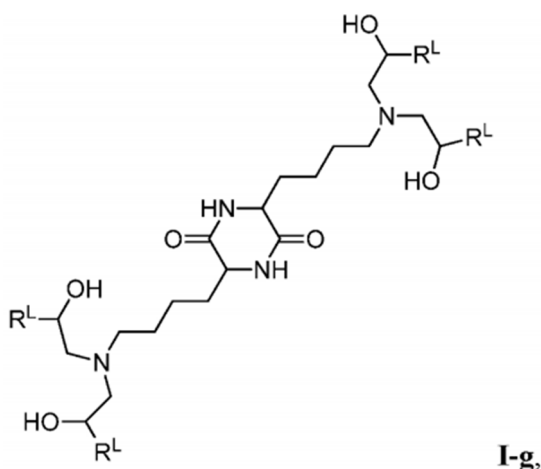
independientemente n -C₈₋₁₂ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente C₉₋₁₁ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente n -C₉₋₁₁ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente C₁₀ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L independientemente es n -C₁₀ alquilo.

[0087] En algunas realizaciones, cada R² es independientemente hidrógeno o metilo; cada q independientemente es de 3 a 5; cada R' es independientemente hidrógeno o metilo; y cada R^L es independientemente C₈₋₁₂ alquilo,

[0088] En algunas realizaciones, cada R² es hidrógeno; cada q independientemente es de 3 a 5; cada R' es hidrógeno; y cada R^L es independientemente C₈₋₁₂ alquilo.

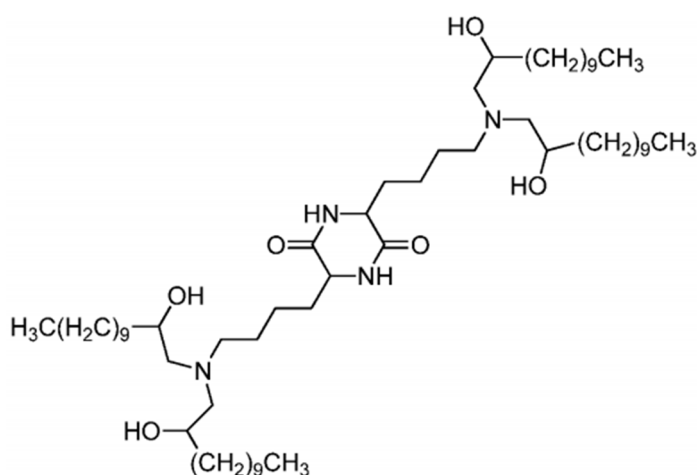
[0089] En algunas realizaciones, cada R² es hidrógeno; cada q es 4; cada R' es hidrógeno; y cada R^L es independientemente C₈₋₁₂ alquilo.

[0090] En algunas realizaciones, un lípido catiónico comprende un compuesto de fórmula **I-g**:

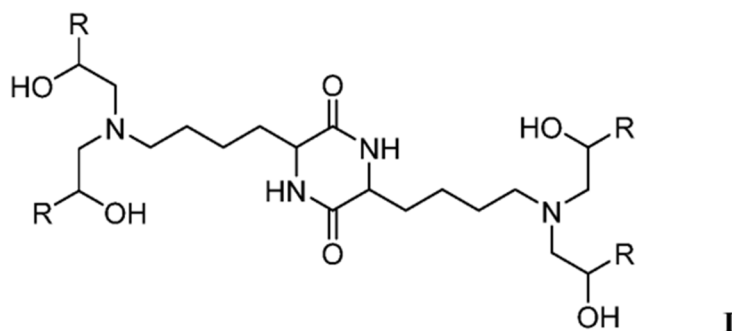


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^L es independientemente C₈₋₁₂ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente n -C₈₋₁₂ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente C₉₋₁₁ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente n -C₉₋₁₁ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es independientemente C₁₀ alquilo. En algunas realizaciones, cada R^L es n -C₁₀ alquilo.

[0091] En realizaciones particulares, liposomas proporcionados incluyen un lípido catiónico cKK-E12, o (3,6-bis(4-(bis(2-hidroxidodecilo)amino)butilo)piperazina-2,5-diona). La estructura de cKK-E12 se muestra a continuación:

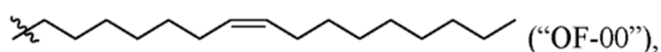


[0092] Adicionales lípidos catiónicos ejemplares incluyen los de fórmula I:

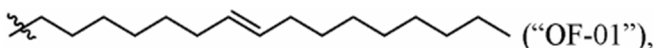


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde,

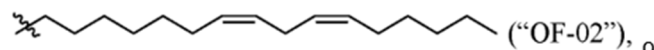
R es



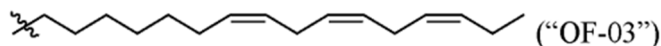
R es



R es



R es



(véase, p. ej., Fenton, Owen S., et al. "Bioinspired Alkenyl Amino Alcohol Ionizable Lipid Materials for Highly Potent In Vivo mRNA Delivery." Advanced materials (2016)).

[0093] En algunas realizaciones, el uno o más lípidos catiónicos pueden ser *n*-[1-(2,3-dioleiloxi)propilo]-*N,N,N*-trimetilamonio o "DOTMA" (Felgner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); Patente de Estados Unidos N° 4,897,355). DOTMA se puede formular solo o se puede combinar con el lípido neutro, dioleoilfosfatidilo-etanolamina o "DOPE" u otros lípidos catiónicos o no catiónicos en un vehículo de transferencia liposomal o una nanopartícula lipídica, y tales liposomas se pueden usar para mejorar el suministro de ácidos nucleicos en las células diana. Otros lípidos catiónicos adecuados incluyen, p. ej., 5-carboxispermilglicinodioctadecilamida o "DOGS", 2,3-dioleiloxi-*N*-[2(espermina-carboxamido)etilo]-*N,N*-dimetilo-1-propanaminio o "DOSPA" (Behr et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. 86, 6982 (1989); Patente de EE. UU. N° 5,171,678; patente de Estados Unidos N° 5,334,761), 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio-propano o "DODAP", 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano o "DOTAP".

[0094] Los lípidos catiónicos ejemplares adicionales también incluyen 1,2-diesterilo-*N,N*-dimetilo-3-aminopropano o "DSDMA", 1,2-dioleiloxi-*N,N*-dimetilo-3-aminopropano o "DODMA", 1,2-dilinoileloxi-*N,N*-dimetilo-3-aminopropano o "DLinDMA", 1,2-dilinoilenilo-*N,N*-dimetilo-3-aminopropano o "DLenDMA", cloruro de *N*-dioleil-*N,N*-dimetilamonio o "DODAC", bromuro de *N,N*-diesterilo-*N,N*-dimetilamonio o "DDAB", bromuro de *N*-(1,2-dimiristiloxiprop-3-ilo)-*N,N*-dimetilo-*N*-hidroxi-etilamonio o "DMRIE", 3-dimetilamino-2-(colest-5-en-3-beta-oxibutan-4-oxi)-1-(cis,cis-9,12-octadecadienoxi)propano o "CLinDMA", 2-[5'-(colest-5-en-3-beta-oxi)-3'-oxapentoxi]-3-dimetilo 1-1-(cis,cis-9',12'-octadecadienoxi)propano o "CpLinDMA", *N,N*-dimetilo-3,4-dioleiloxibencilamina o "DMOBA", 1,2-*N,N'*-dioleilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DOcarbDAP", 2,3-Dilinoileilo-*N,N*-dimetilpropilamina o "DLinDAP", 1,2-*N,N'*-Dilinoileilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DLincarbDAP", 1,2-Dilinoileilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DLinCDAP", 2,2-dilinoileil-4-dimetilaminometilo-[1,3]-dioxolano o "DLin-DMA", 2,2-dilinoileil-4-dimetilaminoetilo-[1,3]-dioxolano o "DLin-K-XTC2-DMA" y 2-(2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ilo)-1,3-dioxolan-4-ilo)-*N,N*-dimetiletanamina (DLin-KC₂-DMA)) (véase, WO 2010/042877; Semple y col., Nature Biotech. 28: 172-176 (2010)), o mezclas de los mismos. (Heyes, J., et al., J Controlled Release 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., et al., Nat. Biotechnol. 23 (8): 1003-1007 (2005); Publicación PCT WO2005/121348A1). En algunas realizaciones, uno o más de los lípidos catiónicos comprenden al menos uno de un resto imidazol, dialquilamino o guanidinio.

[0095] En algunas realizaciones, el uno o más lípidos catiónicos pueden ser seleccionados entre XTC (2,2-dilinoileil-4-dimetilaminoetil-[1,3]dioxolano), MC3 (((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo 4-

(dimetilamino)butanoato), ALNY-100 ((3aR, 5s, 6aS)-N,N-dimetilo-2,2-di((9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina)), NC98-5(4,7,13-tris(3-oxo-3)-(undecilamino)propilo)-N1,N16-diundecilo-4,7,10,13-tetraazahexadecano-1,16- diamida), DODAP (1,2-dioleil-3-dimetilamonio propano), HGT4003 (documento WO 2012/170889), ICE (WO 2011/068810), HGT5000 (Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N° 61/617,468) o HGT5001 (cis o trans) (Solicitud de Patente Provisional N° 61/617,468), lípidos de aminoalcohol como los descritos en WO2010/053572, DOTAP (1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano), DOTMA (1,2-di-O-octadecenil-3-trimetilamonio propano), DLinDMA (Heyes, J.; Palmer, L.; Bremner, K.; MacLachlan, I. "Cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids" J. Contr. Rel. 2005, 107, 276-287), DLin-KC2-DMA (Semple, S.C. et al. "Rational Design of Cationic Lipids for siRNA Delivery" Nature Biotech. 2010, 28, 172-176), C12-200 (Love, KT et al. "Lipid-like materials for low-dose in vivo gene silencing" PNAS 2010, 107, 1864-1869).

[0096] En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido catiónico en un liposoma puede ser mayor que 10%, mayor que 20%, mayor que 30%, mayor que 40%, mayor que 50%, mayor que 60%, o mayor que 70%. En algunas realizaciones, los lípidos catiónicos constituyen aproximadamente 30-50% (p. ej., aproximadamente 30-45%, aproximadamente 30-40%, aproximadamente 35-50%, aproximadamente 35-45% o aproximadamente 35-40%) del liposoma en peso. En algunas realizaciones, el lípido catiónico (p. ej., cKK-E12) constituye aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% o aproximadamente el 50% del liposoma por relación molar.

Lípidos no catiónicos/auxiliares

[0097] En algunas realizaciones, los liposomas proporcionados contienen uno o más lípidos no catiónicos ("auxiliares"). Como se usa en este documento, la frase "lípido no catiónico" se refiere a cualquier lípido neutro, bipolar o aniónico. Como se usa en el presente documento, la frase "lípido aniónico" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que portan una carga neta negativa a un H seleccionado, como el pH fisiológico. Lípidos no catiónicos incluyen, pero no se limitan a, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoil-fosfatidiletanolamina (POPE), dioleoil-fosfatidiletanolamina 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidil etanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), 16-O-monometilo PE, 16-O-dimetilo PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidietanolamina (SOPE), o una mezcla de los mismos.

[0098] En algunas realizaciones, tales lípidos no catiónicos se pueden usar solos, pero se usan preferiblemente en combinación con otros excipientes, p. ej., lípidos catiónicos. En algunas realizaciones, el lípido no catiónico puede comprender una relación molar de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% del lípido total presente en un liposoma. En algunas realizaciones, un lípido no catiónico es un lípido neutro, es decir, un lípido que no lleva una carga neta en las condiciones en las que se formula y/o administra la composición. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser superior al 5%, superior al 10%, superior al 20%, superior al 30% o superior al 40%.

Lípidos basados en colesterol

[0099] En algunas realizaciones, los liposomas proporcionados comprenden uno o más lípidos basados en colesterol. P. ej., los lípidos catiónicos basados en colesterol adecuados incluyen, p. ej., DC-Choi (N,N-dimetilo-N-etilcarboxamidocolesterol), 1,4-bis(3-N-oleilamino-propilo)piperazina (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); Patente de Estados Unidos N° 5,744,335), o ICE. En algunas realizaciones, el lípido basado en colesterol puede comprender una proporción molar de aproximadamente 2% a aproximadamente 30%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% del lípido total presente en un liposoma. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido basado en colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser superior al 5%, 10%, superior al 20%, superior al 30% o superior al 40%.

Lípidos PEGilados

[0100] En algunas realizaciones, los liposomas proporcionados comprenden uno o más lípidos PEGilados. P. ej., el uso de fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y lípidos derivatizados tales como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo N-octanoílo-esfingosina-1-[succinilo(metoxi-polietilenglicol)-2000] (C8 PEG-2000 ceramida) también se contempla en la presente invención en combinación con uno o más de los lípidos catiónicos y, en algunas realizaciones, otros lípidos juntos que comprenden el liposoma. Los lípidos modificados con PEG contemplados incluyen, pero no se limitan a, una cadena de polietilenglicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena(s) de alquilo de longitud C₆-C₂₀. En algunas realizaciones, un lípido PEGilado o modificado con PEG es colesterol PEGilado o PEG-2K. La adición de dichos componentes puede prevenir la agregación compleja y también puede proporcionar un medio para aumentar la vida útil de la circulación y aumentar la entrega de la composición de lípido-ácido nucleico a la célula diana, (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden seleccionarse para intercambiar rápidamente fuera de la formulación in vivo (véase la Patente de Estados Unidos N° 5,885,613).

[0101] En algunas realizaciones, los lípidos intercambiables particularmente útiles son PEG-ceramidas que tienen

cadenas acilo más cortas (p. ej., C₁₄ o C₁₈). El fosfolípido modificado con PEG y los lípidos derivados de la presente invención pueden comprender una relación molar de aproximadamente 0% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, aproximadamente 4% a aproximadamente 10%, o aproximadamente el 2% del lípido total presente en el liposoma.

[0102] De acuerdo con diversas realizaciones, la selección de los lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos y/o modificadas con PEG lípidos que comprenden la nanopartícula de lípidos, así como la relación molar relativa de tales lípidos entre sí, se basa en las características de los lípidos seleccionados, la naturaleza de las células diana previstas, las características del MCNA que se va a administrar. Consideraciones adicionales incluyen, p. ej., la saturación de la cadena de alquilo, así como el tamaño, carga, pH, pKa, fusiogenicidad y toxicidad de los lípidos seleccionados. Por tanto, las relaciones molares pueden ajustarse en consecuencia.

Formación de liposomas

[0103] Los vehículos de transferencia de liposomas para su uso en las composiciones de la invención se pueden preparar mediante diversas técnicas que son actualmente conocidos en la técnica. Los liposomas para usar en las composiciones proporcionadas se pueden preparar mediante diversas técnicas que se conocen actualmente en la técnica. P. ej., las vesículas multilaminares (MLV) se pueden preparar de acuerdo con técnicas convencionales, como depositando un lípido seleccionado en la pared interior de un recipiente o recipiente adecuado, disolviendo el lípido en un disolvente apropiado y luego evaporando el disolvente para dejar una película fina en el interior del recipiente o mediante secado por atomización. A continuación, se puede añadir una fase acuosa al recipiente con un movimiento de vórtice que da como resultado la formación de MLV. Las vesículas unilaminares (ULV) se pueden formar luego por homogeneización, sonicación o extrusión de las vesículas multilaminares. Además, se pueden formar vesículas unilaminares mediante técnicas de eliminación de detergente.

[0104] En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas comprenden un liposoma en donde el MCNA está asociado tanto en la superficie del liposoma y se encapsula dentro del mismo liposoma. P. ej., durante la preparación de las composiciones de la presente invención, los liposomas catiónicos pueden asociarse con el MCNA a través de interacciones electrostáticas. P. ej., durante la preparación de las composiciones de la presente invención, los liposomas catiónicos pueden asociarse con el MCNA a través de interacciones electrostáticas.

[0105] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden MCNA encapsulado en un liposoma. En algunas realizaciones, la una o más especies de MCNA pueden encapsularse en el mismo liposoma. En algunas realizaciones, una o más especies de MCNA pueden encapsularse en diferentes liposomas. En algunas realizaciones, el MCNA se encapsula en uno o más liposomas, que difieren en su composición lipídica, proporción molar de componentes lipídicos, tamaño, carga (potencial Zeta), ligandos de direccionamiento y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más liposomas pueden tener una composición diferente de lípidos catiónicos, lípidos neutros, lípidos modificados con PEG y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más liposomas pueden tener una relación molar diferente de lípido catiónico, lípido neutro, colesterol y lípido modificado con PEG usado para crear el liposoma.

[0106] El proceso de incorporación de un MCNA deseado en un liposoma se denomina a menudo "carga". Los métodos ejemplares se describen en Lasic, et al., FEBS Lett., 312:255-258, 1992. Los ácidos nucleicos incorporados al liposoma pueden estar localizados total o parcialmente en el espacio interior del liposoma, dentro de la membrana bicapa del liposoma o asociado con la superficie exterior de la membrana del liposoma. La incorporación de un ácido nucleico en liposomas también se denomina en el presente documento "encapsulación", en donde el ácido nucleico está contenido por completo dentro del espacio interior del liposoma. El propósito de incorporar un MCNA en un vehículo de transferencia, como un liposoma, a menudo es proteger el ácido nucleico de un ambiente que puede contener enzimas o sustancias químicas que degradan los ácidos nucleicos y/o sistemas o receptores que causan la rápida excreción de los ácidos nucleicos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un vehículo de administración adecuado es capaz de mejorar la estabilidad del MCNA contenido en el mismo y/o facilitar el suministro de MCNA a la célula o tejido diana.

Tamaño de liposomas

[0107] Los liposomas adecuados de acuerdo con la presente invención se pueden hacer en varios tamaños. En algunas realizaciones, los liposomas pueden hacerse más pequeños que los liposomas encapsulantes de ARNm previamente conocidos. En algunas realizaciones, el tamaño reducido de los liposomas se asocia con una administración más eficaz de MCNA. La selección de un tamaño de liposoma apropiado puede tener en cuenta el sitio de la célula o tejido diana y, hasta cierto punto, la aplicación para la que se está haciendo el liposoma.

[0108] En algunas realizaciones, se selecciona un tamaño apropiado de liposomas para facilitar la distribución sistémica de polipéptido codificado por el MCNA. En algunas realizaciones, puede ser deseable limitar la transfección del MCNA a determinadas células o tejidos. P. ej., para apuntar a los hepatocitos, un liposoma puede tener un tamaño tal que sus dimensiones sean más pequeñas que las fenestraciones de la capa endotelial que recubre los sinusoides hepáticos en el hígado; en tales casos, el liposoma podría penetrar fácilmente tales fenestraciones endoteliales para

alcanzar los hepatocitos diana.

[0109] Alternativamente o adicionalmente, un liposoma puede dimensionarse de tal manera que las dimensiones del liposoma son de suficiente diámetro para limitar o evitar expresamente distribución en ciertas células o tejidos. P. ej., un liposoma puede tener un tamaño tal que sus dimensiones sean mayores que las fenestraciones de la capa endotelial que recubre los sinusoides hepáticos para limitar de ese modo la distribución de los liposomas a los hepatocitos.

[0110] En algunas realizaciones, el tamaño de un liposoma se determina por la longitud del diámetro mayor del liposoma de partículas. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado tiene un tamaño no mayor de aproximadamente 250 nm (p. ej., no mayor de aproximadamente 225 nm, 200 nm, 175 nm, 150 nm, 125 nm, 100 nm, 75 nm o 50 nm). En algunas realizaciones, un liposoma adecuado tiene un tamaño que varía de aproximadamente 10 a 250 nm (p. ej., que varía de aproximadamente 10 a 225 nm, 10 a 200 nm, 10 a 175 nm, 10 a 150 nm, 10 a 125 nm, 10 a 100 nm, 10 a 75 nm o 10 a 50 nm). En algunas realizaciones, un liposoma adecuado tiene un tamaño que varía de aproximadamente 100 a 250 nm (p. ej., que varía de aproximadamente 100 a 225 nm, 100 a 200 nm, 100 a 175 nm, 100 a 150 nm). En algunas realizaciones, un liposoma adecuado tiene un tamaño que varía de aproximadamente 10 a 100 nm (p. ej., que varía de aproximadamente 10 a 90 nm, 10 a 80 nm, 10 a 70 nm, 10 a 60 nm o 10 a 50 nm). en una realización particular, un liposoma adecuado tiene un tamaño inferior a aproximadamente 100 nm.

[0111] Una variedad de métodos alternativos conocidos en la técnica están disponibles para el dimensionamiento de una población de liposomas. Uno de estos métodos de encolado se describe en la patente de EE. UU. N° 4,737,323. La sonicación de una suspensión de liposomas mediante sonicación en baño o sonda produce una reducción progresiva del tamaño hasta un ULV pequeño de menos de aproximadamente 0,05 micras de diámetro. La homogeneización es otro método que se basa en la energía de corte para fragmentar liposomas grandes en otros más pequeños. En un procedimiento de homogeneización típico, las MLV se hacen recircular a través de un homogeneizador de emulsión estándar hasta que se observan tamaños de liposomas seleccionados, típicamente entre aproximadamente 0,1 y 0,5 micras. El tamaño de los liposomas puede determinarse mediante dispersión de luz cuasi eléctrica (QELS) como se describe en Bloomfield, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 10: 421 - 150 (1981). El diámetro medio de los liposomas puede reducirse mediante sonicación de los liposomas formados. Los ciclos de sonicación intermitente se pueden alternar con la evaluación QELS para guiar la síntesis de liposomas eficaz.

Polímeros

[0112] En algunas realizaciones, un vehículo de administración adecuado se formula usando un polímero, como vehículo, solo o en combinación con otros vehículos que incluyen diversos lípidos descritos en este documento. Por tanto, en algunas realizaciones, los vehículos de administración liposomal, como se usan en el presente documento, también abarcan nanopartículas que contienen polímero. Los polímeros adecuados pueden incluir, p. ej., poliacrilatos, polialquacianoacrilatos, polilactida, copolímeros de polilactida-policlicólido, policaprolactonas, dextrano, albúmina, gelatina, alginato, colágeno, quitosano, ciclodextrinas, protamina, protamina PEGilada, PLL, PLL PEGilada y polietilenimina PEGilada. Cuando está presente PEI, puede ser PEI ramificada de un peso molecular que varía de 10 a 40 kDa, p. ej., PEI ramificada de 25 kDa (Sigma n° 408727).

[0113] Un liposoma adecuado para la presente invención puede incluir uno o más de cualquiera de los lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos, lípidos de colesterol, lípidos PEGilados y/o polímeros descritos en el presente documento en varias relaciones. Como ejemplos no limitantes, una formulación de liposomas adecuada puede incluir una combinación seleccionada de cKK-E12, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; C₁₂-200, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; HGT4003, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; o ICE, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K.

[0114] En diversas realizaciones, lípidos catiónicos (p. ej., cKK-E12, C₁₂-200, ICE, y/o HGT4003) constituyen aproximadamente 30-60% (p. ej., aproximadamente 30-55%, aproximadamente 30-50%, aproximadamente 30-45%, aproximadamente 30-40%, aproximadamente 35-50%, aproximadamente 35-45% o aproximadamente 35-40%) del liposoma por relación molar. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos catiónicos (p. ej., cKK-E12, C₁₂-200, ICE y/o HGT4003) es o más de aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente el 55% o aproximadamente el 60% del liposoma en relación molar.

[0115] En algunas realizaciones, la relación de lípido(s) catiónico(s) a lípido(s) no catiónico(s) a los lípidos basados en colesterol a lípidos(s) PEGilado(s) puede estar entre aproximadamente 30-60:25-35:20-30:1-15, respectivamente. En algunas realizaciones, la proporción de lípidos catiónicos a lípidos no catiónicos a lípidos basados en colesterol a lípidos PEGilados es aproximadamente 40:30:20:10, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos catiónicos a lípidos no catiónicos a lípidos basados en colesterol a lípidos PEGilados es de aproximadamente 40:30:25:5, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípidos catiónicos a lípidos no catiónicos a lípidos basados en colesterol a lípidos PEGilados es de aproximadamente 40:32:25:3, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípido(s) catiónico(s) a lípido(s) no catiónico(s) a lípido(s) basado(s) en colesterol a lípido(s) PEGilado(s) es de aproximadamente 50:25:20:5.

Composiciones farmacéuticas

[0116] Para facilitar la expresión de MCNA *in vivo*, se pueden formular vehículos de administración tales como liposomas en combinación con uno o más ácidos nucleicos, vehículos, ligandos dirigidos o reactivos estabilizantes, o en composiciones farmacológicas donde se mezcla con excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., Última edición.

[0117] En algunas realizaciones, una composición comprende MCNA encapsulado o complejo con un vehículo de suministro. En algunas realizaciones, el vehículo de administración se selecciona del grupo que consiste en liposomas, nanopartículas de lípidos, nanopartículas de lípidos sólidos, polímeros, virus, geles sol y nanogeles.

[0118] MCNA encapsulado liposómicamente o asociado a liposomas proporcionados, y las composiciones que los contienen, pueden administrarse y dosificarse de acuerdo con la práctica médica actual, teniendo en cuenta la condición clínica del sujeto, el sitio y método de administración, la programación de administración, la edad, el sexo, el peso corporal del sujeto y otros factores relevantes para los médicos con experiencia ordinaria en la técnica. La "cantidad eficaz" para los propósitos de la presente puede determinarse mediante consideraciones relevantes conocidas por los expertos en la investigación clínica experimental, las técnicas farmacológica, clínica y médica. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es eficaz para lograr al menos cierta estabilización, mejora o eliminación de los síntomas y otros indicadores seleccionados como medidas apropiadas del progreso, regresión o mejora de la enfermedad por los expertos en la técnica. P. ej., una cantidad y un régimen de dosificación adecuados es uno que provoca al menos una producción transitoria de proteínas (p. ej., enzimas).

[0119] Se proporcionan métodos de administración de MCNA para producción de proteínas *in vivo*, los cuales comprenden la administración de MCNA a un sujeto en necesidad de la entrega. En algunas realizaciones, la MCNA se administra a través de una ruta de administración seleccionada del grupo que consiste en administración intravenosa, administración subcutánea, administración oral, administración subdérmica, administración ocular, administración pulmonar por inyección intratraqueal (p. ej., nebulización), administración intramuscular, administración intratecal o administración intraarticular.

[0120] Las vías adecuadas de administración incluyen, p. ej., oral, rectal, vaginal, transmucosal, pulmonar incluyendo intratraqueal o de inhalación, o intestinal; administración parenteral, incluidas inyecciones intradérmicas, transdérmicas (tópicas), intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales o intranasales. En realizaciones particulares, la administración intramuscular es a un músculo seleccionado del grupo que consiste en músculo esquelético, músculo liso y músculo cardíaco. En algunas realizaciones, la administración da como resultado el suministro de MCNA a una célula muscular. En algunas realizaciones, la administración da como resultado el suministro de MCNA a un hepatocito (es decir, una célula hepática). En una realización particular, la administración intramuscular da como resultado el suministro de MCNA a una célula muscular.

[0121] Alternativamente o adicionalmente, en liposomas encapsulados MCNA y composiciones de la invención pueden administrarse de una manera local en lugar de sistémica, p. ej., a través de inyección de la composición farmacéutica directamente en un tejido diana, preferiblemente en una formulación de liberación sostenida. La administración local puede verse afectada de varias formas, según el tejido que se va a tratar. P. ej., los aerosoles que contienen composiciones de la presente invención se pueden inhalar (para administración nasal, traqueal o bronquial); las composiciones de la presente invención se pueden inyectar en el sitio de la lesión, manifestación de la enfermedad o dolor, por ejemplo; las composiciones se pueden proporcionar en pastillas para aplicación oral, traqueal o esofágica; se puede suministrar en forma líquida, tableta o cápsula para su administración en el estómago o los intestinos, se puede suministrar en forma de supositorio para aplicación rectal o vaginal; o incluso puede administrarse al ojo mediante el uso de cremas, gotas o incluso inyecciones. Las formulaciones que contienen composiciones proporcionadas complejadas con moléculas terapéuticas o ligandos pueden incluso administrarse quirúrgicamente, p. ej., en asociación con un polímero u otra estructura o sustancia que puede permitir que las composiciones se difundan desde el sitio de implantación hasta las células circundantes. Alternativamente, se pueden aplicar quirúrgicamente sin el uso de polímeros o soportes.

[0122] Administraciones individuales, así como múltiples de una cantidad terapéuticamente efectiva de la MCNA terapéutica descrita en este documento se contemplan. Los agentes terapéuticos se pueden administrar a intervalos regulares, dependiendo de la naturaleza, gravedad y extensión de la condición del sujeto. Una cantidad terapéuticamente eficaz del MCNA terapéutico de la presente invención puede administrarse intratecalmente periódicamente a intervalos regulares (p. ej., una vez al año, una vez cada seis meses, una vez cada cinco meses, una vez cada tres meses, cada dos meses (una vez cada dos meses), mensualmente (una vez al mes), quincenalmente (una vez cada dos semanas), dos veces al mes, una vez cada 30 días, una vez cada 28 días, una vez cada 14 días, una vez cada 10 días, una vez cada 7 días, una vez por semana, dos veces por semana, diariamente o continuamente).

[0123] En algunas realizaciones, los liposomas y/o composiciones proporcionados se formulan de tal manera que son

adecuados para la liberación prolongada de la MCNA contenida en los mismos. Tales composiciones de liberación prolongada se pueden administrar convenientemente a un sujeto a intervalos de dosificación prolongados. P. ej., en una realización, las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un sujeto dos veces al día, diariamente o cada dos días. en una realización preferida, las composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada 7 días, una vez cada 10 días, una vez cada 14 días, una vez cada 28 días, una vez cada 30 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o más preferiblemente una vez cada cuatro semanas, una vez al mes, dos veces al mes, una vez cada seis semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses, una vez cada ocho meses, una vez cada nueve meses o anualmente. También se contemplan composiciones y liposomas que se formulan para administración de depósito (p. ej., por vía intramuscular, subcutánea, intravítrea) para administrar o liberar MCNA durante períodos de tiempo prolongados. Preferiblemente, los medios de liberación prolongada empleados se combinan con las modificaciones hechas al MCNA para mejorar la estabilidad.

[0124] Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" es en gran parte determinado con base en la cantidad total de agente terapéutico contenido en una composición farmacéutica. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para lograr un beneficio significativo para el sujeto (p. ej., tratar, modular, curar, prevenir y/o mejorar una enfermedad o trastorno). P. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. Generalmente, la cantidad de un agente terapéutico (p. ej., MCNA) administrada a un sujeto que lo necesite dependerá de las características del sujeto. Tales características incluyen el estado, la gravedad de la enfermedad, la salud general, la edad, el sexo y el peso corporal del sujeto. Un experto en la materia podrá determinar fácilmente las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores relacionados. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos tanto objetivos como subjetivos para identificar intervalos de dosificación óptimos.

[0125] Una cantidad terapéuticamente eficaz se administra comúnmente en un régimen de dosificación que puede comprender múltiples dosis unitarias. Para cualquier proteína terapéutica particular, una cantidad terapéuticamente eficaz (y/o una dosis unitaria apropiada dentro de un régimen de dosificación eficaz) puede variar, p. ej., dependiendo de la vía de administración, en combinación con otros agentes farmacéuticos. Además, la cantidad específica terapéuticamente eficaz (y/o dosis unitaria) para cualquier paciente particular puede depender de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del agente farmacéutico específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, vía de administración y/o velocidad de excreción o metabolismo de la proteína específica empleada; la duración del tratamiento; y factores similares como es bien conocido en las técnicas médicas.

[0126] En algunas realizaciones, los intervalos terapéuticamente eficaces de dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 500 mg/kg de peso corporal, p. ej., de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 400 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 300 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 200 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 90 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 80 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 70 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 60 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 40 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 30 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 25 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 15 mg/kg de peso corporal, desde aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal.

[0127] En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz es mayor que aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, más de aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal, más de aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 70 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 350 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal, mayor que aproximadamente 450 mg/kg de peso corporal, superior a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal. En una realización particular, la dosis terapéuticamente eficaz es de 1,0 mg/kg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de 1,0 mg/kg se administra por vía intramuscular o intravenosa.

[0128] También contemplado en el presente documento se liofilizan composiciones farmacéuticas que comprenden

uno o más de los liposomas descritos en este documento y métodos relacionados para el uso de tales composiciones como se describe p. ej., en la solicitud provisional de EE. UU. N° 61/494,882, presentada el 8 de junio, 2011. P. ej., las composiciones farmacéuticas liofilizadas se pueden reconstituir antes de la administración o se pueden reconstituir *in vivo*. P. ej., una composición farmacéutica liofilizada puede formularse en una forma de dosificación apropiada (p. ej., una forma de dosificación intradérmica como un disco, varilla o membrana) y administrarse de manera que la forma de dosificación sea rehidratada con el tiempo *in vivo* por los fluidos corporales del individuo.

[0129] Los liposomas y las composiciones proporcionados se pueden administrar a cualquier tejido deseado. En algunas realizaciones, el MCNA suministrado por los liposomas o composiciones proporcionados se expresa en el tejido en donde se administraron los liposomas y/o las composiciones. En algunas realizaciones, el MCNA administrado se expresa en un tejido diferente del tejido en donde se administraron los liposomas y/o las composiciones. Los tejidos ejemplares en donde se puede administrar y/o expresar MCNA incluyen, pero no se limitan a, hígado, riñón, corazón, bazo, suero, cerebro, músculo esquelético, ganglios linfáticos, piel y/o líquido cefalorraquídeo.

[0130] En algunas realizaciones, la administración de los resultados de la composición proporcionada en un mayor nivel de expresión MCNA en una muestra biológica de un sujeto en comparación con un nivel de expresión de línea de base antes del tratamiento. Normalmente, el nivel inicial se mide inmediatamente antes del tratamiento. Las muestras biológicas incluyen, p. ej., sangre completa, suero, plasma, orina y muestras de tejido (p. ej., fibroblastos de músculo, hígado, piel). En algunas realizaciones, la administración de la composición proporcionada da como resultado un aumento del nivel de expresión de MCNA en al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% como en comparación con el nivel de referencia inmediatamente antes del tratamiento. En algunas realizaciones, la administración de los resultados de la composición proporcionada en un mayor nivel de expresión MCNA en comparación con un nivel de expresión MCNA en sujetos que no son tratados

[0131] Según varias realizaciones, el momento de expresión de MCNA administrado puede ajustarse para adaptarse a una necesidad médica particular. En algunas realizaciones, la expresión de la proteína codificada por MCNA administrado es detectable 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72 y/o 96 horas después de la administración de los liposomas y/o composiciones proporcionados. En algunas realizaciones, la expresión de la proteína codificada por MCNA administrado es detectable 1 semana, dos semanas y/o 1 mes después de la administración.

EJEMPLOS

[0132] Mientras que ciertos compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar los compuestos de la invención y no están destinados a limitar la misma.

Ejemplo 1. Síntesis ejemplar de ácido nucleico multimérico codificador (MCNA)

[0133] Este ejemplo proporciona esquemas ejemplares para sintetizar la MCNA descrita en esta solicitud, para una eficaz administración y expresión de MCNA que codifica proteínas terapéuticas *in vivo*.

[0134] Se intentó la síntesis de MCNA ligando un oligonucleótido sintético que contenía un enlace fosfodiéster 3'-3' a múltiples polinucleótidos usando una férula de ADN complementaria. Se ensayaron varias ligasas de ARN de T4 diferentes para determinar la capacidad de ligar un oligonucleótido sintético que contiene un enlace fosfodiéster 3'-3' a múltiples polinucleótidos utilizando una férula de ADN complementaria. La primera ARN ligasa ("ARN ligasa 1") era una ARN ligasa "monocatenaria" que ligaba cadenas sencillas de ARN, cadenas dobles de ARN y cadenas dobles de ARN diseñadas para implementar una cadena monocatenaria. La segunda ARN ligasa ("ARN ligasa 2") era una ARN ligasa "bicatenaria" que ligaba muescas en ARN unido a un oligonucleótido complementario. Tanto la ARN ligasa 1 como la ARN ligasa 2 requerían extremos 5' fosforilados del puente oligonucleotídico para proceder con la adenilación para la reacción de ligación.

[0135] Como un ejemplo no limitativo, Eritropoyetina (EPO) mARN se ligó a un puente oligo que contiene un enlace 3'-3' fosfodiéster usando un puente de ADN complementario. A continuación se describen ejemplos de un oligonucleótido puente que contiene un enlace fosfodiéster 3'-3' y férulas de ADN. La secuencia ejemplar para EPO usada en los ejemplos en este documento se enumeran a continuación.

ARNm de eritropoyetina (EPO) (incluidas 5' y 3' UTR):

GGACAGAU CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCA UAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC CCG
 5 UGCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 10 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGCUGUCGGAAG
 15 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUC CAGCCUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUU
 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAU GCGGCCUCAGCUG
 20 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGCAAACUCUUC CAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 GGACAGAU GACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGGCCU
 25 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
 AAGCU (SEQ ID NO: 1)

ARNm de eritropoyetina (EPO) (incluidas 5' y 3' UTR con 200 A poli(A) Cola):

GGACAGAU CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCA UAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC CCG
 35 UGCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 40 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGCUGUCGGAAG
 45 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUC CAGCCUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUU
 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAU GCGGCCUCAGCUG
 50 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGCAAACUCUUC CAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 GGACAGAU GACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGGCCU
 55 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
 AAGCUAAA
 AA
 60 AA
 AA (SEQ ID NO: 2)

ARNm de eritropoyetina (EPO) (incluyendo 5' y 3' UTR con región interna 65A poli(A) en 3' UTR):

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 5 UGCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUUGCUGUCGCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 10 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCCUGCUGUCGGAAG
 15 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUCCTAGCCUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUU
 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCUCCAGAUCCGGCCUCAGCUG
 20 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUUCCTAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 GGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCTAGUCCUCUCCUGGCCCU
 25 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAU
 UAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO: 3)

ARNm de eritropoyetina (EPO) (incluidas las UTR 5' y 3' con múltiples regiones poli(A) internas cortas en 3' UTR):

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 35 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 UGCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUUGCUGUCGCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 40 CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
 45 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCCUGCUGUCGGAAG
 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUCCTAGCCUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUU
 50 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCUCCAGAUCCGGCCUCAGCUG
 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUUCCTAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 55 GGACAGAUGACGGGUGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCCUGUGACCCUCCCCAAAA
 AAAAAAAAAAAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAAAAAAAAAAAAAAAAGUUGCCAC
 UCCAGUGCCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGC
 60 AUCAAGCU (SEQ ID NO: 4)

Oligonucleótido puente 1:

5' -CGA CUC UCG G-3'-PO₄-3'-G GCU CUC AGC-5' (SEQ ID NO:5)

las bases incluidos en la SEQ ID NO: 5 son 2'-O-metilo ARN y el puente de 3'-3' comprende PO₄,

Oligonucleótido puente 2: 5' AAAAAAAAAA-3'-PO₄-3' -AAAAAAAAA-5' (SEQ ID NO: 6)

Oligonucleótido puente 3:
5'-AAA-3'-PO₄-3'-AAA-5' (SEQ ID NO: 7)

5 Oligonucleótido puente 4:
5'-A-3'-PO₄-3'-A-5' (SEQ ID NO: 8)

Oligonucleótido de férula 1:
5'-CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (SEQ ID NO: 9)

10 Oligonucleótido de férula 2:
5'-CCG AGA GTG ATG CAA CTT AAT TTT ATT AGG-3' (SEQ ID NO: 10)

Oligonucleótido de férula 3:
15 5'-TTT TTT TTT TAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (SEQ ID NO: 11)

Oligonucleótido de férula 4:
5'-CCG AGA GTC GTT TTT TTT TTT TTT TTT-3' (SEQ ID NO: 12)

20 Oligonucleótido de férula 5:

3'-G GAT TAT TTT AAT TCA ACG TAG TTC GAG CTG AGA GCC-5'-PO₄-5'-CCG AGA
GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (SEQ ID NO: 13)

25 Oligonucleótido de férula 6:

3'-GGA TTA TTT TAA TTC AAC GTA GTG AGA GCC-5'-PO₄-5'-CCG AGA GTG ATG
CAA CTT AAT TTT ATT AGG-3' (SEQ ID NO: 14)

Oligonucleótido de férula 7:
35 3'-G GAT TAT TTT AAT TCA ACG TAG TTC GAT TTT TTT TTT-5'-PO₄-5'-TTT TTT TTT
TAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (SEQ ID NO: 15)

Oligonucleótido de férula 8:
40 3'-TTT TTT TTT TTT TTT TTT TTG CTG AGA GCC-5'-PO₄-5'-CCG AGA GTC GTT TTT
TTT TTT TTT TTT TTT-3' (SEQ ID NO: 16)

45 EPO MCNA nº 1 (sin cola de poli A)

[0136] MCNA 1 (SEQ ID NO: 17) se preparó mediante ligadura en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que codifica la proteína de eritropoyetina humana (hEPO) a los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN protegido en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5' y una UTR 3' que flanqueaba una secuencia de ARN que codificaba hEPO utilizando la ARN polimerasa de T7, se bloqueó enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y se purificó. A continuación, esta transcripción hEPO se ligó en un solo paso a un ARN 2' hidroximetilada (OMeRNA) "puente" oligonucleótido que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace fosfodiéster 3'-3' entre el 10º y 11º nt (puente oligo 1 (SEQ ID NO: 5); 5'-**CGA CUC UCG G-3'-3'-GGCU CUC AGC-5'**, OMeARN de bases en negrita) usando (A) ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K, (B) ARN ligasa 1 de T4 o (C) ARN ligasa 2 de T4 y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y el puente oligo 1 (oligo de férula 1 (SEQ ID NO: 9); 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; todas las bases ADN). Alternativamente, se preparó MCNA usando el oligonucleótido de férula 5 (SEQ ID NO: 13), una secuencia palindrómica que contiene 2 copias del oligo 2 conectado con un enlace fosfodiéster 5'-5'. Para preparar las muestras para la ligación, la reducción de oligo 1 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 µm de puente oligo 1, ATP 1 mM, tampón IX PNK (NEB; 70 mM Tris-HCl, MgCl 10 mM 2,5 mM DTT pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 h. Puente oligo 1 fosforilado a continuación, se desaló usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó a la transcripción y férula en una reacción que contenía 3,2 µm de transcripción hEPO capsulada, 1,5 µm puente oligo 1 y 3 µm de férula oligo 1 (o férula oligo 5 de 1,5 uM) calentando a 75°C durante 5 min seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 min. Posteriormente, se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación

diluida al 50% y (A) Tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), 1 mM ATP y 1 U/μL ligasa 1 de T4 ARN (NEB), (B) Tampón IX ARN ligasa (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, 10% PEG y 1 U/μL ligasa 1 de T4 ARN (NEB) o (C) Tampón IX T4 ARN ligasa 2 (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, ATP 400 μM a pH 7,5 a 25°C) y 1 U/μL T4 ARN ligasa 2 (NEB). Cada uno se hizo reaccionar durante 90 minutos a 37°C. Después, la reacción de ligación completa se purificó usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen). Una porción del producto de MCNA 1 purificado se trató posteriormente con DNasa I para eliminar el oligonucleótido puente residual para evitar la posible escisión por ARNasa H endógena de PCNA 1 en las células.

[0137] Alternativamente, MCNA 1 (**SEQ ID NO: 17**) fue preparado por ligadura de férula del fin de dos copias de un ARN 3' que codifica la proteína de eritropoyetina humana (hEPO) a los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos 5' extremos y un enlace fosfodiéster ligado 3'-3' dentro de la secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN protegido en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5' y una UTR 3' que flanqueaba una secuencia de ARN que codificaba hEPO usando la ARN polimerasa de T7, se bloqueó enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y se purificó. Esta transcripción de hEPO se ligó en un solo paso a un oligonucleótido "puente" de ARN 2'-hidroximetilado (OMeARN) que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace fosfodiéster 3'-3' entre el décimo y el undécimo nt. (oligo 1 puente (**SEQ ID NO:5**); 5'-**CGA CUC UCG G**-3'-3'-**G GCU CUC AGC**-5', bases en negrita OMeARN) usando (A) ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K, (B) ligasa 1 de T4 ARN o (C) ligasa 2 de T4 ARN y un oligonucleótido de ADN complementario "férula" al extremo 3' UTR y la reducción de oligo 1 (férula oligo 1 (**SEQ ID NO: 9**); 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; todas las bases de ADN). Alternativamente, se preparó MCNA usando el oligonucleótido de férula 6 (**SEQ ID NO: 14**) y una secuencia palindrómica que contiene 2 copias de oligo 2 conectadas con un enlace fosfodiéster 5'-5'. Para preparar las muestras para la ligación, la reducción de oligo 1 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 μM de puente oligo 1, ATP 1 mM, tampón IX PNK (NEB; 70 mM de TrisHCl, 10 mM de MgCl₂, 5 mM de DTT pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/μL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. Puente oligo 1 fosforilado a continuación, se desaló usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó a la transcripción y férula en una reacción que contenía 3,2 μM de hEPO de transcripción capsulado, 1,5 μM de puente oligo 1 y 3 μM férula oligo 1 (o férula oligo 6 de 1,5 uM) calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y (A) Tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), 1 mM ATP y 1 U/μL ligasa 1 de T4 ARN (NEB), (B) Tampón IX ARN ligasa (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, 10% PEG y 1 U/μL ligasa 1 de T4 ARN (NEB) o (C) tampón IX T4 ARN Ligasa 2 (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, ATP 400 μM pH 7,5 a 25°C) y 1 U/μL ligasa 2 de T4 ARN (NEB). Cada uno se hizo reaccionar durante 90 minutos a 37°C. Después, la reacción de ligación completa se purificó usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen). Una porción del producto de MCNA 1 purificado se trató posteriormente con DNasa I para eliminar el oligonucleótido puente residual para evitar la posible escisión por ARNasa H endógena de PCNA 1 en las células.

MCNA 1 (Sin secuencia de cola de poli(A)):

[0138]

5'-

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 5 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 UGCAAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGCUCCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 10 CGCCCCACCAACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUAAUUAUUGCCUGGAAGAGGAUG
 15 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGCUGUCGGAAG
 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCCAGCCGUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUU
 20 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUG
 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGCAAACUCUCCGAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 25 GGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCCAGUGCCUCUCCUGGGCCU
 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
 AAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'
 30 GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUAAUCCUGUCCGACCACCCGUGA
 CCUCACCGUUGAAGGUCCCCGUCCUCUCCGUGACCCCUCCCAGUGUCCCUACGG
 UGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAAA
 35 GGGGCCUCCUUUAACCUCAUCUGAGCCUUCUCAAAACGCCUUUCACAGUCGUCACU
 AACAAGCCUCACCUCGUCGACUCCGGCGUAGACCUCUCCUACCGAAGGAAGAC
 CCGAGGGGUCUCGGGCUUCGUCUACACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAAAU
 40 AGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAAACUGGUUGUCCCGGA
 CCGGGGCGUCCUGUCGAAGGCUGUCGUCCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGCCG
 GACGACGGGCUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUAAUUAUUGAAACACAGACC
 45 CUGUCACUAUAAGAGUAAGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGCAGCACUAUAA
 GAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAUGGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUAC
 UCCGCACCACCCCGCGGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUUCGCUGUCGUCCUGUC
 50 CUCUUCGGUGUCGGUCCGUCCUGUAAGCACGUGGGGGUAGCACAGUUCUGCCAC
 UCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUC
 CGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAG
 55 GUCCGCUAGACAGG-5' (SEQ ID NO: 17)

EPO MCNA n° 2

60 **[0139]** Se preparó MCNA 2 (SEQ ID NO: 18) mediante ligación en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que
 codifica la proteína eritropoyetina humana (hEPO) en los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos
 extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN
 protegido en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5' y una UTR 3' que flanqueaba una secuencia de ARN
 65 que codificaba hEPO usando la ARN polimerasa de T7, se bloqueó enzimáticamente para contener una estructura 5'-
 Tapa 1 y se purificó. A continuación, esta transcripción hEPO se ligó en un solo paso a un ARN "puente" oligonucleótido
 que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace 3'-3' fosfodiéster entre el 10º y 11º nt

(puente oligo 2 (**SEQ NO ID: 6**); 5'-AAA AAA AAA A-3'-3'-A AAA AAA AAA-5', ARN de bases subrayadas) usando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y oligo 2 puente (oligo 3 de férula (**SEQ ID NO: 11**); 5' TTT TTT TTT TAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; ADN de todas las bases). Alternativamente, se preparó MCNA usando férula oligo 7 (**SEQ ID NO: 15**), una secuencia palindrómica que contiene 2 copias de férula oligo 7 conectadas con un enlace fosfodiéster 5'-5'. Para preparar las muestras para la ligación, la reducción de oligo 2 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 µM oligo 3, ATP 1 mM, tampón IX PNK (NEB; 70 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂ mM, DTT 5, pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. A continuación, se desaló el oligo 2 puente fosforilado usando una columna de desalinización Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó con el transcrito y la férula en una reacción que contenía un transcrito de hEPO tapado 3,2 µM, oligo 2 puente 1,5 µM y oligo férula 3 µM (o férula oligo 7 de 1,5 µM) calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y 1 tampón de ligasa de ARN (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 1 U/m de L ligasa 1 de T4 ARN (NEB), y se hizo reaccionar durante 90 min a 37°C. Después, la reacción de ligación completa se purificó usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen).

EPO PCNA nº 2 (puente 10A - 10A):

[0140]

5'-

```

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGCUCCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGG
CGCCCCACACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
GAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCCUGCUGUCGGAAG
CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCCAGCCGUGGGAGCCCCU
GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUU

```

CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUG
 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUCCGAGUCUACUC
 5 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 GGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCCU
 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
 10 AAGCUAAAAAAAAA-3'-PO₄-3'
AAAAAAAAAUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUAAUCCUGUCCGACCACCCGUGAC
 CUCACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUCUCCGUGACCCUCCCCAGUGUCCCUACGGU
 15 GGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAAAG
 GGGCCUCCUUUAACCUCUUGAGCCUUCUCAAACGCCUUUCACAGUCGUCACUA
 ACAAGCCUCACCUCGUCGACUCCGGCGUAGACCUCUCCUACCGAAGGAAGACC
 20 CGAGGGUCUCGGGCUUCGUCUACACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAAUA
 GGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAAACUGGUUGUCCCGGAC
 CGGGGCGUCCUGUCGAAGGCUGUCGUCCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGCCGG
 25 ACGACGGGCGUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUAUCUUUAAUUGAAACCACAGACCC
 UGUCACUAUAAAGAGUAAGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGACGACUAUAAAG
 AGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAUGGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACU
 30 CCGCACCAACCCCGCGGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUUCGUCGUGUCCUGUCC
 UCUUCGGUGUCGGUCCGUCUGUAAGCAGUGGGGGUAGCACAGUUCUGCCACU
 CAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUCC
 35 GACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAGG
 UCCGCUAGACAGG-5' (SEQ ID NO: 18)

EPO MCNA n° 3

40 **[0141]** MCNA 3 (SEQ ID NO: 19) fue preparado por ligadura en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que
 codifica la proteína eritropoyetina humana (hEPO) a los extremos 5' de un oligonucleótido único que contiene dos
 extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN
 protegido en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5', una UTR 3' con ambas UTR flanqueando una
 45 secuencia de ARN que codificaba hEPO utilizando la polimerasa de T7 ARN, bloqueada enzimáticamente para
 contener una estructura 5'-Tapa 1 y purificada. La construcción se trató adicionalmente para incorporar una longitud
 de cola de poli(A) de ~ 200 As usando poli(A)polimerasa. A continuación, esta transcripción hEPO se ligó en un solo
 paso a "puente" OMeARN oligonucleótido que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un
 enlace 3'-3' fosfodiéster entre el 10° y 11° nt (puente oligo 1 (SEQ ID NO:5); 5'-**CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC**
 50 **AGC-5'**, bases en negrita OMeARN) usando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K y una "férula" de oligonucleótidos de ADN
 complementaria a la 3'-UTR y puente oligo 1 (oligonucleótido 4 (SEQ ID NO: 12); 5' CCG AGA GTC GTT TTT TTT
 TTT TTT TTT TTT 3'; ADN de todas las bases). Alternativamente, la MCNA podría prepararse usando el oligo 8 en
 férula (SEQ ID NO: 16), una secuencia palindrómica que contiene 2 copias del oligo 4 en férula conectadas con un
 enlace fosfodiéster 5'-5'. Para preparar las muestras para la ligación, la reducción de oligo 1 era extremo 5' fosforilado
 55 en una reacción que contenía 50 µM oligo 1, ATP 1 mM, 1x tampón PNK (NEB; 70 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM
 de DTT, pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. El oligo puente
 fosforilado 1 se desaló luego usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó
 con el transcrito y la férula en una reacción que contenía un transcrito de hEPO tapado 3,2 µm, oligo puente 1 1,5 µm
 y oligo férula 4 µm calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente
 60 durante 5 minutos. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de
 hibridación diluida al 50% y un tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, pH 7,5
 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 1 U/µL de ligasa 1 de T4 ARN (NEB), y se hizo reaccionar durante 90 minutos a
 37°C. Después, la reacción de ligación completa se purificó usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen).

EPO PCNA n° 3 (incluye cola de poli(A) 200A):

65 **[0142]**

5'-

5 GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 10 CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG

15

GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCCUGCUGUCGGAAG
 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGCCCCU
 5 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUU
 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGGCCUCAGCUG
 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUUCCGAGUCUACUC
 10 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 GGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCC
 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
 15 AAGCUAA
 AA
 AA
 20 AA-CGACUCUCGG-
3'-PO₄-3'-GGCUCUCAGC-
 AA
 25 AA
 AA
 AAAUUGAACUACGUUGAAU
 30 UAAAAUAAUCCUGUUCGACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUC
 UCCGUGACCCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGU
 CCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAAAGGGGCCUCCUUUAACCUCAUCUGAGCC
 35 UUCUCAAAACGCCUUUCACAGUCGUCACUAAACAGCCUACCUCCGUCGACUCCGGC
 GUAGACCUCUCCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUCGGGCUUCGUCUCACCA
 CUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAAUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUG
 40 CCGACCCUUCUCAACUGGUUGUCCCGGACCGGGGCGUCCUGUCGAAGGCUGUCGU
 CCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGCUUGAGGUAGGAGAAGG
 UCCGUAUCUUUAAUUGAAACACAGACCCUGUCACUAAAGAGUAAAGUUCGACG
 45 UCACAAGUCGUGUCGGGCAGCACUAUAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAU
 GGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACUCCGCACCACCCCGCGGGUCCUGACCC
 UCCGGGUCUCCUUCGUGUCGUCCUGUCCUUCUCCGGUGUCGGUCCGUCCUGUAA
 50 GCACGUGGGGUAGCACAGUUCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCG
 CAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGUA

CCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (SEQ ID NO:
 19)

EPO MCNA n° 4

[0143] MCNA 4 (SEQ ID NO: 20) se preparó mediante ligadura independiente de la férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que codifica la proteína eritropoyetina humana (hEPO) a los extremos 5' de un solo dinucleótido que contiene dos A unidas por un enlace fosfodiéster 3'-3'. Brevemente, se transcribió un ARN con tapa en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5', una UTR en 3' con ambas UTR flanqueando una secuencia de ARN que codifica hEPO usando la polimerasa de ARN de T7, tapada enzimáticamente para contener una estructura de 5'-Tapa 1 y purificada. La construcción se trató adicionalmente para incorporar una longitud de cola de poli(A) de ~ 200 As usando poli(A)polimerasa. Este transcrito de hEPO se ligó luego mediante dos pasos a un oligonucleótido puente de ARN que

5 contenía una repetición trimérica de As con un enlace fosfodiéster 3'-3' a otra repetición trimérica de As (oligo puente 3 (SEQ ID NO: 7); 5'-AAA-3'-3'-AAA-5', bases de ARN subrayadas) usando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K. Para preparar las muestras para la ligación, la reducción de oligo 3 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 µm oligo 7, ATP 1 mM, 1x PNK Buffer (NEB; 70 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂ mM, DTT 5, pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. A continuación, se desaló el oligo 3 puente fosforilado usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Separaciones de Princeton) y se desnaturalizó en una reacción que contenía un transcrito de hEPO rematado y con cola de 2,4 µm y oligo 3 puente 50 µm calentando a 75°C durante 5 minutos seguido por enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 min. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y el tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, 10% de PEG y 1 U/µL de ligasa 1 de T4 ARN (NEB), y se hizo reaccionar durante 90 minutos a 37°C. Después, la reacción de ligación parcial se purificó usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen). La reacción de ligación se repitió usando una relación molar 1:1 del producto de ligación parcial y el transcrito adicional de hEPO rematado y con cola, y se purificó como anteriormente.

15 *EPO PCNA n° 4 (incluye cola de poli(A) 200A con puente 3A-3A):*

[0144]

20

5'-

5
GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGCUCCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
10
CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
15
GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUGUCGGAAG
CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCCAGCCGUGGGAGCCCCU
GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACCCACUCUGCUU
20
CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUG
CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUCCGAGUCUACUC
CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
25
GGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCCU
GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
AAGCUAAA
30
AA
AA
AA-AAA-3'-PO₄-3'
35
AAA-
AA
AA
40
AA
AAUCGAACUACGUUGAAU
UAAAAUAAUCCUGUCCGACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUC
45
UCCGUGACCCUCCCCAGUGUCCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGU
CCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAAAGGGGCCUCCUUUAACCUCAUCUGAGCC
UUCUCAAAACGCCUUUCACAGUCGUCACUAACAAGCCUACCCUCGUCGACUCCGGC
50
GUAGACCUCCCCUCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUCGGGCUUCGUCUCACCA
CUCCGACGCUCCGGUGACUGCCGAAUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUG

CCGACCCUUCUCAACUGGUUGUCCCGGACCGGGCGUCCUGUCGAAGGCUGUCGU
 CCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGCUGGAGGUAGGAGAAGG
 5 UCCGUAUCUUUAAUUGAAACACAGACCCUGUCACUAUAAGAGUAAGUUCGACG
 UCACAAGUCGUGUCGGGCAGCACUAUAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAU
 GGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACUCCGCACCACCCCGCGGGUCCUGACCC
 10 UCCGGGUCUCCUCGCUGUCGUCCUGUCCUCUUCGGUGUCGGUCCGUCCUGUAA
 GCACGUGGGGGUAGCACAGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCG
 CAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAU
 15 CCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (SEQ ID NO:
 20)

EPO MCNA n° 5

20 [0145] MCNA 5 (SEQ ID NO: 21) se preparó por ligación independiente de férula del extremo 3' de dos copias de un
 ARN que codifica la proteína de eritropoyetina humana (hEPO) a los extremos 5' de un solo dinucleótido que contiene
 dos A unidas por un enlace fosfodiéster 3'-3'. Brevemente, se transcribió un ARN con tapa en 5' que contenía una
 25 región no traducida (UTR) en 5', una UTR en 3' con ambas UTR flanqueando una secuencia de ARN que codifica
 hEPO usando la polimerasa de ARN de T7, tapada enzimáticamente para contener una estructura de 5'-Tapa 1 y
 purificada. La construcción se trató adicionalmente para incorporar una longitud de cola de poli(A) de ~ 200 As usando
 poli(A)polimerasa. Este transcrito de hEPO se ligó luego a través de dos pasos a un dinucleótido "puente" de ARN que
 contiene un A con un enlace fosfodiéster 3'-3' a otro A (oligo puente 4 (SEQ ID NO: 8); 5'-A-3' -3'-A-5', bases de ARN
 30 subrayadas) usando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K. Para preparar las muestras para la ligación, el puente oligo 4 se
 fosforiló en el extremo 5' en una reacción que contenía puente oligo 4 50 µm, ATP 1 mM, tampón PNK 1x (NEB; Tris-
 HCl 70 mM, MgCl₂ 10 mM, 5 mM DTT, pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C
 durante 1 hora. El puente oligo 4 fosforilado se desaló luego usando una columna de desalinización Sephadex G-25
 (Princeton Separations) y se desnaturizó en una reacción que contenía un transcrito de hEPO con cola y rematado
 35 2,4 µm y puente oligo 4 50 µm calentando a 75°C durante 5 minutos seguido por enfriamiento gradual a temperatura
 ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción
 de hibridación diluida al 50% y un tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, pH
 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 1 U/µL de ligasa 1 de T4 ARN (NEB), y se hizo reaccionar durante 90 minutos
 a 37°C. Después, la reacción de ligación parcial se purificó usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen). La reacción de
 40 ligación se repitió usando una relación molar 1:1 del producto de ligación parcial y el transcrito adicional de hEPO
 rematado y con cola, y se purificó como anteriormente.

EPO PCNA n° 5 (incluye cola de poli(A) 200A con puente 1A-1A):

[0146]

5'-

5 GGACAGAU CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCCG
 UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 10 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 CGCCCCACCA CGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
 15 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUGUCGGAAG
 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCCAGCCGUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACCACUCUGCUU
 20 CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUG
 CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGCAAACUCUCCGAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 25 GGACAGAU GACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCCU
 GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC
 AAGCUAAA
 30 AAA
 AAA
 AAA
 AAA-A-3'-PO₄-3'-A-
 35 AAA
 AAA
 AAA

40

[illegible]

EPO PCNA n° 6

[0147] PCNA 6 (**SEQ ID NO: 22**) se prepara por ligadura en fécula del extremo 3' de dos copias de un ARN que codifica la proteína de eritropoyetina humana (hEPO) a los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, un ARN protegido en 5' que contiene una región no traducida (UTR) en 5', una UTR en 3' que contiene una sección interna de 65 As consecutivos con ambas UTR flanqueando una secuencia de ARN que codifica hEPO se transcribe usando la ARN polimerasa de T7, bloqueada enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y están purificados. Esta transcripción de hEPO se liga después en un solo paso a un oligonucleótido OMeARN "puente" que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace 3'-3' fosfodiéster entre el 10º y 11º nt (puente oligo 1 (**SEQ NO ID:5**); 5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5', bases subrayadas OMeARN) utilizando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K y una "fécula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3' UTR y puente oligo 1 (oligo 1 de fécula (**SEQ ID NO: 9**); 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; ADN de todas las bases). Para preparar las muestras para la ligación, el puente oligo 1 se fosforila en el extremo 5' en una reacción que contiene puente oligo 1 50 µM, ATP 1 mM, tampón PNK 1x (NEB); Tris-HCl 70 mM, MgCl₂ 10 mM, 5 mM DTT pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. El oligo puente fosforilado 1 se desala luego usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibrida con el transcrito y la fécula en una reacción que contiene 3,2 µM de transcrito de hEPO tapado, 1,5 µM puente oligo 1 y 3 µM fécula oligo 1 calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se prepara una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y un tampón de ligasa de ARN IX (NEB); Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 1 U/µL ligasa 1 de T4 ARN (NEB), y se hace reaccionar durante 90 minutos a 37°C. La reacción de ligación completa se purifica luego usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen).

EPO PCNA n° 6 (incluye región poli(A) interna 65A):

[0148]

5'-

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 5 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 UGCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
 GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGG
 10 CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
 GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
 GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUAAUUAUUGCCUGGAAGAGGAUG
 15 GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAG
 CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCAGCCUGGGAGCCCCU
 GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUU
 20 CGGGCUCUGGGAGCCAGAAGGAAGCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUG
 CUCCACUCCGAACAACACUGCUGACACUUCCGCAAACUCUCCGAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 25 GGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGGCCU

GGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 30 AAGCCUUGUCCUAAUAAAAU
 UAAGUUGCAUCAAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'

GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUUAUCCUGUCCGAAAAAAAAAA
 35 AA
 ACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUCUCCGUGACCCUCCCCAG
 UGUCCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGGACACAUGU
 40 CGAAGUCGAAAGGGGCCUCCUUUAACCUCAUCUGAGCCUUCUCAACGCCUUUCA
 CAGUCGUCACUAACAAGCCUACCCUCGUCGACUCCGGCGUAGACCUCUCCUAC
 CGAAGGAAGACCCGAGGGUCUCGGGCUUCGUCUACACUCCGACGCUUCCGGUG
 45 ACUGCCGAAAUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAACUG
 GUUGUCCCGGACCGGGGCGUCCUGUCGAAGGCUGUCGUCCCGGUCCGGGACGGUC
 UGAAGAUGCCGACGACGGGCUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUUUCUUAAUUGA
 50 AACCACAGACCCUGUCACUAUAAGAGUAAGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGC
 AGCACUAUAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAUGGAGAGGUCCUGAGCCG
 ACAGUGUCUACUCCGCACCAACCCGCGGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUUCGCU
 55 GUCGUCCUGUCCUUCUGGUGUCGGUCCGUCUGUAAGCACGUGGGGGUAGCAC
 AGUUCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAG
 GGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCA
 60 CCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (SEQ ID NO: 22)

EPO PCNA n° 7

[0149] PCNA7 (SEQ ID NO: 23) se prepara mediante ligación en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que
 65 codifica la proteína eritropoyetina humana (hEPO) en los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos
 extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, un ARN protegido en 5' que

contiene una región no traducida (UTR) 5', una UTR 3' que contiene 3 tramos de 15 As y 1 tramo de 16 As con ambas UTR flanqueando una secuencia de ARN que codifica hEPO se transcribe utilizando la ARN polimerasa de T7, tapado enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y es purificado. Esta transcripción hEPO se liga luego en un solo paso a un oligonucleótido OMeARN "puente" que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace 3'-3' fosfodiéster entre el 10° y 11° nt (puente oligo 1 (**SEQ NO ID:5**); 5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5', bases subrayadas OMeARN) utilizando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y puente oligo 1 (oligo 1 de férula (**SEQ ID NO: 9**); 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; ADN de todas las bases). Para preparar las muestras para la ligación, el oligo 1 se fosforila en el extremo 5' en una reacción que contiene oligo 1 de puente 50 µM, ATP 1 mM, tampón PNK 1x (NEB; TrisHCl 70 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM, pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. El oligo puente fosforilado 1 se desala luego usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibrida con el transcrito y la férula en una reacción que contiene 3,2 µM de transcrito de hEPO tapado, 1,5 µM puente oligo 1 y 3 µM férula oligo 1 calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se prepara una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y un tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 1 U/µL ligasa 1 de T4 ARN (NEB), y se hace reaccionar durante 90 min a 37°C. La reacción de ligación completa se purifica luego usando un RNeasy Mini Kit (Qiagen).

EPO PCNA n° 7 (incluye múltiples regiones internas cortas de poli(A)):

[0150]

5'-

```

GGACAGAUCCGUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACACC
GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCU
GGCUGUGGGCUUCUCCUGUCCUUGCUGUCGCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGG
CGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAG
GCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAU
GAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUG
GAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUGUCGGAAG
CUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCAGCCUGGGAGCCCCU
GCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUU
CGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCUCCAGAUCCGGCCUCAGCUG

```

CUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUCCGAGUCUACUC
 CAAUUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGG
 5 GGACAGAUGACGGGUGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCCUGUGACCCCUCCCCAAAA
 AAAAAAAAAAAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAAAAAAAAAAAAAAAAGUUGCCAC
 UCCAGUGCCCAACAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGC
 10 AUCAAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'-
GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUCCUGUCCGAAAAAAAAAAAA
 AAAAACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAAAAAAAAAAAAAAAAGGUCCCGGUCCUCU
 15 CCGUGAAAAAAAAAAAAAAAAACCCUCCCCAGUGUCCCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAC
 GGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGA
 AAGGGGCCUCCUUUAACCUCAUCUGAGCCUUCUCAACGCCUUUCACAGUCGUCA
 20 CUAACAAGCCUCACCUCGUCGACUCCGGCGUAGACCUCUCCUACCGAAGGAAG
 ACCCGAGGGUCUCGGGCUUCGUCUACACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAA
 AUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAACUGGUUGUCCCG
 25 GACCGGGGCGUCCUGUCGAAGGCUGUCGUCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGC
 CGGACGACGGGCUAGGAGUAGGAGAAGGUCCGUUUAUUAUUGAAACCACAGA
 CCCUGUCACUAUAAGAGUAAGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGCAGCACUAUA
 30 AGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAUGGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCU
 ACUCCGCACCACCCCGCGGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUUCGUCGUCCUG
 UCCUCUUCGGUGUCGGUCCGUCCUGUAAGCACGUGGGGGUAGCACAGUUCUGCC
 35 ACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCC
 UCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAG
 AGGUCCGCUAGACAGG-5' (SEQ ID NO: 23)

[0151] La Figura 5 muestra los resultados de MCNA detectados mediante electroforesis en gel. Los MCNA ejecutados en los carriles 1-15 fueron el resultado de una reacción de ligación que comprendía un ARNm de EPO a un oligonucleótido puente a una férula de ADN (SEQ ID NO: 9) en relación molar de 2:1:2. Las cantidades molares de ARNm de EPO y ARN ligasa se incluyen en la siguiente tabla:

Carril	EPO (μM)	Ligasa (μM)
1	1,7	2,25 ARN ligasa 1
2	1,7	0,6 ARN ligasa 1
3	0,85	0,6 ARN ligasa 1
4	0,425	0,6 ARN ligasa 1
5	0,2125	0,6 ARN ligasa 1
6	1,7	2,25 ARN ligasa 1 + 10% PEG
7	1,7	0,6 ARN ligasa 1 + 10% PEG
8	0,85	0,6 ARN ligasa 1 + 10% PEG
9	0,425	0,6 ARN ligasa 1 + 10% PEG
10	0,2125	0,6 ARN ligasa 1 + 10% PEG
11	1,7	0,3 ARN ligasa 2
12	1,7	0,6 ARN ligasa 2
13	0,85	0,6 ARN ligasa 2
14	0,425	0,6 ARN ligasa 2
15	0,2125	0,6 ARN ligasa 2

La Figura 5 demuestra que la ARN ligasa 1 fue superior a la ARN ligasa 2 en la producción de MCNA que comprende EPO ARN en las condiciones probadas. Además, la adición de PEG al 10% a las condiciones de reacción mejoró la

ligadura.

[0152] La Figura 6 muestra MCNA detectado mediante electroforesis en gel. El carril 1 muestra ARNm de EPO protegido (sin cola de poli(A)). El carril 2 muestra una mezcla de MCNA de producto de ligación de MCNA de longitud completa mezclado con producto de ARN de EPO sin reaccionar/reaccionado parcialmente (sin tratamiento con ADNsa). El carril 3 muestra una mezcla de MCNA de producto de ligación de MCNA de longitud completa mezclado con producto de ARN de EPO sin reaccionar/reaccionado parcialmente (con tratamiento con ADNsa).

[0153] La Figura 8 muestra MCNA detectado mediante electroforesis en gel. El carril 1 muestra una escala de clasificación de ARN. El carril 2 muestra una mezcla de MCNA de producto de ligación de MCNA de longitud completa mezclado con producto de ARN de EPO sin reaccionar/reaccionado parcialmente. El carril 3 muestra el producto de ARN de EPO sin reaccionar/parcialmente reaccionado purificado. El carril 4 muestra el producto de ligación de EPO MCNA purificado.

Preparación de MCNA-OTC

[0154] Se preparó MCNA-OTC que comprende ARN de ornitina transcarbamilasa (hOTC) humana (**SEQ ID NO: 24**) mediante ligación en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que codifica la proteína hOTC a lo extremos 5' de un oligonucleótido único que contiene dos extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN rematado en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5' y una UTR 3' que flanqueaba una secuencia de ARN que codificaba hOTC usando ARN polimerasa, se remató enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y se purificó. Esta transcripción de hOTC se ligó en un solo paso a un oligonucleótido "puente" de ARN 2'-hidroximetilado (OMeARN) que contiene una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace fosfodiéster 3'-3' entre el décimo y el undécimo nt (oligo 1 (puente) (**SEQ ID NO:5**); 5'-**CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'**, bases en negrita OMeARN) usando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y el oligo 1 (oligo 2 (férula) (**SEQ ID NO: 9**); 5'-CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; todas las bases ADN). Para preparar las muestras para la ligación, oligo 1 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 µM oligo 1, ATP 1 mM, tampón IX PNK (NEB; 70 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM de DTT pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. El oligo 1 fosforilado (puente) se desaló luego usando una columna de desalinización Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó con el transcrito y la férula en una reacción que contenía un transcrito de hOTC tapado 3,3 µM, oligo 1 1,5 µM y oligo 2 3,3 µM por calentamiento a 75°C durante 5 minutos, seguido por enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y el tampón de ligasa de ARN IX (NEB; TrisHCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 0,33 U/µL ligasa 1 de T4 ARN. Cada una se hizo reaccionar durante 60 minutos a 37°C. Después, la reacción de ligación completa se hizo reaccionar con DNasa I y posteriormente se purificó usando un kit RNeasy Maxi (Qiagen). Se evaluó la eficacia de la ligadura de los productos de reacción utilizando electroforesis en gel de agarosa/TBE. El producto de MCNA-OTC aislado se equilibró con lipofectamina y se transfectó en células HEK293 adherentes. A continuación, se analizó el lisado de células no fraccionadas para determinar la producción de citrulina a partir de ornitina y carbamoil fosfato (**Figura 10**).

MCNA-OTC

[0155]

5'-

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCCG
UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCUGUUAACCUUCGGAUCUUGC
UGAACAACGCUGCGUUCGGAUUGGUCACAACUUAUGGUCCGGAACUUCAGAUG

CGGCCAGCCGCUCCAGAACAAGGUGCAGCUCAAGGGGAGGGACCUCUCACCCUG
 AAAAACUUCACCGGAGAAGAGAUCAAGUACAUGCUGUGGCUGUCAGCCGACCUCA
 5 AAUUCCGGAUCAAGCAGAAGGGCGAAUACCUUCCUUUGCUGCAGGGAAAGUCCCU
 GGGGAUGAUCUUCGAGAAGCGCAGCACUCGCACUAGACUGUCAACUGAAACCGGC
 UUCGCGCUGCUGGGAGGACACCCCUGCUUCCUGACCACCCAAGAUAUCCAUCUGG
 10 GUGUGAACGAAUCCUCACCGACACAGCGCGGGUGCUGUCGUCCAUGGCAGACGC
 GGUCCUCGCCC GCGUGUACAAGCAGUCUGAUCUGGACACUCUGGCCAAGGAAGCC
 UCCAUUCUAUCAUUAUGGAUUGUCCGACCUCUACCAUCCCAUCCAGAUUCUGG
 15 CCGAUUAUCUGACUCUGCAAGAACAUAACAGCUCCCUGAAGGGGCUUACCCUUC
 GUGGAUCGGCGACGGCAACAACAUAUCGCACAGCAUUAUGAUGAGCGCUGCCAAG
 UUUGGAUUGCACCUCCAAGCAGCGACCCCGAAGGGAUACGAGCCAGACGCCUCCG
 20 UGACGAAGCUGGCUGAGCAGUACGCCAAGGAGAACGGCACUAAGCUGCUGCUCAC
 CAACGACCCUCUCGAAGCCGCCACGGUGGCAACGUGCUGAUCACCGAUACCUGG
 AUCUCCAUGGGACAGGAGGAGGAAAAGAAGAAGCGCCUGCAAGCAUUCAGGGG
 25 UACCAGGUGACUAUGAAAACCGCCAAGGUCGCCGCCUCGGACUGGACCUUCUUGC
 ACUGUCUGCCCAGAAAGCCCGAAGAGGUGGACGACGAGGUGUUCUACAGCCCGCG
 GUCGCUGGUCUUUCCGGAGGCCGAAAACAGGAAGUGGACUAUCAUGGCCGUGAU
 30 GGUGUCCUGCUGACCGAUUACUCCCCGCAGCUGCAGAAACCAAAGUUCUGACGG
 GUGGCAUCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACU
 CCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAUAAGUUGCAUCAAGCUCGACUCUC
 35 GG-3'-PO₄-3'
GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUAAUCCUGUUCCGACCACCCGUGA
 CCUACCCGUUGAAGGUCCCGGUCCUCUCCGUGACCCCUCCCCAGUGUCCCUACGG
 40 UGGGCAGUCUUGAAACCAAAGACGUCGACGCCCCUCAUUAAGCCAGUCGUCCUGU
 GGUAGUGCCGGUACUAUCAGGUGAAGGACAAAAGCCGGAGGCCUUUCUGGUCGC
 UGGCGCCCGACAUCUUGUGGAGCAGCAGGUGGAGAAGCCCGAAAGACCCGUCUGU
 45 CACGUUCUUCAGGUCAGGCUCCGCCGUGGAACCGCCAAAAGUAUCAGUGGACC
 AUGGGGACUUUACGAACGUCCGCGAAGAAGAAAAGGAGGAGGACAGGGUACCUC
 UAGGUCCAUAGCCACUAGUCGUGCAACGGUGGCACCCGCCGAAGCUCUCCAGCA
 50 ACCACUCGUCGUCGAAUCACGGCAAGAGGAACCGCAUGACGAGUCGGUCGAAGCA
 GUGCCUCCGCAGACCGAGCAUAGGGAAGCCCCAGCGACGAACCUCACGUAAGGU

55

UUGAACCGUCGCGAGUAGUAAUACGACACGUCUACAACAACGGCAGCGGCUAGG
 UGCUUUCUCCAUUCGGGGAAGUCCCUCGACAUUACAAGAACGUCUCAGUCUAAUAG
 5 CCGGUCUUAGACCUACCCUACCAUCUCCAGCCUGUUAGGUAUUACUAUCCUUAC
 CUCCGAAGGAACCGGUCUCACAGGUCUAGUCUGACGAACAUGUGCGCCCCGCUCCU
 GGCGCAGACGGUACCUGCUGUCGUGGGGCGCGACACAGCCACUCCCUAAGCAAGUG
 10 UGGGUCUACCUAUAAGAACCCACCAGUCCUUCGUCCCCACAGGAGGGUCGUCGCGC
 UUCGGCCAAAGUCAACUGUCAGAUACGUCACGACGCGAAGAGCUUCUAGUAGG
 GGUCCUGAAAGGGACGUCGUUCCUCCAUAAGCGGGAAGACGAACUAGGCCUU
 AAACUCCAGCCGACUGUCGGUGUCGUACAUGAACUAGAGAAGAGGCCACUUCAAA
 15 AAGUCCACUCCUCCAGGGAGGGGAACUCGACGUGGAACAAGACCUCGCCGACCG
 GCGUAGACUUAAGGCCUGGUACUUAACACUGGUAAGGCCUUGCGUCGCAACAA
 GUCGUUCUAGGCUUCCAACUUGUCGUAGCACAGUUCUGCCACUCAGUGAGAACC
 20 GUGCCCCUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAG
 GGCCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUCGACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACA
 GG-5' (Base en negrita son OMeARN) (SEQ ID NO: 24)

Preparación de MCNA-PAH

25 **[0156]** Se preparó MCNA-PAH que comprende ARN de fenilalanina hidroxilasa (hPAH) humana (SEQ ID NO: 25) mediante ligación en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que codifica la proteína hPAH a los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la
 30 secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN rematado en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5' y una UTR 3' que flanqueaba una secuencia de ARN que codificaba hPAH utilizando ARN polimerasa, se remató enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y se purificó. Esta transcripción de hPAH se ligó en un solo paso a un oligonucleótido "puente" de ARN 2'-hidroximetilado (OMeARN) que contenía una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace fosfodiéster 3'-3' entre el décimo y el undécimo nt (oligo 1 (puente) **(SEQ ID NO:5); 5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'**, bases en negrita OMeARN) usando ligasa 1 de T4 ARN +
 35 PEG 8K y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y el oligo 1 (oligo 2 (férula) **(SEQ ID NO: 9); 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'**; todas las bases ADN). Para preparar las muestras para la ligación, oligo 1 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 µM oligo 1, ATP 1 mM, tampón IX PNK (NEB; 70 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM de DTT pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido
 40 quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. El oligo 1 fosforilado (puente) se desaló luego usando una columna de desalinización Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó con el transcrito y la férula en una reacción que contenía un transcrito de hPAH tapado 2,7 µm, oligo 1 1,2 µm y oligo 2 2,7 µm por calentamiento a 75°C durante 5 minutos, seguido por enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y el tampón de ligasa de
 45 ARN IX (NEB; TrisHCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, PEG al 10% y 0,33 U/µL ligasa 1 de T4 ARN. Cada uno se hizo reaccionar durante 60 minutos a 37°C. Después, la reacción de ligación completa se hizo reaccionar con DNasa I y posteriormente se purificó usando un kit RNeasy Maxi (Qiagen). Se evaluó la eficacia de la ligadura de los productos de reacción utilizando electroforesis en gel de agarosa/TBE. El producto de reacción de MCNA-PAH aislado se equilibró con lipofectamina y se transfectó en células HEK293 adherentes. A continuación, se analizó el lisado de células no fraccionadas para determinar la expresión de la proteína PAH usando un ELISA
 50 específico de PAH (**Figura 11**).

MCNA-PAH

[0157]

5'-

5 GGACAGAU CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGAGCACCGCCGUGCUGGAGAACC
 CCGGCCUGGGCCGCAAGCUGAGCGACUUCGGCCAGGAGACCAGCUACAUCGAGGA
 10 CAACUGCAACCAGAACGGCGCCAUCAGCCUGAUCUUCAGCCUGAAGGAGGAGGUG
 GGCGCCUUGGCCAAGGUGCUGCGCCUGUUCGAGGAGAACGACGUGAACCUGACCC
 ACAUCGAGAGCCGCCCCAGCCGCCUGAAGAAGGACGAGUACGAGUUCUUCACCCA
 15 CCUGGACAAGCGCAGCCUGCCCGCCUGACCAACAUCAUCAAGAUCUGCGCCAC
 GACAUCGGCGCCACCGUGCACGAGCUGAGCCGCGACAAGAAGAAGGACACCGUGC
 CCUGGUUCCCCCGCACCAUCCAGGAGCUGGACCGCUUCGCCAACCAAGAUCCUGAG
 20 CUACGGCGCCGAGCUGGACGCCGACCACCCCGGCUUCAAGGACCCCGUGUACCGC
 GCCCGCCGCAAGCAGUUCGCCGACAUCGCCUACAACUACCGCCACGGCCAGCCCA
 UCCCCCGCUGGAGUACAUGGAGGAGGAGAAGAAGACCUGGGGCACCGUGUUA
 25

AGACCCUGAAGAGCCUGUACAAGACCCACGCCUGCUACGAGUACAACCACAUCUU
 CCCCCUGCUGGAGAAGUACUGCGGCUUCCACGAGGACAACAUCCCCCAGCUGGAG
 5 GACGUGAGCCAGUUCCUGCAGACCUGCACCGGCUUCCGCCUGCGCCCCGUGGCCG
 GCCUGCUGAGCAGCCGCGACUUCCUGGGCGGCCUGGCCUUCCGCGUGUUCCACUG
 CACCCAGUACAUCCGCCACGGCAGCAAGCCCAUGUACACCCCCGAGCCCGACAUC
 10 UGCCACGAGCUGCUGGGCCACGUGCCCCUGUUCAGCGACCGCAGCUUCGCCCAGU
 UCAGCCAGGAGAUCGGCCUGGCCAGCCUGGGCGCCCCCGACGAGUACAUCGAGAA
 GCUGGCCACCAUCUACUGGUUACCCGUGGAGUUCGGCCUGUGCAAGCAGGGCGAC
 15 AGCAUCAAGGCCUACGGCGCCGGCCUGCUGAGCAGCUUCGGCGAGCUGCAGUACU
 GCCUGAGCGAGAAGCCCAAGCUGCUGCCCCUGGAGCUGGAGAAGACCGCCAUCCA
 GAACUACACCGUGACCGAGUUCAGCCCCUGUACUACGUGGCCGAGAGCUUCAAC
 20 GACGCCAAGGAGAAGGUGCGCAACUUCGCCGCCACCAUCCCCCGCCCCUUCAGCG
 UGCGCUACGACCCCUACACCCAGCGCAUCGAGGUGCUGGACAACACCCAGCAGCU
 GAAGAUCUGGCCGACAGCAUCAACAGCGAGAUCGGCAUCCUGUGCAGCGCCCUG
 25 CAGAAGAUCAAGUAAACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUG
 GCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUU
 GCAUCAAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'
 30 GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUAAUCCUGUUCGACCACCCGUGA
 CCUCACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUCUCCGUGACCCUCCCCAGUGUCCCUACGG
 UGGGCAAUGAACUAGAAGACGUCCCGCGACGUGUCCUACGGCUAGAGCGACAACU
 35 ACGACAGCCGGUCCUAGAAGUCGACGACCCACAACAGGUCGUGGAGCUACGCGAC
 CCACAUCCCCAGCAUCGCGUGCGACUUCCCCGCCCCCUACCACCGCCGCUUCAACG
 CGUGGAAGAGGAACCGCAGCAACUUCGAGAGCCGGUGCAUCAUGUCCCCGACCUU
 40 GAGCCAGUGCCACAUCAAGACCUACCGCCAGAAGAGGUCGAGGUCCCCGUCGUCG
 AACCCGAAGAGCGAGUCCGUCAUGACGUCGAGCGGCUUCGACGAGUCGUCCGGCC
 GCGGCAUCCGGAACUACGACAGCGGGACGAACGUGUCCGGCUUGAGGUGCCACUU
 45 GGUCAUCUACCACCGGUCGAAGAGCUACAUGAGCAGCCCCCGGGUCCGACCGG
 UCCGGCUAGAGGACCGACUUGACCCGCUUCGACGCCAGCGACUUGUCCCCGUGCA
 CCGGGUCGUCGAGCACCGUCUACAGCCCGAGCCCCACAUGUACCCGAACGACGG
 50 CACCGCCUACAUGACCCACGUCACCUUGUGCGCCUUCGGGUCCGGCGGGUCCUUC
 AGCGCCGACGAGUCGUCCGGCCGGUGCCCCGCGUCCGCCUUCGGCCACGUCCAGA

55

CGUCCUUGACCGAGUGCAGGAGGUCGACCCCUACAACAGGAGCACCUUCGGCGU
 CAUGAAGAGGUCGUCCCCCUUCUACACCAACAUGAGCAUCGUCCGCACCCAGAAC
 AUGUCCGAGAAGUCCCAAGACUUGUGCCACGGGGUCCAGAAGAAGAGGAGGAGG
 5 UACAUGAGGUGCGCCCCUACCCGACCGGCACCGCAUCAACAUCGCUACAGCC
 GCUUGACGAACGCCGCCCGCGCCAUGUGCCCCAGGAACUUCGGCCCCACCAGCCG
 CAGGUCGAGCCGCGGCAUCGAGUCCUAGACCAACCGCUUCGCCAGGUCGAGGACC
 10 UACCACGCCCCCUUGGUCCCGUGCCACAGGAAGAAGAAGAGCGCCGAGUCGAGCA
 CGUGCCACCGCGGCUACAGCACCGCGUCCUAGAACUACUACAACCAGUCCCCGCC
 GUCCGACGCGAACAGGUCCACCCACUUCUUGAGCAUGAGCAGGAAGAAGUCCGCC
 15 GACCCCGCCGAGAGCUACACCCAGUCCAAGUGCAGCAAGAGGAGCUUGUCCGCGU
 CGUGGAACCGGUCCCGCGGGUGGAGGAGGAAGUCCGACUUCUAGUCCGACUACCG
 CGGCAAGACCAACGUCAACAGGAGCUACAUCGACCAGAGGACCGGCUUCAGCGAG
 UCGAACGCCGGGUCCGGCCCCAAGAGGUCGUGCCGCCACGAGUAGCACAGUUCU
 20 GCCACUCAGUGAGAACCUGGCCCUUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGC
 GCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCG
 CAGAGGUCCGUAGACAGG-5' (Base en negrita son OMeARN) (SEQ ID NO: 25)

Preparación de MCNA-CFTR

[0158] Se preparó MCNA-CFTR que comprende ARN regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística humana (hCFTR) (SEQ ID NO: 26) mediante ligación en férula del extremo 3' de dos copias de un ARN que codifica la proteína hCFTR en los extremos 5' de un único oligonucleótido que contiene dos extremos 5' y un enlace fosfodiéster 3'-3' enlazado dentro de la secuencia. Brevemente, se transcribió un ARN rematado en 5' que contenía una región no traducida (UTR) en 5' y una UTR 3' que flanqueaba una secuencia de ARN que codificaba hCFTR usando ARN polimerasa, se remató enzimáticamente para contener una estructura 5'-Tapa 1 y se purificó. Esta transcripción de hCFTR se ligó en un solo paso a un oligonucleótido "puente" de ARN 2'-hidroximetilado (OMeARN) que contenía una secuencia palindrómica de 20 nucleótidos (nt) con un enlace fosfodiéster 3'-3' entre el décimo y el undécimo nt (oligo 1 (puente) (SEQ ID NO: 5); 5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5', bases en negrita OMeARN) usando ligasa 1 de T4 ARN + PEG 8K y una "férula" de oligonucleótidos de ADN complementaria a la 3'-UTR y el oligo 1 (oligo 2 (férula) (SEQ ID NO: 9); 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; todas las bases ADN). Para preparar las muestras para la ligación, oligo 1 era extremo 5' fosforilado en una reacción que contenía 50 µM oligo 1, ATP 1 mM, tampón IX PNK (NEB; 70 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM de DTT pH 7,6 a 25°C) y 0,5 U/µL de polinucleótido quinasa de T4 (NEB) a 37°C durante 1 hora. El oligo 1 fosforilado (puente) se desaló luego usando una columna de desalación Sephadex G-25 (Princeton Separations) y se hibridó con el transcrito y la férula en una reacción que contenía un transcrito de hCFTR protegido 0,92 µM, oligo 1 0,42 µM y oligo 2 0,92 µM calentando a 75°C durante 5 minutos seguido de enfriamiento gradual a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente se preparó una reacción de ligación de ARN para contener una reacción de hibridación diluida al 50% y el tampón de ligasa de ARN IX (NEB; Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM pH 7,5 a 25°C), ATP 1 mM, 10% de PEG y 0,33 U/µL de ligasa 1 de T4 ARN. Cada uno se hizo reaccionar durante 60 minutos a 37°C. Después, la reacción de ligación completa se hizo reaccionar con DNasa I y posteriormente se purificó usando un kit RNeasy Maxi (Qiagen). Se evaluó la eficacia de la ligadura de los productos de reacción utilizando electroforesis en gel de agarosa/TBE. El producto MCNA-CFTR aislado se equilibró con lipofectamina y se transfectó en células HEK293 adherentes. A continuación, se ensayó el lisado de células no fraccionadas para determinar la expresión de la proteína CFTR usando transferencia Westernnting específico de CFTR (Figura 12).

MCNA-CFTR

[0159]

5'-
 5 GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACC
 GGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCG
 UGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGG
 CCUCGGUGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGG
 10 GUACAGACAGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCCUUCCGUGGACUCC
 GCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAGAACUCGCCUCAA
 AGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUUUUCUGGCGGUUCA
 15 UGUUCUACGGCAUCUUCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCCU
 GUUGCUGGGACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAAGAAAGAAGC
 AUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCAUCGUCCGGACCCUCU
 20 UGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCACAUUGGCAUGCAGAUGAGAAUUG

CCAUGUUUUUCCCUGAUCUACAAGAAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGA
 CAAGAUUUUCCAUCGGCCAGCUCGUGUCCCUGCUCUCCAACAAUCUGAACAAGUUC
 5 GACGAGGGCCUCGCCCUGGCCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGGCGC
 UUCUGAUGGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUG
 GAUUCCUGAUCGUGCUGGCACUGUUCAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGA
 10 AGUACAGGGACCAGAGAGCCGGAAGAUUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGG
 AAAUGAUCGAAAACAUCAGUCAGUGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCAUGG
 AAAAGAUGAUUGAAAACCUCCGGCAAACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGC
 15 UUACGUGCGCUAUUUCAACUCGUCCGCUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUG
 UUCUCUCCGUGCUCCCCUACGCCCUGAUUAAGGGAAUCAUCCUCAGGAAGAUCU
 UCACCACCAUUCUUCUGUAUCGUGCUCGCCAUGGCCGUGACCCGGCAGUCCCC
 20 AUGGGCCGUGCAGACUUGGUACGACUCCCUGGGAGCCAUUAACAAGAUCCAGGAC
 UUCUUCAAAAGCAGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCGAGG
 UCGUGAUGGAAAACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAAUUGGCGAACUGUUCG
 25 AGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACGACUCCCU
 CUUCUUUCAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCUGCUGAAGGACAUAUACUUC
 AAGAUCGAAAGAGGACAGCUCCUGGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAAG
 30 ACUUCUCCUGCUGAUGGUGAUAUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUC
 AAGCACUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCUGGAUCAUGCCCGGAA
 CCAUUAAGGAAAACAUAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUC
 35 CGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAGA
 UAACAUCGUGCUGGGCGAAGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCUAG
 AAUCUCGCUGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGACUCC
 40 CCCUUCGGAUACCUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUUCUUGAAUCGUGCGUGU
 GCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUCGUGACCUCAAAAUGGAGCACCU
 GAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUACUUUUACGG
 45 CACCUUCUCGGAGUUGCAGAAUUGCAGCCCGACUUCUCAUCGAAGCUGAUGGGU
 UGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCGAUCCUGACGGAAA
 CCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGCCCCUGUGUCAUGGACCGAGACUAA
 50 GAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGGGAAUUCGGCGAAAAGAGGAAGAACAGCAU
 CUUGAACCCCAUUAACUCCAUCGCAAGUUCUCAAUCGUGCAAAAAGACGCCACUG

55

CAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACCCCUUGAGAGGGGCCUGUCCC
 UGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCCUGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUC
 5 CACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCGGCGGGCAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACC
 CACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUUCACCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGGA
 AAGUGUCCCGUGGCACCUCAGCGAAUCUUACCGAGCUCGACAUCUACUCCCGGAG
 10 ACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAAAUUUCCGAAGAAUCAAACGAGGAGGAUCU
 GAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUAUGGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAA
 CACUUAUCUGCGGUACAUCACUGUGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUG
 15 GUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGGCUG
 UUGGGAAACACGCCUCUGCAAGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAACA
 GCUAUGCCGUGAUUAUCACUCCACCUCUCUUAUUACGUGUUCUACAUCUACGU
 20 CGGAGUGGCGGAUACCCUGCUCGCGAUGGGUUUCUUCAGAGGACUGCCGCUGGUC
 CACACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGC
 UGCAGGCCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAG
 25 AUUCUCCAAGGACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGAC
 UUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUG
 CAGCCUUAACAUUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCGUUAUCAUGCUGC
 30 GGGCCUACUCCUCCAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACG
 AUCCCCCAUCUUCACUCACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGG
 GCUUUCGGACGGCAGCCUACUUCGAAACCCUCUUCACAAAGGCCUGAACCUCC
 35 ACACCGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGCAU
 CGAGAUGAUUUUCGUCAUCUUCUUAUCGCGGUCACAUUCAUCAGCAUCCUGACU
 ACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGGAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUU
 40 AUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGCCUGAUGC
 GAAGCGUCAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCUACUGAGGGAAAACCCAC
 UAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCAAGGUCAUGAUAUCGAA
 45 AACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAUUUGGCCCUCCGGAGGUCAAUGACCGUGA
 AGGACCUGACCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAACGCCAUUCUCGAAAACAUCAG
 CUUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCGGGCGGACCGGUUCCGGG
 50 AAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUCCUCCGGCUGCUGAAUACCGAGGGGGAAAUCC
 AAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUUAUCUCUGCAGCAGUGGCGGAAGGCCU
 55

UCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUCAUCUUCUCGGGUACCUUCCGGAAGAACCU
 GGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUCUGGAAGGUCGCCGACGAGGU
 5 CGGCCUGCGCUCCGUGAUUGAACAAUUCUGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUC
 GACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGACAUAAGCAGCUC AUGUGCCUCGCACGGU
 CCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGA
 10 UCCGGUCACCUACCAGAUCAUCAGGAGGACCCUGAAGCAGGCCUUUGCCGAUUGC
 ACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUC
 UGGUCAUCGAGGAGAACAAGGUCCGCCAAUACGACUCCAUAUAAAAGCUCCUCAA
 15 CGAGCGGUCGCUGUUCAGACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUC
 CCGCAUCGGAACAGCUCAAAGUGCAAAUCGAAGCCGCAGAUUCGCAGCCUUGAAGG
 AAGAGACUGAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAACGGGUGGCAUCCCUGU
 20 GACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCA
 GCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'
GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUAAUCCUGUUCGACCACCCGUGA
 25 CCUACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUCUCCGUGACCCCUCCCCAGUGUCCCUACGG
 UGGGCAAUUCGGCCCACAGGACGUGGAGAAGGAGUCAGAGAAGGAAGUCCGA
 CGCUAGACGCCGAAGCUAAACGUGAAACUCGACAAGGCUACGCCCUUCUGAAGU
 30 GAGAUAGCCUGCCACUUUAUCGAACAGACUUGUCGCUGGCGAGCAACUCCUCGAA
 AACUUACCUCAGCAUAACCGCCUGGAACAAGAGGAGCUACUGGUCCUUGACGACC
 GUGAGGUCGUACCGGAGCUACGCCACGAGCGUCUCUAGUGCCACGUUAGCCGUU
 35 UCCGGACGAAGUCCAGGAGGACUACUAGACCAUCCACUGGCCUAGGUCCACCCG
 GCUUCCAAGCAGGUCGUCGUCUAGAACCGBAACCUUCGUGCCUGGCACGCUC
 GUGUACUCGACGAAUACAGGCACGCUGUCCUGUGUAGGGGGCAGCUGCUCGUGCU
 40 UCAGGUCGAAAGGUCCUUUAACAAGUUAGUGCCUCGCGUCCGGCUGGAGCAGCCG
 CUGGAAGGUCUAAAGAACCAGCGAGGUGACGAGCAUUCUAGGUCCAAGAAGGC
 CUUCCAUGGGCUCUUCUACUUGUGGAAGACCCCUAGUGCGGCUUCCGGAAGGCG
 45 GUGACGACGUCUCAUUAACCUUAGGGUUCUGUGCGGCAGUUAACCUAAAGGGGG
 AGCCAUAAGUCGUCGGCCUCCUUCGGCUGUCGUCUCAAACUGAAGGGCCUUGGCC
 AGGCGGGCUCUUCGGCUGGGCGACAGGGCCGCUUUAACCUUCGACUACAAAAG
 50 CUCUUAACGCAAAGGAGGGAGCCACAUGAAACGCCAGUCCAGGAAGUGCCAGUAA
 ACUGGAGGCCUCCCGGUUAUAGCAGGAAGAAGUGCACCCUAAAAGCUACUAGU

ACUGGAACGAGUCGACCGGUAAAAACAUCCCGAAUCACCUGAAUCACCCAAAAGG
 GAGUCAUCCGUACAGCUACUUGAACUUGUGCGCCGACUGCGAAGCGUAGUCCGAC
 5 AGGUGCAGCUAGCUCGACAAGUGACGGGUGACGUCCCACGAGUAUUACAAGUACC
 GCUCCCAGUCCUAAUAAGGCUGGGCAGGGAGAGGGAGAGGCCAUCAGUCCUACGA
 CUACUUACACUGGGCGCUACUUCUUCUACUGCUUUUAGUAGAGCUACGCGUAGACC
 10 UUGGUGGGGUCCCCACCUGUCCAUGUCCUUGGUUAACCGCCACACCUCCAAGUCCC
 GGAACACCUUCUCCCAAAGCUUCAUCCCGACGGCAGGCUUUCGGGCCUCCCAGGU
 GUCAGGGAAGUUGCUGCAGUGUCCACUCACUUCUACCCCCUAGCAGGGAGCCUA
 15 AGGUCAACGAAGUCGACGACCGACCAAACCUCCUUCAUCCGGGCGUCGUACUACU
 UGCGGUGUUACUGGCCGUGUCACCGGUGCUUUUACAUCCGACGUCGUGGCGGUG
 GUGACGCUAACGAGGUUAGUGCUAGUCGUCGUCGACCUACUUCAGUUUCUACCAU
 20 UCGCCGUCCUCUAGCAGGUCCUAUCGCUACAGGAACCUCUUAGACAAGUCUUACG
 GAGGCCGGAAGUCUCACAACUCCCACCUGUACCCCCGGACGUCGUGCGAUACGUU
 GUAGAACACCACUUCUUAGAACGACUGCCACUAGUCCACACCUGGUCGCCGUC
 25 GGAGACUUCUUUGGGUAGCGCUCGUCCCAUAGGCGGUGAGGCUGCAUCUACAUCU
 UGUGCAUUAUUCUCCUCCACCUUCACUAAUAGUGCCGUUUCGACAACAAAGAGCU
 CACGCACCUCAAAGGGAACAGAACGUCUCCGCACAAAGGGUUGUCGGUUCUCGUGG
 30 UGGUCACUCCGGCGCUGGAGCCGGUCCUUUAGUGGUCCGUGGUUUAGUCGUGCU
 UCUAGUUACUGAACACGUGUCACUACAUGGCGUCUAAUACACAAGGUUCAGCAGU
 GCCGCCCAUAGCUGAGGUUAUAGCAGCUUCUUCGUGAGAAAGUCUAGGAGGAGCA
 35 ACUAAAGAAGCCUUUAAAGCUCGGGCCAAAGGACGCUGUCAGAGGCCCUCAUCUA
 CAGCUCGAGCCAUUCUAAGCGAACUCCACGGUCCUGUGAAAGGCCACCUCACGC
 CAUCAGAACGCCACUUAACAAAACCGGGACCAAGUGCGACACCCAGUAGUCCAAGU
 40 CGUGCCUGACGGCGGGCGGCCGAACCUCGCAGCCUGGUCACCUCUAGUGCCUUUA
 GGCUCCGUCCUACCGAAGAGGGACGAGCGACAGGCCGUGGUCCCUUGUCCGCGGAG
 AGUUCCCCAAGCAGCCUCAGGAGGAGUUACGGCAAGUAGACGUCACCGCAGAAAA
 45 CGUGCUAACUCUUGAACGCCUACCUCAAUUACCCCAAGUUCUACGACAAGAAGGA
 GAAAAGCGGCUUAAGGGGCCAGACGAACUUCGAGACGAAGAAUCAGAGCCAGGU
 ACUGUGUCCCCGCAGCGGAAGGUUUCUUCGCCACGUUCCAAAGGCAGUCCUAG
 50 CUCAAGGAAGAAAGCCGCCUCUUGACCAGCUUCGACAGCGUUGGGUAGUCGAAGC
 UACUCUUCAGCCCGACGUUCAAGACGUUGAGGCUCUUCACGGCAUUUUCAUCCU

55

CCUGGGGAGUACGUCUUAGUCUUAGAACAGACGGAAGAAGUCCACGAGGUAAAA
 CCUCCAGUGCUCCUACGCUCAGAACAAUCGGUAGUCGAACGUGUGCGUGCUAAGC
 5 UUCUAGAGGAAAAGCCAGUCCUGCAGGUCCAUAAGGCUUCCCCUCAGGUCCUCUA
 UGUCCAGCCGCAGGAAUAUGUGCCGAGACCGGUCGCUCUAAGAUCGGGCGACCGG
 GGGGCGUUCUCCAUUAUGGGGGAAGCGGGUCGUGCUACAAUAGAAAGAGGCGCUU
 10 GAAACUUUAUAGGAGAAGGUCGACCGUCCGAAACUAGUGCCUGGCCAUUGCCAUU
 AGUAGCAUCCUGUGCGGCUUCUACUACAAAAGGAAUUAACCAAGGCCCGUACUAGG
 UCCUUUUGACCGAUGUCUUCGACUACGCCGGCCUCACGAACUAGAAAGGGAGCGA
 15 UCCAAGUUCGAGAGGGUACUAGUGGUAGUCGUCCUUCAGAAAGGCCGAGGCCA
 GCUAGGCCGGUGGCGGUCCUCGACAGGAGAAAGCUAGAACUCAAUUAACAGGAA
 GUCGUGCCCGCAGGGCUCGUCCGACUCAAACUUUUUCUUCUCCUCAGCAGUGGC
 20 AAGCUCCAGAACGCCAACAAACAAGACGAACCGGAAGAGCUUGUCAAGCGGUU
 UAGGGAGGAGGGUUUUCGCCACUGCAAAAGGUAGUGCUGGAGCCAUCAUCAGU
 CCAACAUGAGCUCCAGAACAUAGAGGACGAAAACUCCUUCAGGACCUAGAACAA
 25 UUACCGAGGGUCCUCAGCAUGGUUCAGACGUGCCGGGUACCCUUGACGGCCCAG
 UGCCGGUACGCCUCGUGCUAUGUCUCCUUUACCACCACUUCUAGAAGGACUCCU
 ACUAAGGGAAUUAAGUCCCGCAUCCCCUCGUGCCUCUCUUUGUGGUGCUUCUUGGG
 30 CCUCUUCUUCUUCGCCUGCUAACUUUAUCGCGUGCAUUCGCCGGAACGCCCAG
 UCGAAGUCGAGCCAAACGGCCUCCAAAAGUUAGUAGAAAAGGUACCGGAGAAGG
 GUCGUCAUCCGGAAGUGACUGACCUACAAAAGCUAGUAAAGGCUUCACUAGUGG
 35 UCGGCAAGCCUUUAGAAAGGCCGAGAGACCAGGGACAUGAAGUAGUAGUAGGCG
 GGGUCAGGCCGGACCUUGUCACGGUCGUGCUAGUCCUAGGUUCGGGUGUCUAC
 GGCUCCGAACGUCGUGCAGGGGUCUAGUCCGGGUAGUCUUCGCGGUGAACGUCUCC
 40 CCGCUAGGUGUGCUUCACCCGGUCCCGCUCCGGGAGCAGCUUGAACAAGUCUAAC
 AACCUCUCGUCCUGUGCUCGACCGGCUACCUUUAGAACAGUUCGUGCGCCGAGC
 UCUCGAAGUCUCAAAGAACAUCUAGUCCCUUUUGUACCGUUAAGAGUAGACGU
 45 ACGGUUACACUACGUCCGGCUUUUAUCGUCCUACGUUGUUCUCCAGGCCUGCUA
 CUUUUCGUCCGUGUCUGGCUACGGGUUCAUCUAUCGCUACGAAGAAAGAAGGAA
 CAACAGCCCCAGCAUCCUCCGUUAUUAGGCAGGGUCGUUGUCCCCGACGUGCCGG
 50 AACCACUGGAGAGGGUCCAUCUCCUUCUACGGCAUCUUGUACUUGGCGGUCUUU
 UCGUGGCGGAUUCGCGUAAUAGUCGAAGCCCAAGAAGAAACUCCGCUCAAGAG
 ACAGGGUAAGAGAGAGCUCGAAGAGCCUGUCCAACAGGCGCCUCAGGUGCCUUC
 55 CUAACUUAUCUAUAGCCUGUCGAGGUUCGCGACAGACAUGGGGAAAGAGUCCUA
 CCCAGAUACAGGUGCUCUUCUUCUGAACCUGUGGUGGCUCCGGAAAAGUUCUCCU
 CUCGCAACGUAGCACAGUUCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCGCA
 60 AGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACC
 UCCAGUUUUGUCGACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (Base en negrita son
 OMeARN) (SEQ ID NO: 26)

Ejemplo 2. Producción de proteínas ejemplar con MCNA

[0160] Este ejemplo demuestra la producción de la proteína codificada por el ARNm unido por sus extremos 3' en un oligonucleótido puente.

[0161] MCNA que comprende mRNA de eritropoyetina humana (hEPO) fueron sintetizados como se ha descrito anteriormente y se utiliza para transfectar células HEK293T (1 microgramo transfección de ARN por muestra). La Figura 7 muestra los resultados de un experimento que compara la cantidad de proteína hEPO secretada por células HEK293T cuando las células fueron transfectadas con a) ARNm que codifica hEPO que carecía de una cola de poliA, b) MCNA que comprende ARNm de hEPO, o c) MCNA que comprende ARNm de hEPO que había sido tratado con DNasa. Se logró un claro aumento en la producción de proteínas cuando las células se transfectaron con el MCNA que comprende mRNA de hEPO o el MCNA tratado con ADNasa que comprende mRNA de hEPO en comparación con el mRNA de hEPO sin cola.

[0162] La Figura 9 muestra los resultados de un experimento que compara la cantidad de proteína hEPO secretada de células HEK293T cuando las células se transfectaron con a) ARNm que codifica hEPO que carecía de una cola de poliA, b) mezcla no purificada de MCNA que comprende ARNm de hEPO sin reaccionar/ARN de EPO parcialmente reaccionado, c) ARN de EPO sin reaccionar/parcialmente reaccionado purificado, o d) EPO MCNA purificado. Todas las muestras se transfectaron con un total de 250 nanogramos de ARN. Se logró un claro aumento en la producción de proteínas cuando las células se transfectaron con EPO MCNA purificada en comparación con la mezcla o el ARN de hEPO sin reaccionar. La Figura 10 muestra los resultados de un experimento que compara la cantidad de actividad de la proteína OTC humana (medida por la producción de citrulina) dentro de las células HEK293T cuando las células se transfectaron con a) ARNm que codificaba hOTC que carecía de una cola poliA (monómero hOTC), ob) MCNA que comprende mRNA de hOTC. La producción de proteína detectable se logró sólo cuando las células se transfectaron con MCNA que comprende hOTC en comparación con el monómero hOTC.

[0163] La Figura 11 muestra los resultados de un experimento que compara la cantidad de proteína PAH humana producida dentro de las células HEK293T cuando las células se transfectaron con a) ARNm que codifica hPAH que carecía de una cola de poliA (monómero de hPAH), o b) MCNA que comprende hPAH ARNm. Se logró una producción de proteína significativamente mayor cuando las células se transfectaron con el MCNA que comprende hPAH en comparación con el monómero de hPAH.

[0164] La Figura 12 muestra los resultados de un experimento que compara la cantidad de proteína CFTR humana producida dentro de las células HEK293T cuando las células se transfectaron con a) ARNm que codifica hCFTR que carecía de una cola de poliA (monómero de hCFTR), o b) MCNA que comprende hCFTR ARNm. La producción de proteína detectable se logró sólo cuando las células se transfectaron con el MCNA que comprende hCFTR en comparación con el monómero hCFTR.

Ejemplo 3. Producción de proteína ejemplar *in vivo* con MCNA

[0165] Este ejemplo demuestra la producción de proteína *in vivo* codificada por el ARNm unido por sus extremos 3' a un oligonucleótido de puente.

[0166] MCNA que comprenden ornitina carbamoiltransferasa humana (Hotc) mRNA fueron sintetizados como se ha descrito anteriormente. Se trataron ratones *spf ash* por vía intravenosa con hOTC MCNA encapsulado en nanopartículas lipídicas. Los animales se sacrificaron y sus hígados se aislaron 24 horas o 7 días después de la administración. Se midió la producción de citrulina en las muestras de hígado y se encontró que el nivel de actividad de la proteína hOTC 7 días después de la administración era comparable al nivel de actividad de la proteína hOTC 24 horas después de la administración (Figura 13). En ambos momentos, la actividad de la proteína hOTC fue significativamente mayor que en los hígados de ratones *spf ash* de control. Además, se detectó una cantidad sustancial de proteína hOTC mediante transferencia Western tanto 1 día como 8 días después de la administración, pero solo para los ratones *spf ash* tratados con hOTC MCNA LNP, no para los ratones tratados con el monómero hOTC LNP (Figura 14), de acuerdo con los datos de actividad observados. En comparación, cuando los ratones *spf^{ash}* se trataron por vía intravenosa con ARNm de hOTC, los niveles de actividad de la proteína hOTC fueron mayores 24 horas después de la administración que 7 días después de la administración (Figura 15). Como se muestra claramente en la Figura 16, cuando la actividad de proteína hOTC 7 días después de la administración se calculó como un porcentaje de los niveles de actividad después de 24 horas, más actividad sostenida *in vivo* se observa para hOTC MCNA (109% de actividad de 24 horas) que para hOTC mRNA (38% de actividad de 24 horas).

[0167] En otro estudio, MCNA que comprenden hidroxilasa humana fenilalanina (HPAH) se sintetizaron como se ha descrito anteriormente. Se trataron ratones con inactivación de PAH (KO) por vía intravenosa con hPAH MCNA o un monómero de hPAH (ARNm de hPAH con una tapa 5' pero sin cola de poliA) encapsulado en nanopartículas lipídicas. Los animales se sacrificaron y sus hígados se aislaron 24 horas después de la administración. Se detectó más de 27 veces más proteína hPAH en los hígados de ratones tratados con hPAH MCNA que en los hígados de ratones tratados con el monómero de hPAH (Figura 17).

[0168] Además, se logró una demostración de la eficacia después del tratamiento de los ratones knock-out PAH (KO)

con HPAH MCNA PNLs. Específicamente, los niveles de fenilalanina en suero se redujeron significativamente 24 horas después del tratamiento con hPAH MCNA mientras que no se observó reducción de fenilalanina en suero 24 horas después del tratamiento con LNP de monómero de hPAH (**Figura 18**).

[0169] En otro estudio, MCNA que comprenden eritropoyetina humana (hEPO) se sintetizaron como se describe anteriormente. Los ratones de tipo silvestre se trataron por vía intravenosa con hEPO MCNA o un monómero de hEPO (mARN de hEPO con una tapa 5' pero sin una cola poliA) encapsulado en nanopartículas lipídicas. Se obtuvieron muestras de suero de los animales 24 horas después de la administración. Se detectó más de 480 veces más proteína hEPO en el suero de ratones tratados con hEPO MCNA que en el suero de ratones tratados con el monómero de hEPO (**Figura 19**).

[0170] En otro estudio, MCNA que comprenden regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística humana (hCFTR) fueron sintetizados como se ha descrito anteriormente. Los ratones CFTR KO se trataron mediante aerosolización de hCFTR MCNA encapsulado en nanopartículas lipídicas. Los animales se sacrificaron y sus pulmones se aislaron 24 horas o 7 días después de la administración. Como se muestra en la **Figura 20**, la proteína hCFTR derivada de MCNA se detectó tanto en las vías respiratorias del epitelio bronquial (fila superior) como en las regiones alveolares (fila inferior) tanto 24 horas como 7 días después de la administración (tinción marrón).

LISTA DE SECUENCIAS

[0171]

<110> RANA THERAPEUTICS, INC.

<120> CODIFICACIÓN MULTIMÉRICA DEL ÁCIDO NUCLEICO Y USOS DEL MISMO

<130> MRT-1237WO

<150> 62/320,073

<151> 2016-04-08

<160> 26

<170> Patente en versión 3,5

<210> 1

<211> 827

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido sintetizado químicamente

<400> 1

ES 2 844 180 T3

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcgcccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcucccu cuggggccucc caguccuggg cggccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu ugaggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
10	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaau agaaauacac ugucccagac accaaaguu	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
15	uggccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cuggggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag ugccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc cccuccagau gcggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc auccuguga cccucccca gugccucucc ugcccugga aguugccacu	780
25	ccagugccca ccagccuugu ccuaauaaaa uuaaguugca ucaagcu	827

<210> 2
 <211> 1027
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 <400> 2

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
--	---	----

40

	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcuccu cugggccucc caguccuggg cgcgccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccugag agguaccucu uggaggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
10	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
15	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag uggccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc ccuccagau gcggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacaau acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc auccuguga cccucccca gugccucucc uggcccugga aguugccacu	780
25	ccagugccca ccagccuugu ccuaauaaaa uuaaguugca ucaagcuaaa aaaaaaaaaa	840
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
30	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
	aaaaaaa	1027
35	<210> 3 <211> 891 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Nucleótido sintetizado químicamente	
	<400> 3	
45		

ES 2 844 180 T3

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcucccu cuggggccucc caguccuggg cgccccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu uggaaggcaa ggaggccgag aaauacacga	300
10	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
15	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag uggccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc cccuccagau ggggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
25	gacggguggc auccuguga cccucccca gugccucucc uggccugga aguugccacu	780
	ccagugccca ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	840
	aaaaaaaaaa aaaaaaagcc uuuguccaaau aaaaauaagu ugcaucaagc u	891
30	<210> 4 <211> 883 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Nucleótido sintetizado químicamente	
40	<400> 4	

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcuccu cugggccucc caguccuggg cggcccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu uggaggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
10	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggucg ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
15	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag ugGCCUUCGC agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc cccuccagau gcggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aaaaaaaaaa aaaaauccu gugaccccuc ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaag	780
25	ugccucuccu ggccuggaa aaaaaaaaaa aaaguugcca cuccagugcc caccaaaaaa	840
	aaaaaaaaag ccuuguccua aaaaaauaa guugcauca gcu	883
30	<210> 5 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Nucleótido sintetizado químicamente	
	<220> <221> MISC_FEATURE	
40	<222> (10). (11) <223> Puente 3'-3' entre unos nucleótidos en las posiciones 10 y 11 comprenden PO4	
	<400> 5	
45	cgacucucgg ggcucucagc 20	
	<210> 6 <211> 20 <212> ARN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Nucleótido sintetizado químicamente	
55	<220> <221> MISC_FEATURE	
	<222> (10). (11) <223> puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 10 y 11 comprende PO4	
60	<400> 6 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 20	
	<210> 7 <211> 6 <212> ARN	
65		

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3). (4)
 <223> puente 3'-3' entre los nucleótidos en las posiciones 3 y 4 comprende PO4
 10
 <400> 7
 aaaaaa 6
 <210> 8
 15 <211> 2
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1). (2)
 25 <223> puente 3'-3' entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2 comprende PO4
 <400> 8
 aa 2
 30 <210> 9
 <211> 37
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 <400> 9
 ccgagagtcg agcttgatgc aacttaattt tattagg 37
 40
 <210> 10
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 <400> 10
 50 ccgagagtga tgcaacttaa ttttattagg 30
 <210> 11
 <211> 37
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 60 <400> 11
 tttttttt agcttgatgc aacttaattt tattagg 37
 <210> 12
 <211> 30
 65 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Nucleótido sintetizado químicamente

5 <400> 12
ccgagagtcg tttttttt tttttttt 30

<210> 13
<211> 74
10 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Nucleótido sintetizado químicamente

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (37). (38)
<223> puente 5'-5' entre nucleótidos en las posiciones 37 y 38 comprende PO4

20 <400> 13

ggattatttt aattcaacgt agttcgagct gagagcccg agagtcgagc ttgatgcaac 60

25 ttaattttat tagg 74

<210> 14
<211> 60
30 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Nucleótido sintetizado químicamente

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (30). (31)
<223> puente 5'-5' entre nucleótidos en las posiciones 30 y 31 que comprende PO4

40 <400> 14
ggattatttt aattcaacgt agtgagagcc ccgagagtga tgcaactaa ttt tattagg 60

<210> 15
<211> 74
45 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Nucleótido sintetizado químicamente

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (37). (38)
<223> puente 5'-5' entre nucleótidos en las posiciones 37 y 38 comprende PO4

55 <400> 15

ggattatttt aattcaacgt agttcgattt tttttttttt ttttttttagc ttgatgcaac 60

60 ttaattttat tagg 74

<210> 16
65 <211> 60
<212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30). (31)
 <223> Puente 5'-5' entre nucleótidos en las posiciones 30 y 31 que comprende PO4
 10
 <400> 16
 tttttttt tttttttt gctgagagcc ccgagagtcg tttttttt tttttttt 60
 <210> 17
 15 <211> 1674
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Nucleótido sintetizado químicamente
 <220>
 <221> misc_feature
 <222. 838)
 25 <223> puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 837 y 838 comprende PO4
 <400> 17
 30

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcuccu cugggccucc caguccuggg cgccccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu ugagggccaa ggaggccgag aauaucacga	300
10	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggucg ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
15	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua agccgucag ugcccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc cccuccagau gcggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aucccuguga cccuucccca gugccucucc ugcccugga aguugccacu	780
25	ccagugccca ccagccuugu ccuaaauaaa uuaaguugca ucaagcucga cucucggggc	840
	ucucagcucg aacuacguug aaauaaaaua auccuguucc gaccaccggu gaccucaccg	900
30	uugaaggucc cgguccucuc cgugaccccu cccaguguc ccuacggugg gcaguagaca	960
	ggggacagga cguccggagg ggacacaugu cgaagucgaa agggggccucc uuuaaccuca	1020
	ucugagccuu cucaaagcc uuucacaguc gucacuaaca agccuaccu cgucgacucc	1080
35	ggcguagacc ucccucucac cgaaggaga cccgaggguc ucgggcuucg ucucaccacu	1140
	ccgacgcuuc cggugacugc cgaaaaggu guacgucgac gucccgagg gugccgacc	1200
	uucucaacug guugucccg accggggcg ccugucgaag gcugucgucc cgguccggga	1260
40	cggucugaag augccggacg acgggcugga gguaggagaa gguccguauc uuuaauugaa	1320
	accacagacc cugucacuai aagaguaagu ucgacgucac aagucguguc gggcagcacu	1380
45	auaagagccg gaggaaccgg agguucucca ugagagguc cugagccgac agugucuacu	1440
	ccgcaccacc ccgcgggucc ugaccuccg ggucuccuc gcugucgucc cuguccuuu	1500
	cggugucggu ccguccgua agcaguggg gguagcacag uuccugccac ucagugagaa	1560
50	ccgugcccu uaggcgcaag guuacguggc aaggggccggc gccuccgacc uagccagggc	1620
	cacagaagau accuccaguu uuugcgacc uaccgcagag guccgcuaga cagg	1674

55 <210> 18
 <211> 1674
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> nucleótido sintetizado químicamente

<220>
 <221> misc_feature
 65 <222> (837). (838)
 <223> puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 837 y 838 comprende PO4

<400> 18

5	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
10	ugucccugcu gucgucuccu cuggggcucc caguccuggg cggcccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu uggaggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaau agaaauacac ugucccagac accaaaguua	360
15	auuucuaugc cuggaagagg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
	ugggccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cguggggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag ugcccuucgc agccucacca	540
20	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc ccucccagau gcggccucag	600
	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
25	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aucccuguga cccucccca guccucucc ugggccugga aguugccacu	780
	ccagugccca ccagccuugu ccuaaiaaaa uuaaguugca ucaagcuaaa aaaaaaaaaa	840
30	aaaaaaaaucg aacuacguug aauiiaaiaa auccuguucc gaccaccgu gaccucaccg	900
	uugaaggucc cgguccucuc cgugaccccu cccaguguc ccuacggugg gcaguagaca	960
35	ggggacagga cguccggagg ggacacaugu cgaagucgaa agggggcucc uuuaaccuca	1020
	ucugagccuu cucaaagcc uuucacaguc gucacuaaca agccucaccu cgucgacucc	1080
	ggcguagacc ucccucucac cgaaggaaga cccgaggguc ucgggcuucg ucucaccacu	1140
40	ccgacgcuuc cggugacugc cgaauuaggu guacgucgac guccccgagg gugccgacct	1200
	uucucaacug guugucccg accggggcg ccugucgaag gcugucgucc cgguccggga	1260
	cggucugaag augccggacg acgggcugga gguaggagaa gguccguauc uuuaauugaa	1320
45	accacagacc cugucacuaa aagaguaagu ugcagcucac aagucguguc gggcagcacu	1380
	auaagagccg gaggaaccgg agguucucca uggagagguc cugagccgac agugucuacu	1440
50	ccgcaccacc ccgcgggucc ugaccucccg ggucuccuc gcugucgucc cuguccucu	1500
	cggugucggu ccguccgua agcaguggg gguagcacag uuccugccac ucagugagaa	1560
	ccgugccccc uaggcgcaag guuacguggc aaggggccggc gccuccgacc uagccagggc	1620
55	cacagaagau accuccagu uugucgcacc uaccgcagag guccgcuaga cagg	1674

<210> 19

<211> 2074

60 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido sintetizado químicamente

65

<220>

<221> misc_feature

<222> (1037). (1038)

<223> puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 1037 y 1038 comprende PO4

5 <400> 19

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
10	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug uggcuuucc	180
	ugucccugcu gucgcucccu cuggggccucc caguccuggg cggcccacca cgccucaucu	240
15	gugacagccg aguccuggag agguaccucu uggaggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
20	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag uggccuucgc agccucacca	540
25	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc ccuccagau gcggccucag	600
	cugcuccacu ccgaacaau acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
30		

	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aucccuguga cccucccca gugccucucc uggcccugga aguugccacu	780
5	ccagugccca ccagccuugu ccuaauaaaa uuaaguugca ucaagcuaaa aaaaaaaaaa	840
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
10	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
	aaaaaaacga cucucggggc ucucagcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1080
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
15	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1200
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaucg aacuacguug	1260
20	aauuuuuuau auccuguucc gaccacccgu gaccucaccg uugaaggucc cgguccucuc	1320
	cgugaccccu cccaguguc ccuacggugg gcaguagaca ggggacagga cguccggagg	1380
	ggacacau gucagucgaa aggggccucc uuuaaccuca ucugagccuu cucaaaccgc	1440
25	uuucacaguc gucacuaaca agccucaccu cgucgacucc ggcuagacc ucccucuaac	1500
	cgaaggaaga cccgaggguc ucgggcuucg ucucaccacu ccgacgcuuc cggugacugc	1560
	cgaauaggu guacgucgac guccccgagg gugccgacc uucucaacug guugucccg	1620
30	accggggcg ccugucgaag gcugucgucc cgguccggga cggucugaag augccggacg	1680
	acgggcugga gguaggagaa gguccguuuc uuuaauugaa accacagacc cugucacuau	1740
35	aagaguaagu ugcagucac aagucguguc gggcagcacu auaagagccg gaggaaccgg	1800
	agguucucca uggagagguc cugagccgac agugucuacu ccgaccacc ccgcgggucc	1860
	ugaccuccg ggucuccuc gcugucgucc cuguccucu cggugucggu ccguccugua	1920
40	agcacguggg gguagcacag uuccugccac ucagugagaa ccgugcccu uaggcgcaag	1980
	guuacguggc aagggccggc gccuccgacc uagccagggc cacagaagau accuccaguu	2040
45	uugucgcacc uaccgcagag guccgcuaga cagg	2074

<210> 20

<211> 2060

<212> ARN

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido sintetizado químicamente

55 <220>

<221> misc_feature

<222> (1030). (1031)

<223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en posiciones 1030 y 1031 comprende PO4

60 <400> 20

65

ES 2 844 180 T3

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcgccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcuccu cuggggccucc caguccuggg cgcaccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu uggaaggcaa ggaggccgag aauaucacga	300
10	cggcgugugc ugaacacugc agcuugaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
15	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag ugcccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gccagaagg aagccaucuc cccuccagau gcggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aucccuguga cccucccca gugccucucc uggccugga aguugccacu	780
25	ccagugccca ccagccuugu ccuaauaaaa uuaaguugca ucaagcuaaa aaaaaaaaaa	840
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
30	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1080
35	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1200
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaucaacu acguugaauu aaauaaucc	1260
40	uguuccgacc acccgugacc ucaccguuga aggucccggu ccucuccgug accccucucc	1320
	aguguccua cguggggagc uagacagggg acaggacguc cggaggggac acaugucgaa	1380
	gucgaaaggg gccuccuua accucaucug agccuucua aacgccuuc acagucguca	1440
45	cuaacaagcc ucaccucguc gacuccggcg uagaccuccc cucuaccgaa ggaagacccg	1500
	agggucucgg gcuucgucuc accacuccga cgcuccggu gacugccgaa auagguguac	1560
	gucgacgucc ccgagggugc cgacccuucu caacugguug ucccggaccg gggcguccug	1620
50	ucgaaggcug ucgucccggu ccgggacggu cugaagaugc cggacgacgg gcuggaggua	1680
	ggagaagguc cguaucuua auugaaacca cagaccuguc cacuaaaga guaaguucga	1740
55	cgucacaagu cgugucgggc agcacuaaa gagccggagg aaccggagggu ucuccaugga	1800
	gagguccuga gccgacagug ucuacuccgc accaccccg cgguccugac ccuccggguc	1860
60	ucccucgug ucguccugc ccucucggu gucgguccgu ccuguaagca cgugggggua	1920
	gcacaguucc ugccacucag ugagaaccgu gcccuuagg cgcaaggua cguggcaagg	1980
	gccggcgccu ccgaccuagc cagggccaca gaagauaccu ccaguuuugu cgcaccuacc	2040
65	gcagaggucc gcuagacagg	2060

	<210> 21	
	<211> 2056	
	<212> ARN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Nucleótido sintetizado químicamente	
10	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (1028). (1029)	
	<223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 1028 y 1029 comprende PO4	
15	<400> 21	
	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
20	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug uggcuucucc	180
	uguuccugcu gucgcucccu cugggccucc caguccuggg cgccccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu ugagggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
25	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaaug agaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggucg ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
30	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag uggccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc ccuccagau gcggccucag	600
35	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aucccuguga cccucccca gugccucucc uggcccugga aguugccacu	780
40	ccagugccca ccagccuugu ccuaauaaaa uuaaguugca ucaagcuaaa aaaaaaaaaa	840
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
45	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1080
50	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140

	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1200
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cgaacuacgu ugaauuaaaa uauuccuguu	1260
5	ccgaccaccc gugaccucac cguugaaggu cccgguccuc uccgugaccc cuccccagug	1320
	ucccuacggu gggcaguaga caggggacag gacguccgga ggggacacau gucgaagucg	1380
	aaaggggccu ccuuuaaccu caucugagcc uucucaaaacg ccuuucacag ucgucacuaa	1440
10	caagccucac cugcugcagu ccggcguaa ccuccccuc accgaaggaa gacccgaggg	1500
	ucucgggcuu cgucucacca cuccgacgcu uccggugacu gccgaaauag guguacgucg	1560
	acguccccga gggugccgac ccuucuaac uggguugucc ggaccggggc guccugucga	1620
15	aggcugucgu cccgguccgg gacggucuga agauggccga cgacgggucg gagguaggag	1680
	aagguccgua ucuuuaauug aaaccacaga ccugucacu auaagaguaa guucgacguc	1740
20	acaagucgug ucgggcagca cuuaaagagc cggaggaacc ggagguucuc cauggagagg	1800
	uccugagccg acagugucua cuccgcacca ccccgcggu ccugaccuc cgggucuccc	1860
	ucgcugucgu ccuguccuc uucggugucg guccguccug uaagcacgug gggguagcac	1920
25	aguuccugcc acucagugag aaccgugccc cuuaggcgca agguuacgug gcaagggccg	1980
	gcgccuccga ccuagccagg gccacagaag auaccuccag uuuugucgca ccuaccgcag	2040
	agguccgcua gacagg	2056

30

<210> 22
 <211> 1802
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente

40

<220>
 <221> misc. feature
 <222> (901). (902)
 <223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 901 y 902 comprende PO4

45

<400> 22

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
50	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaauugcc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgcuccu cugggccucc caguccuggg cggccacca cgccuauu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu uggaggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
55	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaau agaaauacac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaagagg auggaggucg ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420

60

65

	uggcccugcu gucgggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
	cgugggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag ugcccuucgc agccucacca	540
5	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc cccuccagau gcggccucag	600
	cugcuccacu ccgaacaau acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
10	gacggguggc auccuguga cccucccca gugccucucc ugcccugga aguugccacu	780
	ccagugccca ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	840
	aaaaaaaaa aaaaaaagcc uuguccuau aaaaauaagu ugcaucaagc ucgacucug	900
15	gggcucucag cucgaacuac guugaaaua aaauauccug uuccgaaaaa aaaaaaaaaa	960
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ccaccguga	1020
20	ccucaccguu gaaggucccg guccucuccg ugacccucc ccagugucc uacggugggc	1080
	aguagacagg ggcaggagc uccggagggg acacaugucg aagucgaaag gggccuccuu	1140
	uaaccucauc ugagccuucu caaacgccuu ucacagucgu cacuaacaag ccucaccucg	1200
25	ucgacuccgg cguagaccuc cccucuaccg aaggaagacc cgagggucuc gggcuucguc	1260
	ucaccacucc gacguuccg gugacugccg aaauaggugu acgucgacgu ccccgagggu	1320
	gccgaccuu cucaacuggu ugucccgac cggggcgucc ugucgaaggc ugucgucccg	1380
30	guccgggagc gucugaagau gccggagcag ggcuggagg uaggagaagg uccguauuu	1440
	uaauugaaac cacagaccu gucacuaaa gaguaaguuc gacgucacaa gucgugucgg	1500
35	gcagcacuau aagagccgga ggaaccggag guucuccaug gagagguccu gagccgacag	1560
	ugucuacucc gcaccacccc gcgggucug acccuccggg ucuccucgc ugucguccu	1620
	guccucuucg gugucggucc guccuguag cacguggggg uagcacaguu ccugccacuc	1680
40	agugagaacc gugcccuua ggcgcaaggu uacguggcaa gggccggcgc cuccgaccua	1740
	gccagggcca cagaagauac cuccaguuuu gucgcaccua ccgagaggu ccgcuagaca	1800
45	gg	1802
	<210> 23	
	<211> 1786	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Nucleótido sintetizado químicamente	
	<220>	
55	<221> misc_feature	
	<222> (893). (894)	
	<223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 893 y 894 comprende PO4	
60	<400> 23	
65		

	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
5	gacucaccgu ccuugacacg augggggugc acgaaugucc ugccuggcug ugguucucc	180
	ugucccugcu gucgucuccu cugggccucc caguccuggg cggcccacca cgccucaucu	240
	gugacagccg aguccuggag agguaccucu ugagggccaa ggaggccgag aaauacacga	300
10	cgggcugugc ugaacacugc agcuugaau agaaauaucac ugucccagac accaaaguua	360
	auuucuaugc cuggaaaggg auggaggugc ggcagcaggc cguagaaguc uggcagggcc	420
	uggcccugcu gucggaagcu guccugcggg gccaggcccu guuggucaac ucuucccagc	480
15	cguggggagcc ccugcagcug cauguggaua aagccgucag ugcccuucgc agccucacca	540
	cucugcuucg ggcucuggga gcccagaagg aagccaucuc cccuccagau gcggccucag	600
20	cugcuccacu ccgaacaauc acugcugaca cuuuccgcaa acucuuccga gucuacucca	660
	auuuccuccg gggaaagcug aagcuguaca caggggaggc cugcaggaca ggggacagau	720
	gacggguggc aaaaaaaaa aaaaauccu gugacccuc ccaaaaaa aaaaaaaag	780
25	ugccucuccu ggcccuggaa aaaaaaaaa aaaguugcca cuccagugcc caccaaaaa	840
	aaaaaaaaag ccuuguccua auaaaauua guugcauca gcucgacucu cggggcucuc	900
	agcucgaacu acguugaau aaaaauaucc uguuccgaaa aaaaaaaaa aaccaccgu	960
30	gaccucaccg uugaaaaaa aaaaaaagg ucccgguccu cuccgugaaa aaaaaaaaa	1020
	aaaccuccc ccagugucc uaaaaaaaa aaaaaacggu gggcaguaga caggggacag	1080
35	gacguccgga ggggacacau gucgaagucg aaaggggcu ccuuuaccu caucugagcc	1140
	uucucaaaac ccuucacag ucgucacuaa caagccucac cucgucgacu ccggcguaga	1200
	ccuccccucu accgaaggaa gacccgaggg ucucgggcuu cgucucacca cuccgacgu	1260
40	uccggugacu gccgaaauag guguacgucg acgucccga gggugccgac ccuucuaac	1320
	ugguuguccc ggaccggggc guccugucga aggcugucgu cccgguccgg gacggucuga	1380
	agaugccgga cgacgggcug gagguaggag aagguccgua ucuuuauug aaaccacaga	1440
45	cccugucacu auaagagua guucgacguc acaagucgug ucgggcagca cuauaagagc	1500
	cggaggaacc ggagguucuc cauggagagg uccugagccg acagugucua cuccgcacca	1560
	ccccgcgggu ccugaccuc cgggucucc ucgcugucgu ccuguccuc uucggugucg	1620
50	guccguccug uaagcacgug gggguagcac aguuccugc acucagugag aaccgugccc	1680
	cuuaggcgca agguuacgug gcaagggccg gcgccuccga ccuagccagg gccacagaag	1740
55	auaccuccag uuuugucgca ccuaccgcag agguccgcu gacagg	1786

<210> 24

<211> 2640

<212> ARN

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido sintetizado químicamente

65 <220>

<221> misc_feature

<222> (1320). (1321)

<223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 1320 y 1321 comprende PO4

<400> 24

5	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
10	gacucaccgu ccuugacacg augcuguuca accuucggau cuugcugaac aacgcugcgu	180
	uccggaaugg ucacaacuuc augguccgga acuucagaug cggccagccg cuccagaaca	240
	aggugcagcu caaggggagg gaccuccuca cccugaaaaa cuucaccgga gaagagauca	300
15	aguacaugcu guggcuguca gccgaccuca aaauccggau caagcagaag ggcgaauacc	360
	uuccuuugcu gcagggaaag ucccugggga ugaucuucga gaagcgcagc acucgcacua	420
	gacugucaac ugaaaccggc uucgcgcugc ugggaggaca cccugcuuc cugaccaccc	480
20	aagauaucca ucugggugug aacgaauccc ucaccgacac agcgcgggug cugucgucca	540
	uggcagacgc gguccucgcc cgcguguaca agcagucuga ucuggacacu cuggccaagg	600
25	aagccuccau uccuaucauu aauggauugu ccgaccucua ccaucccauc cagaauucugg	660
	ccgaauuauu gacucugcaa gaacauuaca gcucccugaa ggggcuuacc cuuucgugga	720
	ucggcgacgg caacaacauu cugcacagca uuaugaugag cgcugccaag uuuggaaugc	780
30	accuccaagc agcgaccccg aagggauacg agccagacgc cuccgugacg aagcuggcug	840
	agcaguacgc caaggagaac ggcacuaagc ugcugcucac caacgacccu cucgaagccg	900
	cccacggugg caacgugcug aucaccgaa ccuuggaucuc caugggacag gaggaggaaa	960
35	agaagaagcg ccugcaagca uuucaggggu accaggugac uaugaaaacc gccaaaggucg	1020
	ccgccucgga cuggaccuuc uugcacuguc ugcccagaaa gcccgaaagag guggacgacg	1080
40	agguguucua cagcccgcgg ucgcuggucu uuccggaggc cgaaaacagg aaguggacua	1140
	ucauggccgu gauggugucc cugcugaccg auuacucucc gcagcugcag aaaccaagu	1200
	ucugacgggu ggcaucccug ugacccuccc ccagugccuc uccuggcccu ggaaguugcc	1260
45	acuccagugc ccaccagccu uguccuaaua aaauuaaguu gcaucaagcu cgacucucgg	1320
	ggcucucagc ucgaacuacg uugaauuaaa auaaucugc uccgaccacc cgugaccuca	1380
50		

	ccguugaagg ucccgguccu cuccgugacc ccuccccagu gucccuacgg ugggcagucu	1440
	ugaaaccaa gacgucgacg ccccucauu ggcagucguc ccugugguag ugccgguacu	1500
5	aucaggugaa ggacaaaagc cggaggccuu ucuggucgcu ggcgcccgcac aucuugugga	1560
	gcagcaggug gagaagcccg aaagacccgu cugucacguu cuuccagguc aggcuccgcc	1620
	gcuggaaccg caaaaguuu caguggacca uggggacuuu acgaacguc gcgaagaaga	1680
10	aaaggaggag gacaggguac cucuaggucc auagccacua gucgugcaac gguggcaccc	1740
	gccgaagcuc ucccagcaac cacucgucgu cgaauacagg caagaggaac cgcaugacga	1800
	gucggucgaa gcagugccuc cgcagaccga gcgauaggaa gcccagcga cgaaccucca	1860
15	cguaagguuu gaaccgucgc gaguaguauu acgacacguc uuacaacaac ggcagcggcu	1920
	aggugcuuuc ccauucgggg aagucccucg acauuacaag aacgucucag ucuauuagcc	1980
20	ggucuagac cuaccuacc aucuccagcc uguuagguua uuacuauccu uaccuccgaa	2040
	ggaaccgguc ucacaggucu agucugacga acaugugcgc ccgcuccugg cgcagacggu	2100
	accugcuguc gugggcgcga cacagccacu ccuaagcaa gugugggucu accuauagaa	2160
25	cccaccaguc cuucgucucc acaggagggu cgucgcgcuu cggccaaagu caacugucag	2220
	aucacgcuca cgacgcgaag agcuucuagu aggggucuccu gaaagggacg ucguuuccuu	2280
	ccaauagcgg gaagacgaac uaggccuuaa acuccagccg acugucggug ucguacauga	2340
30	acuagagaag aggccacuuc aaaaaguccc acuccuccag ggaggggaa ucgacgugga	2400
	acaagaccuc gccgaccggc guagacuua aggccuggua cuucaacacu gguaaggccu	2460
35	ugcgcgcaa caagucguuc uaggcuucca acuugucgua gcacaguucc ugccacucag	2520
	ugagaaccgu gcccuuagg cgcaagguua cguggcaagg gccggcgccu ccgaccuagc	2580
	cagggccaca gaagauaccu ccaguuuugu cgcaccuacc gcagaggucc gcuagacagg	2640
40	<210> 25 <211> 3228 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Nucleótido sintetizado químicamente	
	<220> <221> misc_feature <222> (1614).(1615) <223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 1614 y 1615 comprende PO4	
	<400> 25	
55	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
60		

	gacucaccgu ccuugacacg augagcaccg ccgugcugga gaaccccggc cugggcccga	180
	agcugagcga cuucggccag gagaccagcu acaucgagga caacugcaac cagaacggcg	240
5	ccaucagccu gaucuuacgc cugaaggagg aggugggcgc ccuggccaag gugcugcgcc	300
	uguucgagga gaacgacgug aaccugaccc acaucgagag ccgccccagc cgccugaaga	360
10	aggacgagua cgaguucuuu acccaccugg acaagcgag ccugcccgc cugaccaaca	420
	ucaucaagau ccugcgccac gacaucggcg ccaccgugca cgagcugagc cgcgacaaga	480
	agaaggacac cgugcccugg ucccccgca ccauccagga gcuggaccgc uucgccaacc	540
15	agauccugag cuacggcgcc gagcuggacg ccgaccaccc cggcuucaag gaccccgugu	600
	accgcgcccg ccgcaagcag uucgcccaga ucgccuacaa cuaccgccac ggcagccca	660
	uccccccgcu ggaguacaug gaggaggaga agaagaccug gggcaccgug uucaagacct	720
20	ugaagagccu guacaagacc cagcgcugcu acgaguacaa ccacauuuu cccugcugg	780
	agaaguacug cggcuuccac gaggacaaca uccccagcu ggaggacgug agccaguucc	840
	ugcagaccug caccggcuuc cgccugcgcc ccguggccgg ccugcugagc agccgcgacu	900
25	uccuggggcg ccuggccuuc cgcguguucc acugcaccca guacaucgc caccggcagca	960
	agcccaugua ccccccgag cccgacaucu gccacgagcu gcugggccac gugcccugu	1020
30	ucagcgaccg cagcuucgcc caguucagcc aggagaucgg ccuggccagc cuggggcgcc	1080
	ccgacgagua caucgagaag cuggccacca ucuacugguu caccguggag uucggccugu	1140
	gcaagcaggg cgacagcauc aaggccuacg gcgcccggccu gcugagcagc uucggcgagc	1200
35	ugcaguacug ccugagcgag aagcccaagc ugcuccccu ggagcuggag aagaccgcca	1260
	uccagaacua caccgugacc gaguuccagc ccuguacua cguggccgag agcuucaacg	1320
	acgccaaagg gaaggugcgc aacuucgccc ccaccauucc ccgccccuuc agcgugcgcu	1380
40	acgaccccu caccagcgcc aucgaggugc uggacaacac ccagcagcug aagaucugg	1440
	ccgacagcau caacagcgag aucggcaucc ugugcagcg ccugcagaag aucaaguaac	1500
45	ggguggcauc ccugugaccc cuccccagug ccucuccugg ccuggaagu ugccacucca	1560
	gugcccacca gccuuguccu aaaaaauua aguugcauca agcucgacuc ucggggcucu	1620
	cagcucgaac uacguugaau uaaaauaau cuguuccgac caccgugac cucaccguug	1680
50	aaggucccg uccucuccu gacccuccc caguguccu acggugggca augaacuaga	1740
	agacguccg cgacgugucc uacggcuaga gcgacaacua cgacagccg uccuagaagu	1800
	cgacgacca caacaggucg uggagcuacg cgaccacau cccagcauc gcgugcgacu	1860
55	uccccgcccc cuaccaccgc cgcuucaacg cguggaagag gaaccgcagc aacuucgaga	1920
	gccggugcau cauguccccg accuugagcc agugccacau caagaccuac cgccagaaga	1980
60	ggucgagguc cccgucgucg aaccgaaga gcgaguccgu caugacgucg agcggcuucg	2040

	acgagucguc cggccgcggc auccggaacu acgacagcgg gacgaacgug uccggcuuga	2100
5	ggugccacuu ggucaucuac caccggucga agagcuacau gagcagcccc cgcggguccg	2160
	accgguccgg cuagaggacc gacuugaccc gcuucgacgc cagcgacuug uccccgugca	2220
	ccgggucguc gagcaccguc uacagcccga gccccacau guacccgaac gacggcaccg	2280
10	ccuacaugac ccacgucacc uugugcgccu uccgguccgg cggguccuuc agcgccgacg	2340
	agucguccgg cgggugcccc gcguccgccu ucggccacgu ccagacgucc uugaccgagu	2400
	gcaggagguc gacccccuac aacaggagca ccuucggcgu caugaagagg ucguccccc	2460
15	ucuacaccaa caugagcauc guccgcaccc agaacauguc cgagaagucc cagaacuugu	2520
	gccacggggg ccagaagaag aggaggaggu acaugaggug cgccccuac ccgaccggca	2580
	ccgccaucaa cauccgcuac agccgcuuga cgaacgccgc ccgcgccaug ugccccagga	2640
20	acuucggccc caccagccgc aggucgagcc gcggcaucga guccuagacc aaccgcuucg	2700
	ccaggucgag gaccuaccac gccccuugg ucccugucca caggaagaag aacagcgccg	2760
25	agucgagcac gugccaccgc ggcuaacagca ccgcguccua gaacuacuac aaccagucc	2820
	gcccguccga cgcgaacagg uccacccacu ucuugagcau gagcaggaag aaguccgccg	2880
	accccgccga gagcuacacc caguccaagu gcagcaagag gagcuugucc gcgucgugga	2940
30	accggucccg cgggugggagg aggaaguccg acuucuaguc cgacuaccgc ggcaagacca	3000
	acgucaacag gagcuacauc gaccagagga ccggcuucag cgagucgaac gccggguccg	3060
	gccccaaag gucgugccgc cagcaguagc acaguuccug ccacucagug agaaccgugc	3120
35	cccuuaggcg caagguuacg uggcaagggc cggcgccucc gaccuagcca gggccacaga	3180
	agauaccucc aguuuugucg caccuaccgc agagguccgc uagacagg	3228

40 <210> 26
 <211> 9396
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Nucleótido sintetizado químicamente

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (4698). (4699)
 <223> Puente 3'-3' entre nucleótidos en las posiciones 4698 y 14699 comprende PO4
 <400> 26

55	ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac	60
	cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu	120
	gacucaccgu ccuugacacg augcaacgcu cuccucuuga aaaggccucg guggugucca	180

60

65

	agcucuucuu	cucguggacu	agacccaucc	ugagaaaggg	guacagacag	cgcuuggagc	240
	uguccgauau	cuaucaaauc	ccuuccgugg	acuccgcgga	caaccugucc	gagaagcucg	300
5	agagagaaug	ggacagagaa	cucgccucua	agaagaaccc	gaagcugauu	aaugcgcuaa	360
	ggcggugcuu	uuucuggcgg	uucauguucu	acggcaucuu	ccucuaccug	ggagaggguca	420
	ccaaggccgu	gcagccccug	uugcuggggac	ggauuauugc	cuccuacgac	cccgacaaca	480
10	aggaagaaag	aagcaucgcu	aucuacuugg	gcaucggucu	gugccugcuu	uucaucgucc	540
	ggaccucuu	guugcauccu	gcuauuuucg	gccugcauca	cauuggcaug	cagaugagaa	600
15	uugccauguu	uucccugauc	uacaagaaaa	cucugaagcu	cucgagccgc	gugcuugaca	660
	agauuuccau	cggccagcuc	gugucccugc	ucuccaacia	ucugaacaag	uucgacgagg	720
	gccucgcccu	ggcccacuuc	guguggaucg	ccccucugca	aguggcgcuu	cugauggggc	780
20	ugaucuggga	gcugcugcaa	gccucggcgu	ucugugggcu	uggauuccug	aucgugcugg	840
	cacuguucca	ggccggacug	ggcggauga	ugaugaagua	cagggaccag	agagccggaa	900
	agauuuccga	acggcuggug	aucacuucgg	aaaugaucga	aaacauccag	ucagugaagg	960
25	ccuacugcug	ggaagaggcc	auggaaaaga	ugauugaaaa	ccuccggcaa	accgagcuga	1020
	agcugacccg	caaggccgcu	uacgugcgcu	auuucaacuc	guccgcuuuc	uucuuucccg	1080
	gguucuuugu	gguguuucuc	uccgugcucc	ccuacgccc	gauuaaggga	aucauccuca	1140
30	ggaagaucuu	caccaccauu	uccuucugua	ucgugcuccg	cauggccgug	acccggcagu	1200
	ucccaugggc	cgugcagacu	ugguacgacu	cccugggagc	cauaaacaag	auccaggacu	1260
35	uccuucaaaa	gcaggaguac	aagaccucug	aguacaaccu	gacuacuacc	gaggucguga	1320
	uggaaaacgu	caccgcccuu	ugggaggagg	gauuuggcga	acuguucgag	aaggccaagc	1380
	agaacaacia	caaccgcaag	accucgaacg	gugacgacuc	ccucuucuuu	ucaaacuua	1440
40	gccugcucgg	gacgcccug	cugaaggaca	uuacuuaa	gaucgaaaga	ggacagcucc	1500
	uggcgguggc	cggaucgacc	ggagccggaa	agacuucccu	gcugauggug	aucaugggag	1560
	agcuugaacc	uagcgaggga	aagaucaagc	acuccggccg	caucagcuuc	uguagccagu	1620
45	uuuccuggau	caugcccgga	accuuuaagg	aaaacaucuu	cuucggcgug	uccuacgaug	1680
	aauaccgcua	ccgguccgug	aucaaagccu	gccagcugga	agaggauuu	ucaaaguucg	1740
50	cggagaaaga	uaacaucgug	cugggcgaag	ggguuuuac	cuugucgggg	ggccagcggg	1800
	cuagaauuc	gcuggccaga	gccguuaua	aggacgccga	ccugauuc	cuggacuccc	1860
	ccuucggaua	ccuggacguc	cugaccgaaa	aggagauuu	cgaaucgugc	gugugcaagc	1920
55	ugauggcuua	caagacucgc	auccucguga	ccuccaaaau	ggagaccug	aagaaggcag	1980
	acaagauucu	gauucugcau	gagggguccu	ccuacuuua	cggcacuuuc	ucggaguugc	2040
60							

	agaacuugca gcccgacuuc ucaucgaagc ugauggguug cgacagcuuc gaccaguucu	2100
	ccgccgaaag aaggaacucg auccugacgg aaaccuugca ccgcuucucu uuggaaggcg	2160
5	acgccccugu gucauggacc gagacuaaga agcagagcuu caagcagacc ggggaauucg	2220
	gcgaaaagag gaagaacagc aucuugaacc ccauuacuc cauccgcaag uucucaaucg	2280
10	ugcaaaagac gccacugcag augaacggca uugaggagga cuccgacgaa cccuugaga	2340
	ggcgccuguc ccuggugccg gacagcgagc agggagaagc cauccugccu cggauuuccg	2400
	ugaucuccac ugguccgacg cuccaagccc ggcgggcgga guccgugcug aaccugauga	2460
15	cccacagcgu gaaccagggc caaaacauuc accgcaagac uaccgcaucc acccggaag	2520
	ugucccuggc accucaagcg aaucuuaccg agcucgacau cuacucccg agacugucgc	2580
	aggaaaccgg gcucgaaaau uccgaagaaa ucaacgagga ggauugaaa gagugcuucu	2640
20	ucgacgauau ggagucgaua cccgccguga cgacuuggaa cacuuucug cgguacauca	2700
	cugugcacia gucauugauc uucgugcuga uuuggugccu ggugauuuuc cuggccgagg	2760
	ucgcgccuc acuggugug cucuggcugu ugggaacac gccucugcaa gacaagggaa	2820
25	acuccacgca cucgagaaac aacagcuauug ccgugauuau cacuuccacc uccucuauu	2880
	acguguucua caucucguc ggagugggcg auaccugcu cgcgauuggu uucucagag	2940
30	gacugccgcu gguccacacc ugaucaccg ucagcaagau ucuucaccac aagauguugc	3000
	auagcgugcu gcaggcccc auguccacc ucaacacucu gaaggccgga ggcauucuga	3060
	acagauucuc caaggacauc gcuaucugg acgaucuccu gccgcuuacc aucuuugacu	3120
35	ucauccagcu gcugcugauc gugauuggag caaucgcagu gguggcgug cugcagccuu	3180
	acauuuucgu ggccacugug ccggucauug uggcgaucau caugcugcg gccuacuucc	3240
	uccaaaccag ccagcagcug aagcaacugg aauccgaggg acgaucuccc aucuucacuc	3300
40	accuugugac gucguugaag ggacugugga cccuccgggc uuucggacgg cagccuacu	3360
	ucgaaaccu cuuccacaag gcccugaacc uccacaccgc caauugguuc cuguaccugu	3420
45	ccaccugcg gugguuccag augcgcaucg agauguuuu cgucaucuc uucaucgcg	3480
	ucacauucau cagcauccug acuaccggag agggagaggg acgggucgga auaauccuga	3540
	cccucgccau gaacauuau agcaccugc agugggcagu gaacagcucg aucgacgug	3600
50	acagccugau gcgaagcguc agccgcgugu ucaaguucau cgacaugccu acugagggaa	3660
	aaccacuaa guccacuaag ccuacaaaa auggccagcu gagcaagguc augaucucg	3720
	aaaacucca cgugaagaag gacgauuuu ggccuccgg aggucaaaug accgugaagg	3780
55	accugaccgc aaaguacacc gagggaggaa acgccauucu cgaaaacauc agcuucucca	3840
	uuucgcccgg acagcggguc ggccuucuc ggcgaccgg uuccgggaag ucaacucugc	3900
60	ugucggcuuu ccuccggcug cugaauaccg agggggaaau ccaauugac ggcgugucu	3960

	gggauuccau uacucugcag caguggcgga aggccuucgg cgugaucucc cagaaggugu	4020
	ucaucuucuc ggguaaccuuc cggaagaacc uggauccuua cgagcagugg agcgaccaag	4080
5	aaaucuggaa ggucgccgac gaggucggcc ugcgcuccgu gauugaacaa uuuccuggaa	4140
	agcuggacuu cgugcucguc gacgggggau guguccuguc gcacggacau aagcagcuca	4200
	ugugccucgc acgguccgug cucuccaagg ccaagauucu gcugcuggac gaaccuucgg	4260
10	cccaccugga uccggucacc uaccagauca ucaggaggac ccugaagcag gccuuugccg	4320
	auugcaccgu gauucucugc gagcaccgca ucgaggccau gcuggagugc cagcaguucc	4380
15	uggucaucga ggagaacaag guccgccaa acgacuccau ucaaaagcuc cucaacgagc	4440
	ggucgcuguu cagacaagcu auuucaccgu ccgauagagu gaagcucuuc ccgcaucgga	4500
	acagcucaaa gugcaauucg aagccgcaga ucgcagccuu gaaggaagag acugaggaag	4560
20	aggugcagga caccgggcuu uaacgggugg caucccugug accccucccc agugccucuc	4620
	cuggcccugg aaguugccac uccagugccc accagccuug uccuaauaaa auuaaguugc	4680
	aucaagcucg acucucgggg cucucagcuc gaacuacguu gaauuaaaau aauccguuc	4740
25	cgaccacccg ugaccucacc guugaagguc ccgguccucu ccgugacccc ucccagugu	4800
	cccuacggug ggcaauuucg gccacagga cguggagaag gagucagaga aggaaguucc	4860
	gacgcuaagc gccgaagcua aacgugaaac ucgacaaggc uacgcccuc ucgaagugag	4920
30	auagccugcc acuuuaucga acagacuugu cgcuggcgag caacuccucg aaaacuuacc	4980
	ucagcauaac cgccuggaac aagaggagcu acugguccuu gacgaccgug aggucguacc	5040
35	ggagcuacgc cagcagcugc ucuaugugcc acguuagccg uuuccggacg aagucccagg	5100
	aggacuacua gaccauccac uggccuaggu ccacccggcu uccaagcagg ucgucgucuu	5160
	agaaccggaa ccucucgugc cuggcacgcu ccguguacuc gacgaauaca ggcacgcugu	5220
40	ccuguguagg gggcagcugc ucgugcuuca ggucgaaagg uccuuuaaca aguagugcc	5280
	ucgcguccgg cuggagcagc cgcuggaagg ucuaaagaac cagcgaggug acgagcauuc	5340
	cuagguccaa gaaggccuuc caugggcucu ucuacuugug gaagacccc uagugcggcu	5400
45	uccggaaggc ggugacgacg ucucuuuacc uuaggguuuc gugcggcagu uaaaccuaaa	5460
	gggggagcca uaagucgucg gccuccuuuc ggcugucguc ucaacugaag ggccuuggcc	5520
50	aggcggguc uuccggcugg gcgacagggc cgcuuuaccu cuucgacuac aaaagcucu	5580
	accgcaaagg agggagccac augaaacgcc aguccaggaa gugccaguaa acuggaggcc	5640
	ucccgguua uagcaggaag aagugcacc ucaaaagcua cuaguacugg aacgagucga	5700
55	ccgguaaaaa cauccgaau caccugaauc acccaaaagg gagucauccg uacagcuacu	5760
	ugaacuugug cgccgacugc gaagcguagu ccgacaggug cagcuagcuc gacaagugac	5820
60		

	gggugacguc ccacgaguau uacaaguacc gcucccaguc cuaauaaggc ugggcagggga	5880
	gagggagagg ccaucagucc uacgacuacu uacacuggcg cuacuucuuc uacugcuuuu	5940
5	aguagagcua cgcguagacc uugguggcgu cccaccuguc cauguccuug guuaaccgcc	6000
	acaccuccaa gucccggaa accuucucucc aaagcuucau cccgacggca ggcuuucggg	6060
10	ccucccaggu gucagggaag uugcugcagu guuccacuca cuucuacccc cuagcagggga	6120
	gccuaagguc aacgaagucg acgaccgacc aaaccuccuu cauccggggcg ucguacuacu	6180
	ugcgguuuua cuggccgugu caccggugcu uuuacauucc gacgucgugg cggugggugac	6240
15	gcuaacgagg uuagugcuag ucgucgucga ccuacuucag uuucuaccu ucgccguccu	6300
	cuagcagguc cuaucgcuac aggaaccucu uagacaaguc uuacggaggc cggaagucuc	6360
	acaacuccca ccuguacccc cggacgucgu gcgauacguu guagaacacc acuucuuaga	6420
20	acgacugcca cuaguuccac accuggucgc cgucaggaga cuucuuuggg uagcgcucgu	6480
	cccuauggcg gugaggcugc aucuacauu ugugcauuau ucuccuccac cuucacuauu	6540
	agugccguau cgacaacaaa gagcucacgc accucaaagg gaacagaacg ucuccgcaca	6600
25	aaggguuugc ggucucgugg ugguacuccc ggcgcuggag cggguccuuu uagugguccg	6660
	ugguuuaguc gugcuucuag uuacugaaca cgugucacua cauggcgucu auucacaagg	6720
30	uucagcagug ccgcccuaug cugagguaua gcagcuucu cgugagaaag ucuaggagga	6780
	gcaacuaaag aagccuuuaa agcucgggcc aaaggacgcu gucagaggcc cucaucuaca	6840
	gcucgagcca uucuaagcga acuccacggu ccugugaaa ggcccaccua cgccaucaga	6900
35	acgccacuua caaaaccggg accaagugcg acaccagua guccaagucg ugccugacgg	6960
	cggcggcccg aaccucgcag ccuggucacc ucuagugccu uuaggcuccg uccuaccgaa	7020
	gagggacgag cgacaggccg uggucccugu ccgcggagag uuccccaagc agccucagga	7080
40	ggaguuaagg caaguagacg ucaccgcaga aaacugcua acucuugaac gccuaccuca	7140
	auuaccccaa guucuaagc aagaaggaga aaagcgguu aaggggccag acgaacuucg	7200
45	agacgaagaa ucagagccag guacuguguc cccgcagcgg aagguuucuc uucgccacgu	7260
	uccaaaggca guccuagcuc aaggaagaaa gccgccucu gaccagcuuc gacagcguug	7320
	gguagucgaa gcuacucuuc agcccagcgu ucaagacguu gaggcucuuc cacggcauuu	7380
50	ucauccuccu ggggaguacg ucuuagucu agaacagacg gaagaagucc acgagguaaa	7440
	accuccagug cuccuacgcu cagaacaauc gguagucgaa cgugugcgug cuaagcuucu	7500
	agaggaaaag ccaguccugc agguccauag gcuuuccccu cagguccucu auguccagcc	7560
55	gcaggaaauu guggcgagac cggucgcucu aagaucggc gaccgggggg cuguuccauu	7620
	augggggaag cgggucguc uacaauagaa agaggcgcuu gaaacuuuau aggagaaggu	7680
60	cgaccguccg aaacuaguc cuggccaucg ccauaaguag cauccuguc ggcuucuacu	7740

	acaaaaggaa uuaccaaggc ccguacuagg uccuuuugac cgaugucuuc gacuacgccg	7800
	gccucacgaa cuagaaaggg agcgauccaa guucgagagg guacuagugg uagucguccc	7860
5	uucagaaagg ccgaggccag cuaggccggu ggcgguccuc gacaggagaa agcuagaacu	7920
	ucaauuacag gaagucgugc ccgcagggcu cguccgacuu caaacuuuuc uucucccuca	7980
	gcaguggcaa gcuccagaac gccacaaca acaagacgaa ccggaagagc uugucaagcg	8040
10	guuuagggag gagguuuuc cgccacugca aaagguagug cuggagccau caucagucca	8100
	acaugagcuc ccagaacaug aggacgaaaa cuuccuucag gaccuagaac aauuaccgag	8160
15	ggucccucag caugguucag acgugccggg uacccuugac ggcccagugc cgguacgccu	8220
	cgugcuauqu cuuccuuuac caccacuucu agaaggacuc cuacuaaggg aauuaguccc	8280
	gcauccccuc gugccucucu uuguggugcu ucuugggccu cuucuucuuu cgccugcuca	8340
20	acuuuauccg gugcauucgc cggaacgccc agucgaaguc gagccaaacg gccuccaaaa	8400
	guuaguagaa aagguaccgg agaagggugc ucauccggaa gugacugacc uacaaaagcu	8460
	aguaaaggcu ucacuagugg ucggcaagcc uuuagaaagg ccgagagacc agggacauga	8520
25	aguaguagua ggcgggguca ggccggaccu ugucacgguc gugcuagucc uuagguucgg	8580
	gugucuucag gcuccgaacg ucgucgaggg ucuaguccgg guagucuucg cggugaacgu	8640
30	cuccccgcua ggugugcuuc acccgguccc gcuccgggag cagcuugaac aagucuaaca	8700
	accucucguc ccugugcucg accggcuacc uuuagaacag uucgugcgcc gagcucucga	8760
	agucucaaaa gaacaucuag uccuuuuugu accguuaaga guagacguac gguuacacua	8820
35	cguccggcuu uuauccguccu acguuguucu cccaggccug cuacuuuucg uccgugucug	8880
	gcuacggguu caucuaucgc uacgaagaaa gaaggaacaa cagccccagc auccccguu	8940
	auuaggcagg gucguugucc ccgacgugcc ggaaccacug gagagggucc aucuccuucu	9000
40	acggcaucuu guacuuggcg gucuuuuucg uggcggaauuc gcguaauuag ucgaagccca	9060
	agaagaaacu ccgcucaaga gacaggguaa gagagagcuc gaagagccug uccaacaggc	9120
45	gccucagguu ccuucccuua acuaucuaa gccugucgag guucgcgaca gacaugggga	9180
	aagaguccua ccagauccag gugcucuucu ucucgaaccu gugguggcuc cggaaaaguu	9240
	cuccucucgc aacguagcac aguuccugcc acucagugag aaccgugccc cuuaggcgca	9300
50	agguuacgug gcaagggccg gcgcuccga ccuagccagg gccacagaag auaccuccag	9360
	uuuugucgca ccuaccgcag agguccgcua gacagg	9396

REIVINDICACIONES

1. Un ácido nucleico codificante multimérico (MCNA) que comprende dos o más polinucleótidos codificadores unidos en sus extremos 3' a través de un puente oligonucleotídico que comprende un enlace fosfodiéster invertido 3'-3' de manera que el compuesto de ácido nucleico de codificación multimérica comprende dos o más extremos 5'; en donde cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores es un polirribonucleótido sintético que codifica una proteína de interés.
2. El MCNA de la reivindicación 1, en donde:
 - a) cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores codifica la misma proteína; o
 - b) cada uno de los dos o más polinucleótidos codificadores codifica una proteína distinta.
3. El MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto comprende:
 - a) tres o más polinucleótidos codificadores;
 - b) cuatro o más polinucleótidos codificadores; y/o
 - c) cinco o más polinucleótidos codificadores.
4. El MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno o más de los polinucleótidos codificadores comprenden una región 5' no traducida (5' UTR) y/o una región 3' no traducida (3' UTR), opcionalmente en donde uno o más de los polinucleótidos codificadores comprenden una UTR 3', en donde opcionalmente la UTR 3' tiene una longitud de 5-2.000 nucleótidos.
5. El MCNA de la reivindicación 4, en donde el 3' UTR:
 - a) comprende una pluralidad de segmentos multi-A con espaciadores entre ellos, opcionalmente en donde:
 - i) cada uno de los segmentos multi-A comprende 8-50 adenosinas consecutivas
 - ii) la pluralidad de segmentos multi-A varía de 1 a 100;
 - iii) los espaciadores tienen diferentes longitudes que van de 5 a 100; y/o
 - iv) los espaciadores comprenden ADN, ARN y/o bases modificadas opcionalmente en donde las bases modificadas se seleccionan de 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina; y/o
 - b) comprende una estructura de pseudonudo; y/o
 - c) no va seguido de una cola de poliadenilación (poli-A).
6. El MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde uno o más de los polinucleótidos codificadores comprenden una cola poli-A opcionalmente en donde la cola poli-A tiene una longitud de 25-5.000 nucleótidos.
7. El MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde la UTR 3' se une a proteínas de unión a poli-A (PABP) y/o la UTR 3' comprende un motivo de secuencia de "bucle de beso".
8. El MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
 - a) los nucleótidos que comprenden el puente oligonucleotídico se seleccionan del grupo que consiste en 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metiladenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina; y/o
 - b) el puente de oligonucleótidos comprende al menos un enlace covalente a un resto activo, opcionalmente, en donde el resto activo es un grupo diana, péptido, agente de contraste, molécula pequeña, proteína, ADN y/o ARN.
9. El MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
 - I) los polinucleótidos codificadores comprenden uno o más nucleótidos modificados opcionalmente en donde:
 - a) los nucleótidos modificados se seleccionan del grupo que consiste en 2'-OMe-A, 2'-OMe-G, 2'-OMe-C, 2'-OMe-U, 2'-FA, 2'-FG, 2'-FC, 2'-FU, LNA-A, LNA-G, LNA-C, LNA-U, N6-metilo-adenosina, 2-tiouridina (2sU), 5-metilo-citidina (5mC), pseudouridina (ΨU) y 1-metilo-pseudouridina, opcionalmente en donde los nucleótidos modificados sustituyen al 1-100% de bases nativas correspondientes, opcionalmente en las que:
 - i) al menos el 25% de las uridinas se reemplazan con 2-tiouridinas; y/o
 - ii) el 100% de las citidinas se reemplazan por 5-metilcitidinas; y/o

b) los nucleótidos modificados se modifican adicionalmente con una sustitución 4'-tio en el anillo de ribosa; y/o

5 II) los nucleótidos nativos de los polinucleótidos se modifican con una sustitución 4'-tio en el anillo de ribosa.

10. El MCNA de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

10 a) los dos o más polinucleótidos codificadores comprenden un polinucleótido codificador de una proteína terapéutica; y/o

b) los dos o más polinucleótidos codificadores comprenden un polinucleótido codificador de una enzima, un receptor, un ligando, una cadena ligera o una cadena pesada de un anticuerpo, una nucleasa y/o una proteína de unión al ADN, opcionalmente donde dos o más polinucleótidos codificadores comprenden un polinucleótido codificador de una nucleasa.

15 11. Una composición que comprende el MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores encapsulado o complejoado con un vehículo de administración.

20 12. La composición de la reivindicación 11, en donde el vehículo de administración se selecciona del grupo que consiste en liposomas, nanopartículas lipídicas, nanopartículas lipídicas sólidas, polímeros, virus, geles sol y nanogeles.

25 13. Una composición que comprende el MCNA de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en terapia.

30 14. La composición para uso según la reivindicación 13, en donde MCNA se administra mediante una vía de administración seleccionada del grupo que consiste en administración intravenosa, administración subcutánea, administración oral, administración subdérmica, administración ocular, administración pulmonar por inyección intratraqueal, administración intramuscular, administración intratecal, o administración intraarticular, en donde opcionalmente la administración pulmonar por inyección intratraqueal comprende administrar la MCNA por nebulización.

35 15. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en donde el MCNA comprende un polinucleótido codificante que codifica:

- a) ARNm del Regulador de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (hCFTR)
- b) ARNm de fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH); o
- c) ARNm de ornitina transcarbamilasa humana (hOTC).

40

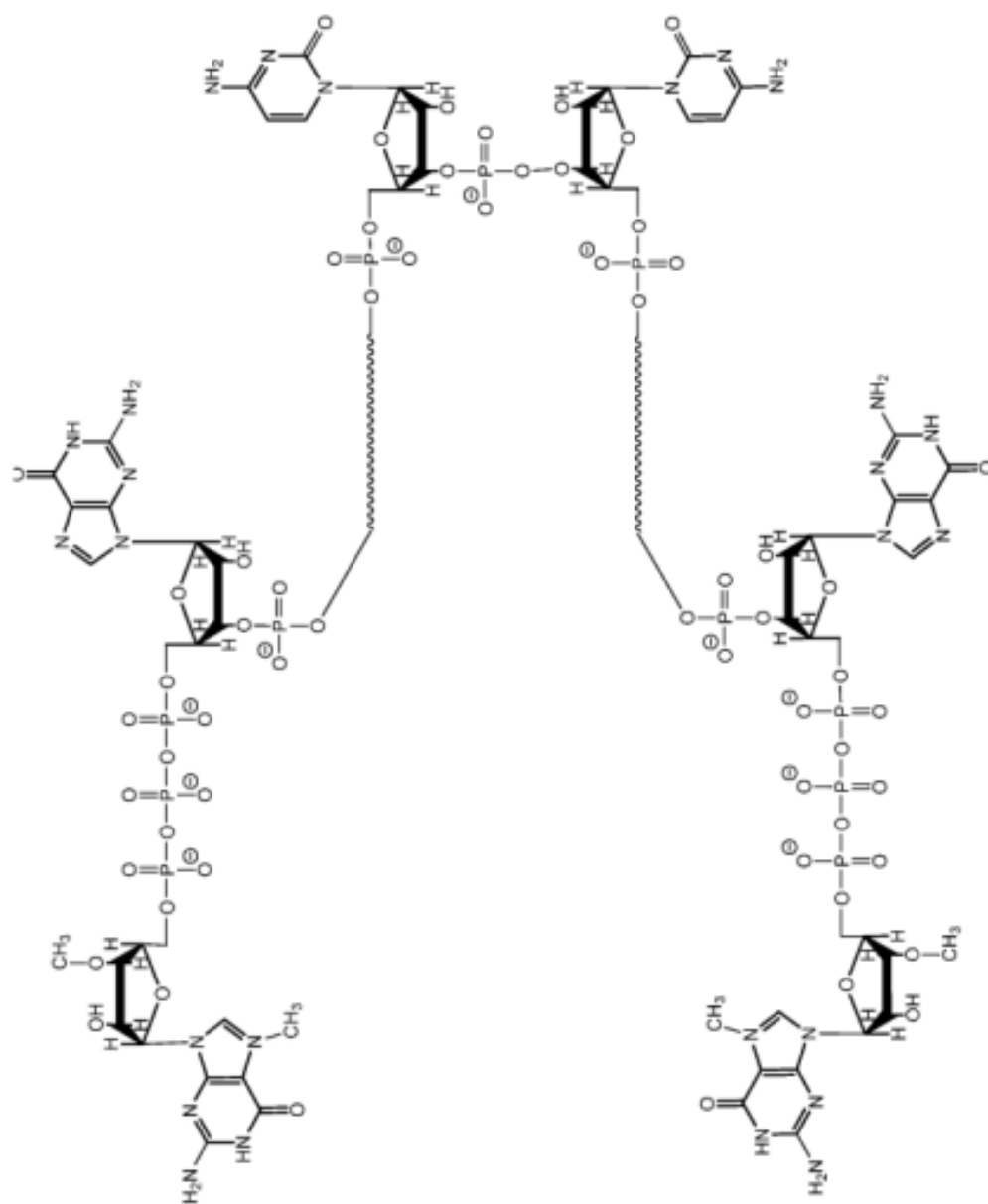


FIGURA 1

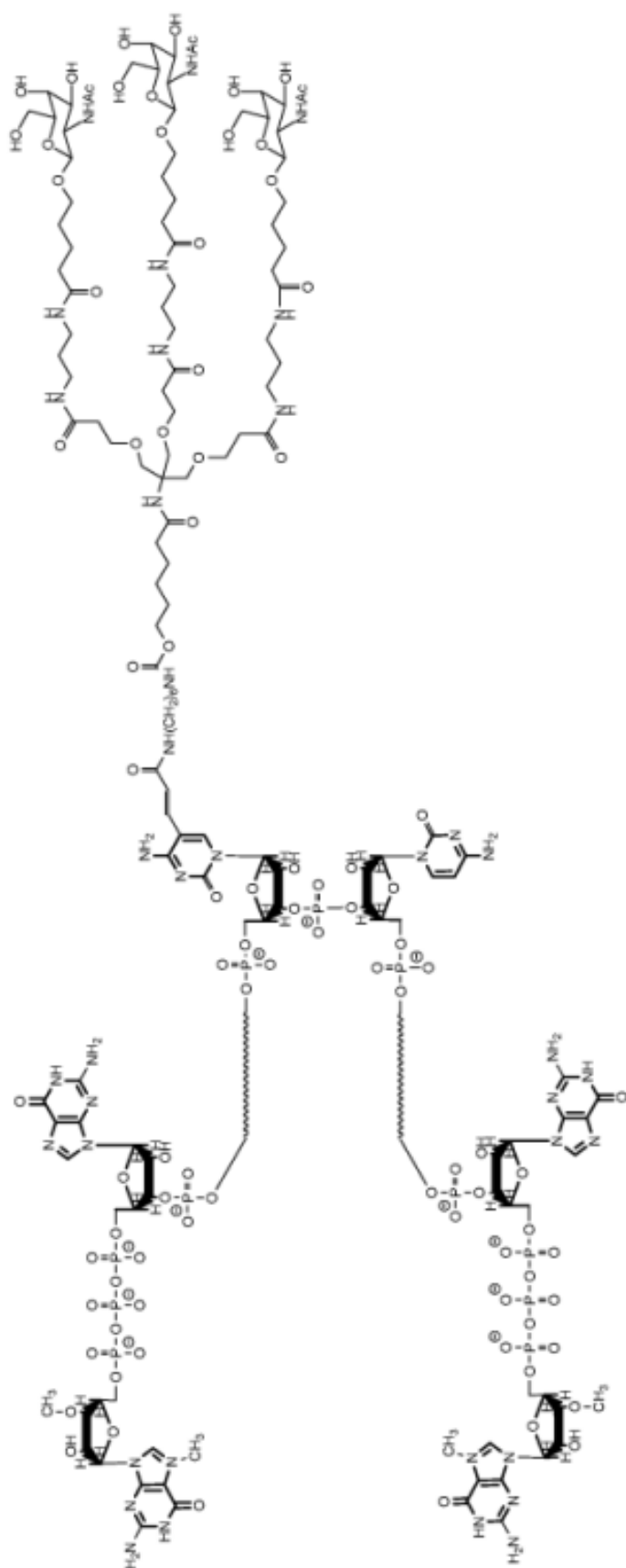


FIGURA 2

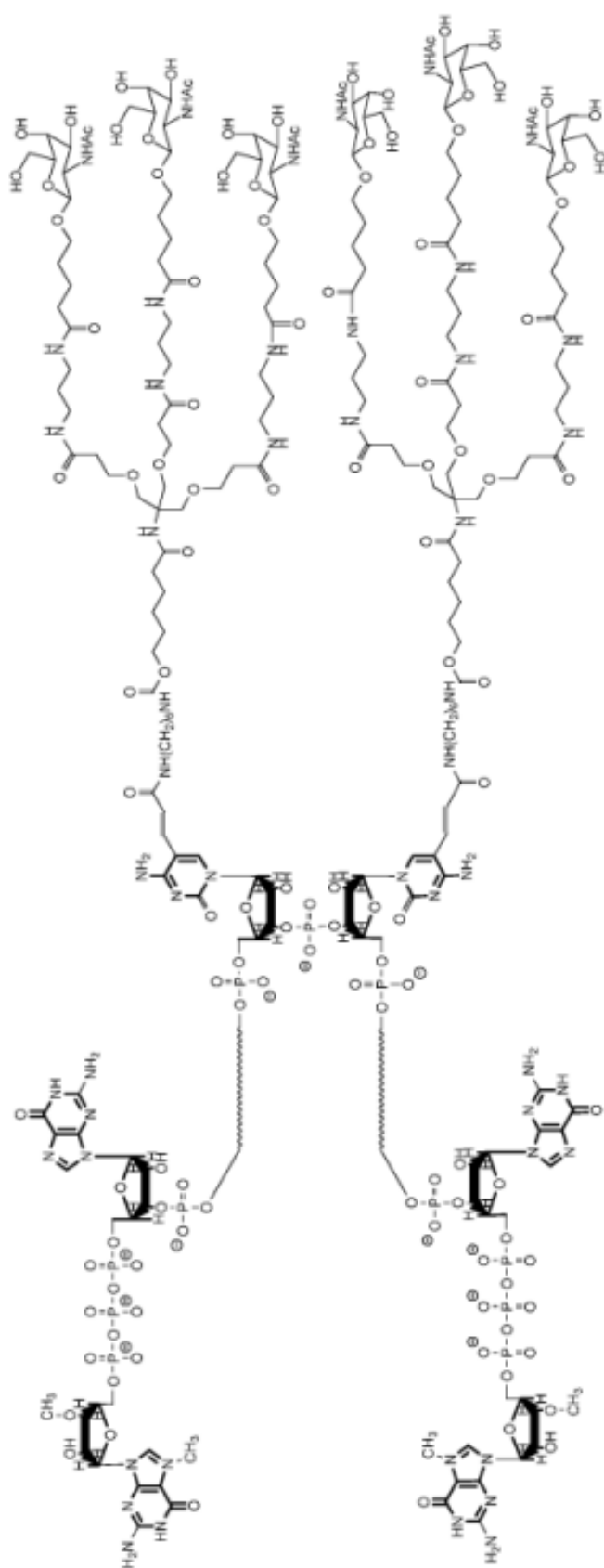


FIGURA 3

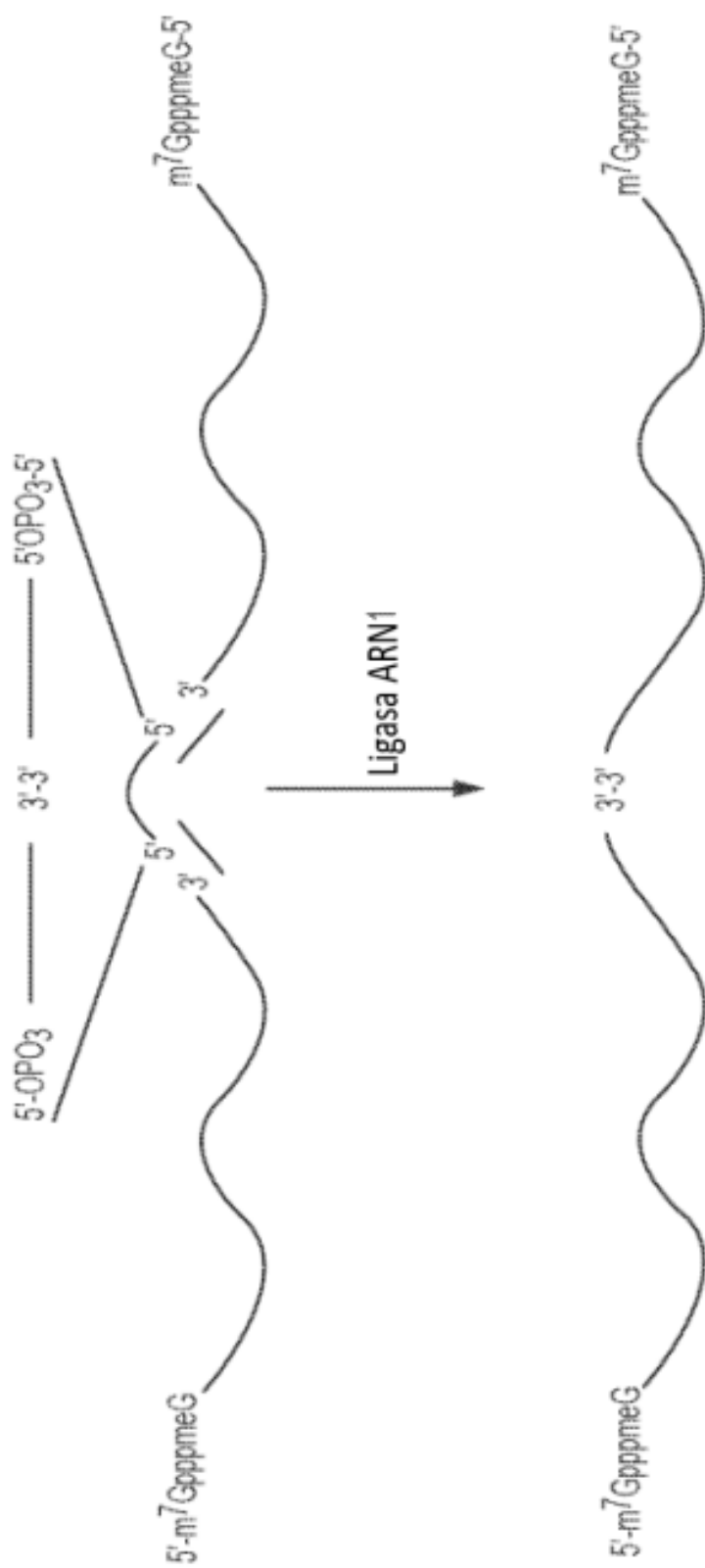


FIGURA 4

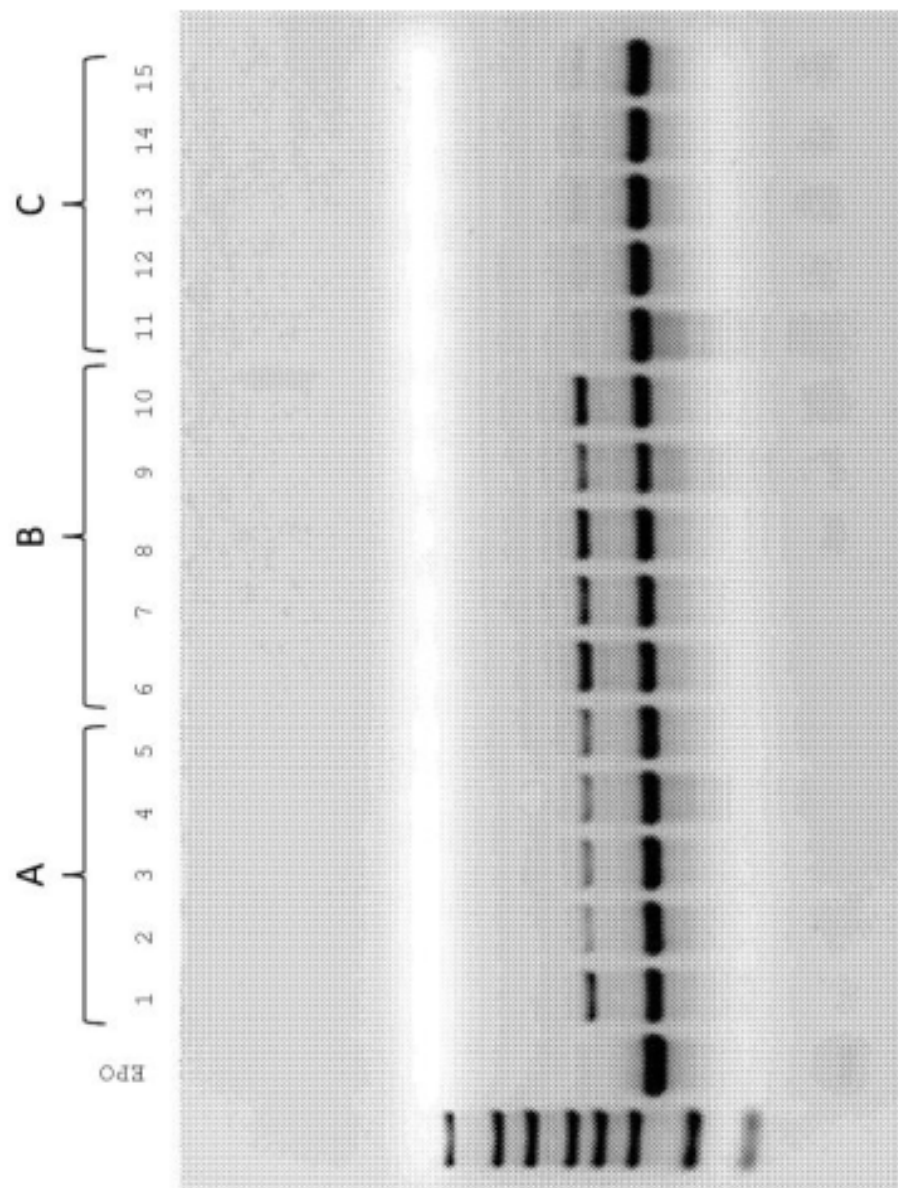


FIGURA 5

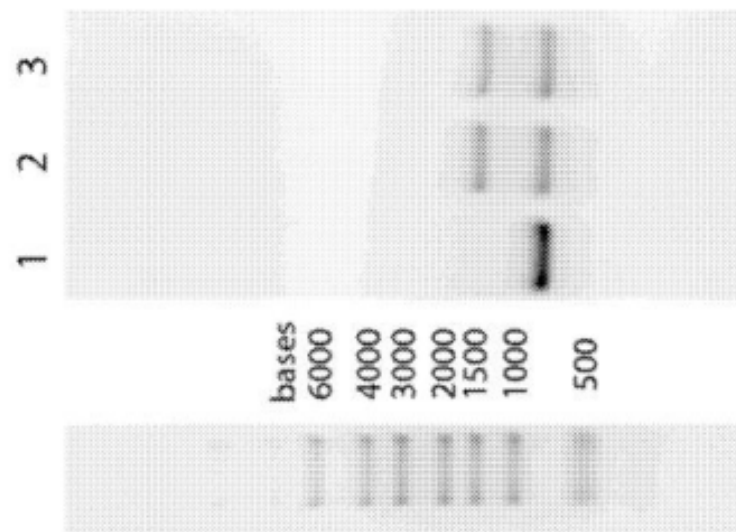


FIGURA 6

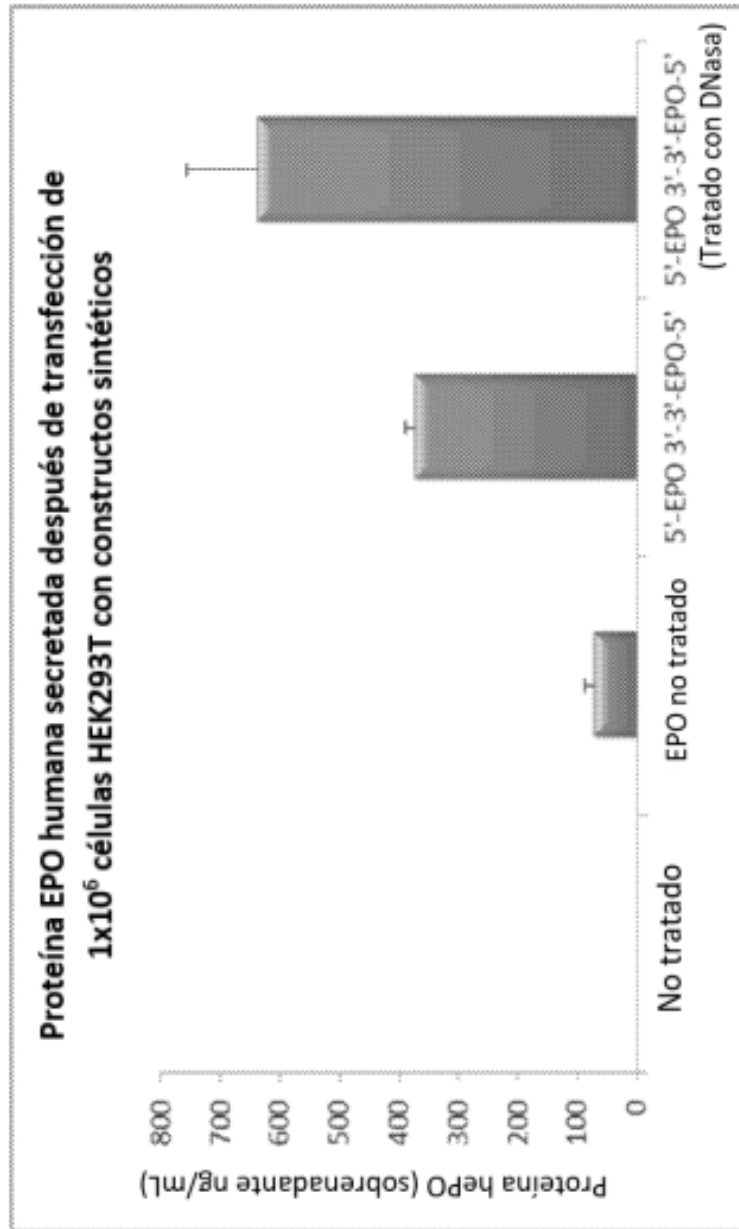


FIGURA 7

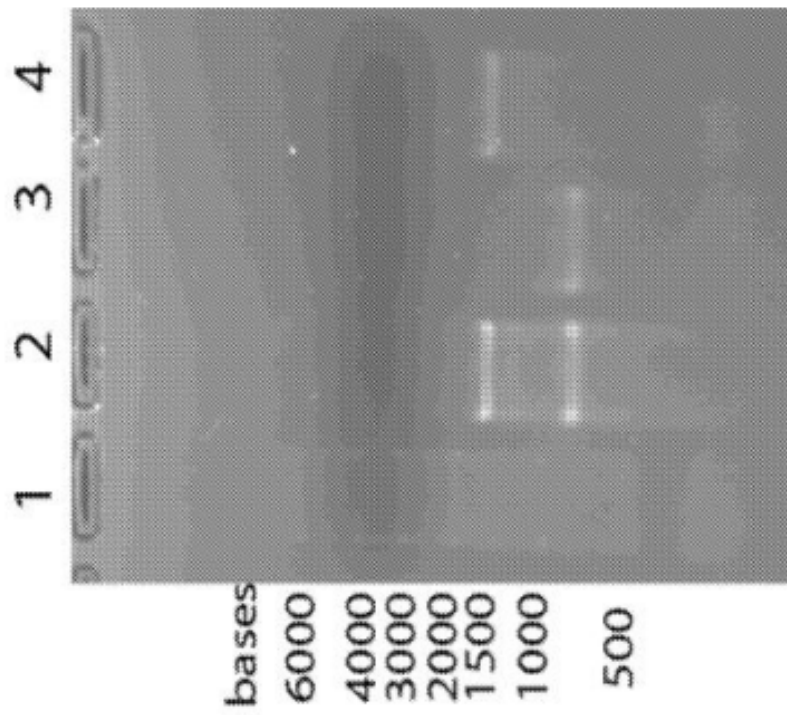


FIGURA 8

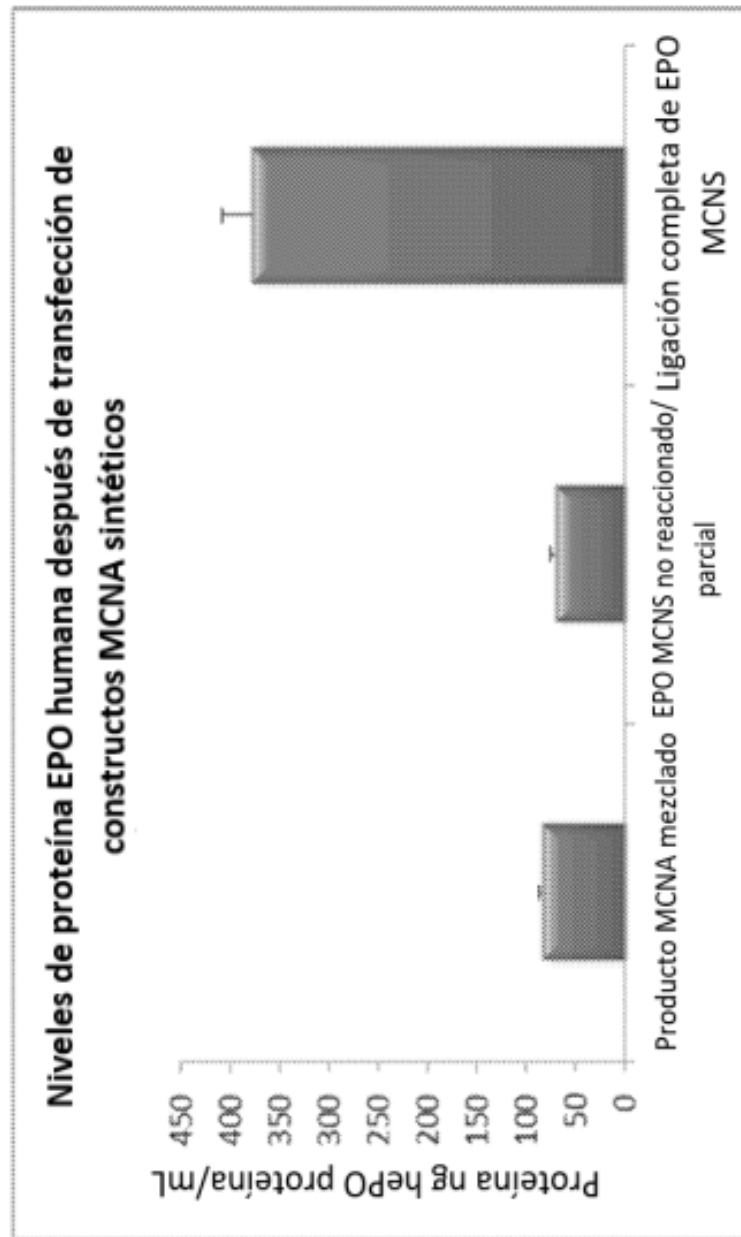


FIGURA 9

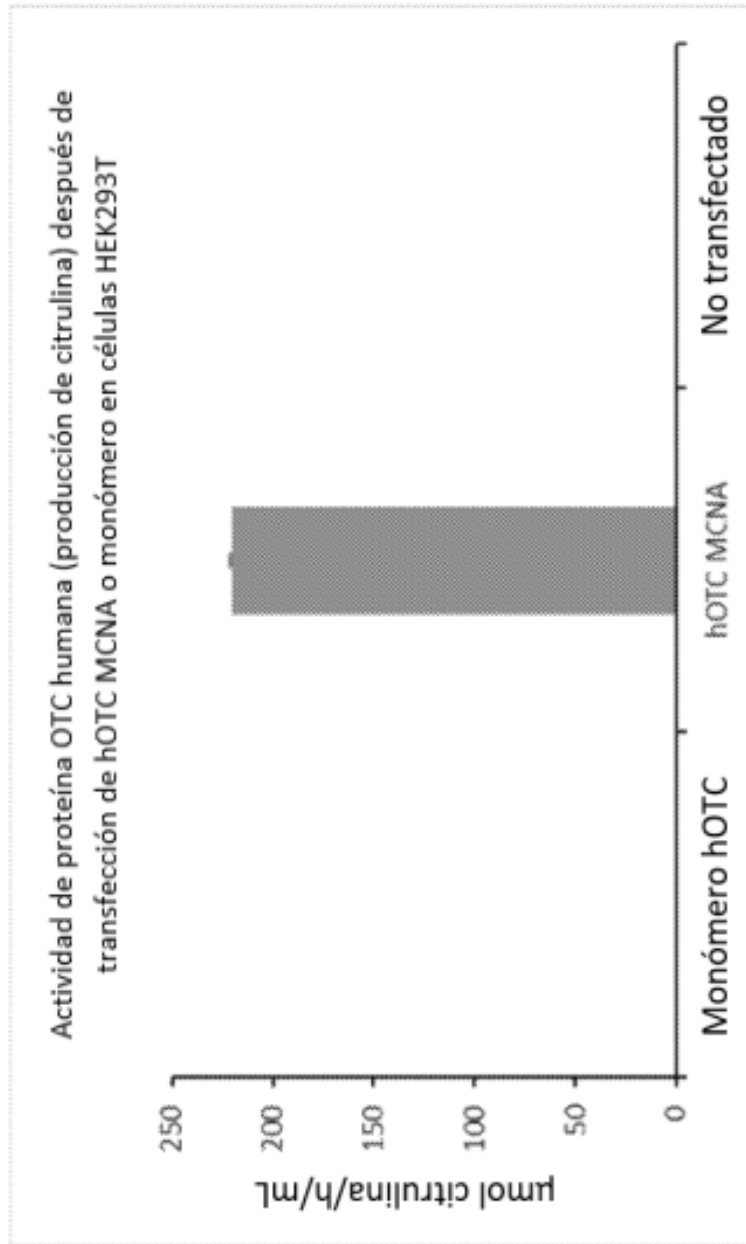


FIGURA 10

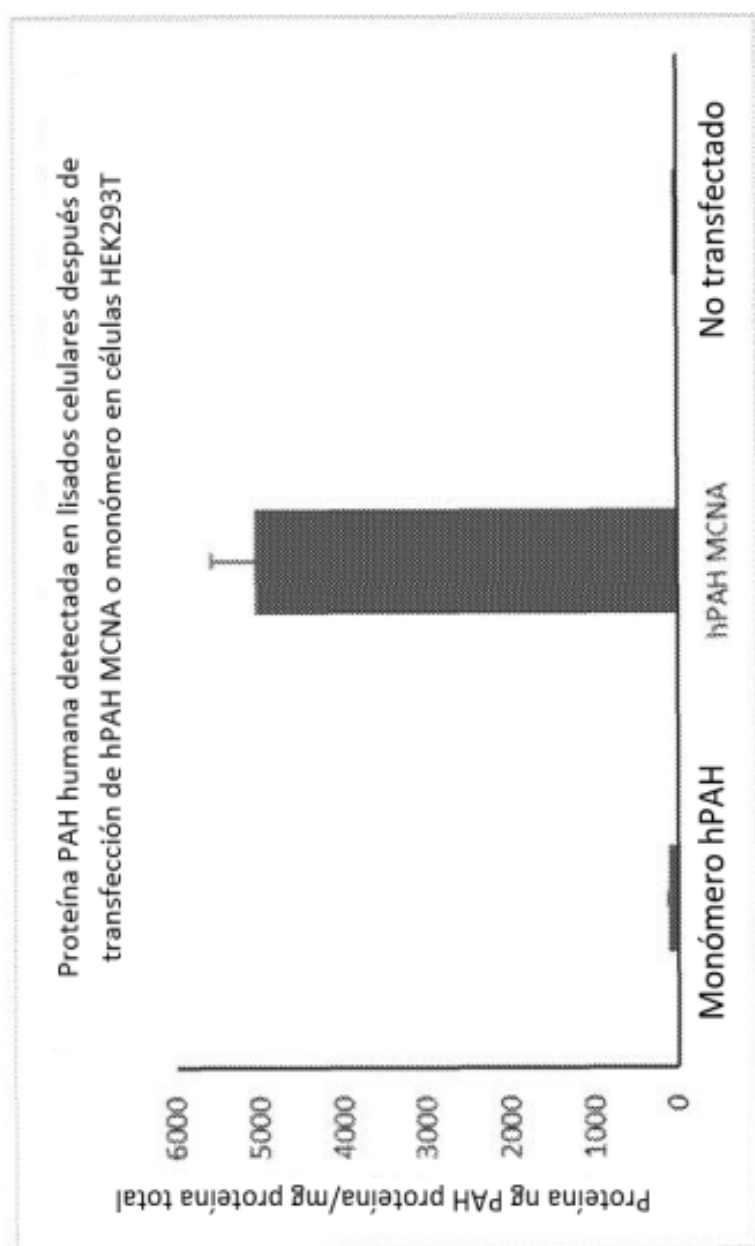


FIGURA 11

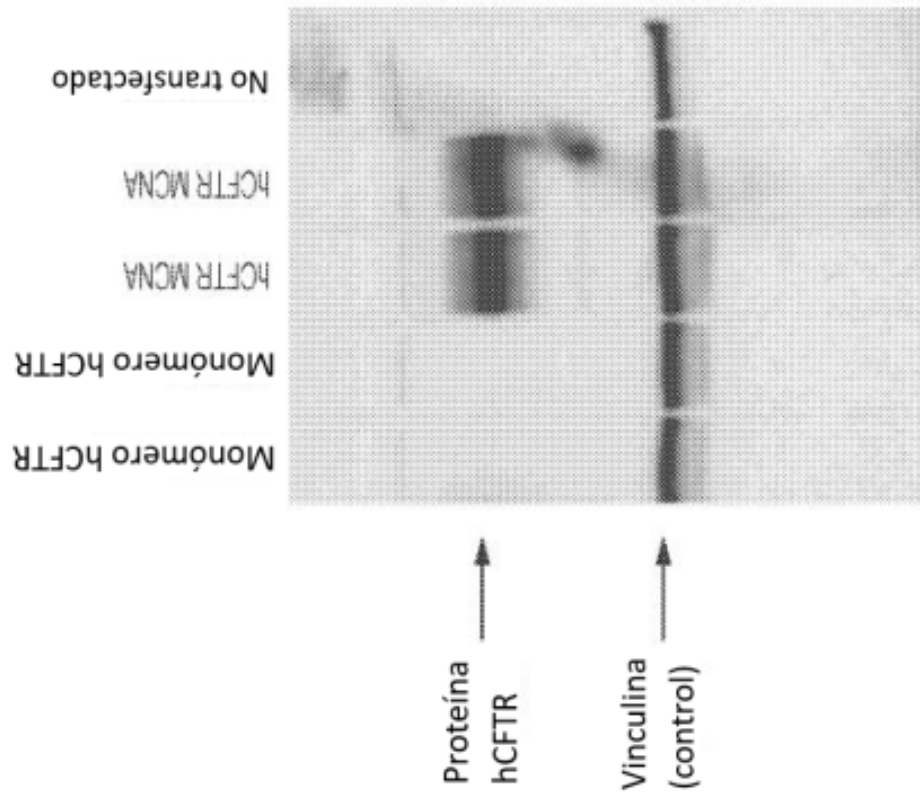


FIGURA 12

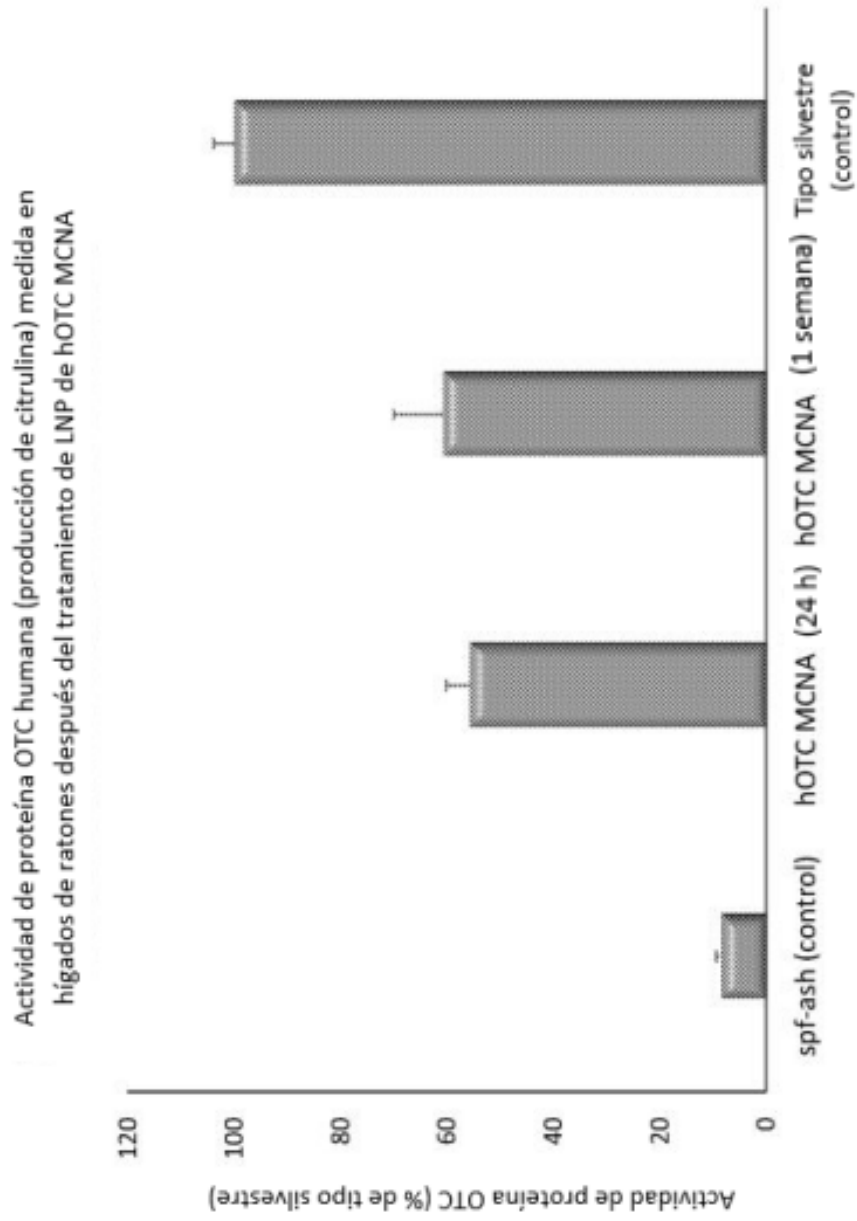


FIGURA 13

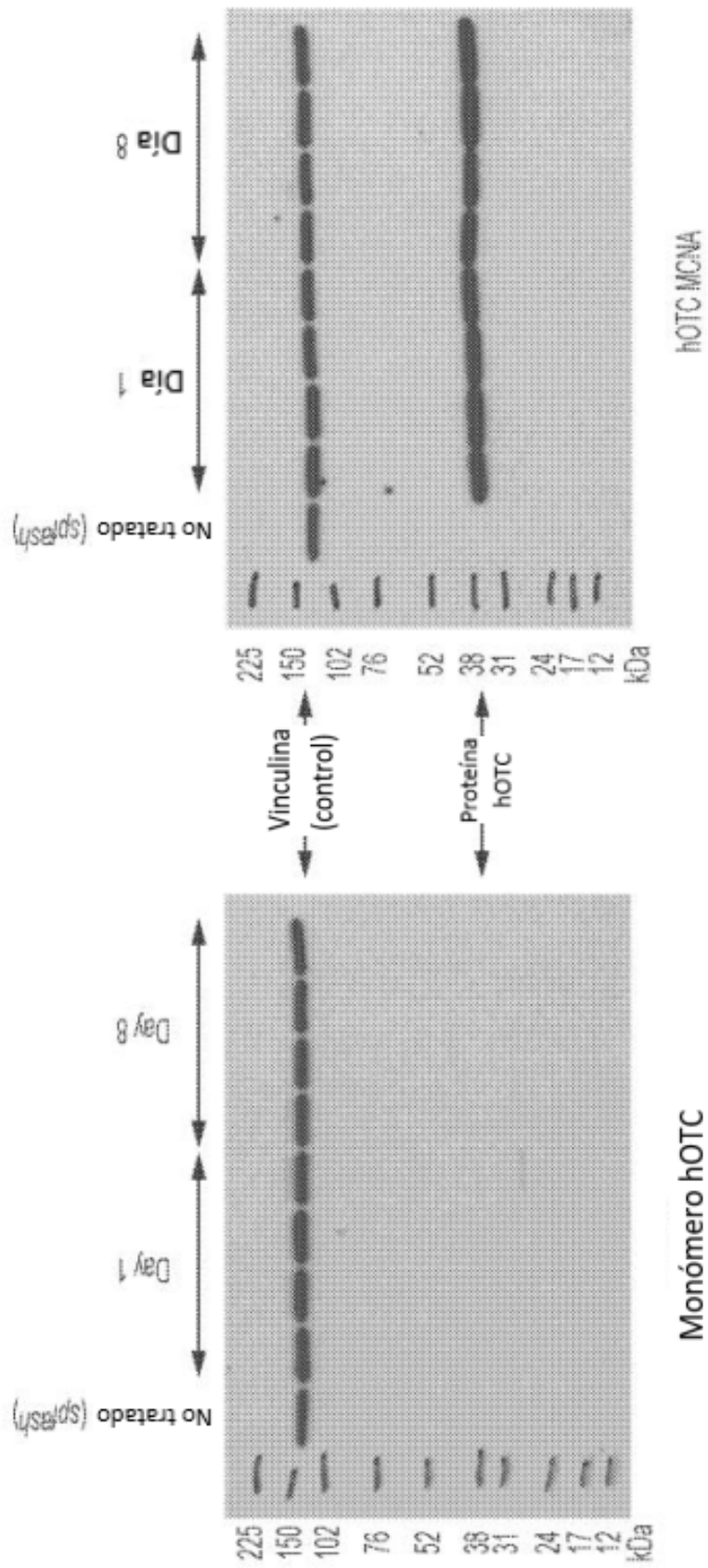


FIGURA 14

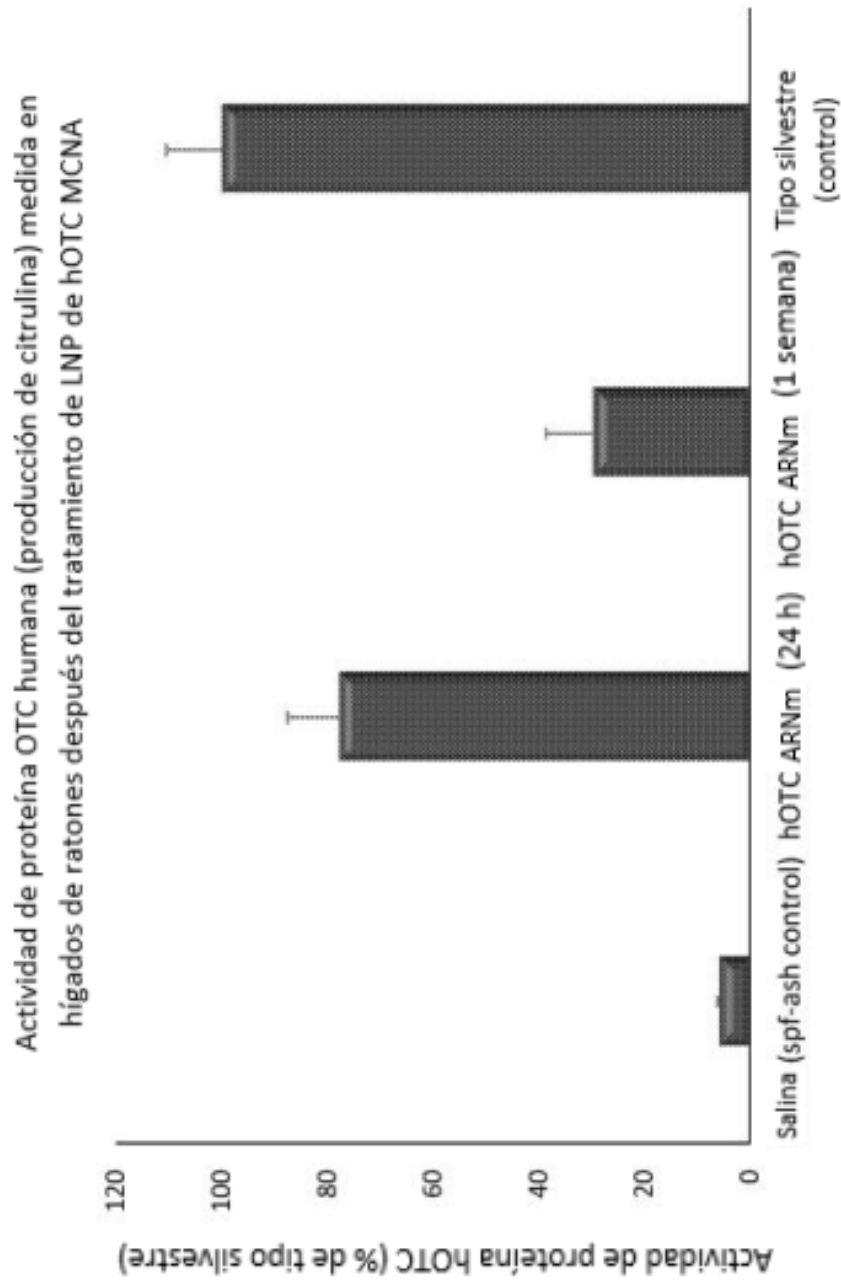


FIGURA 15

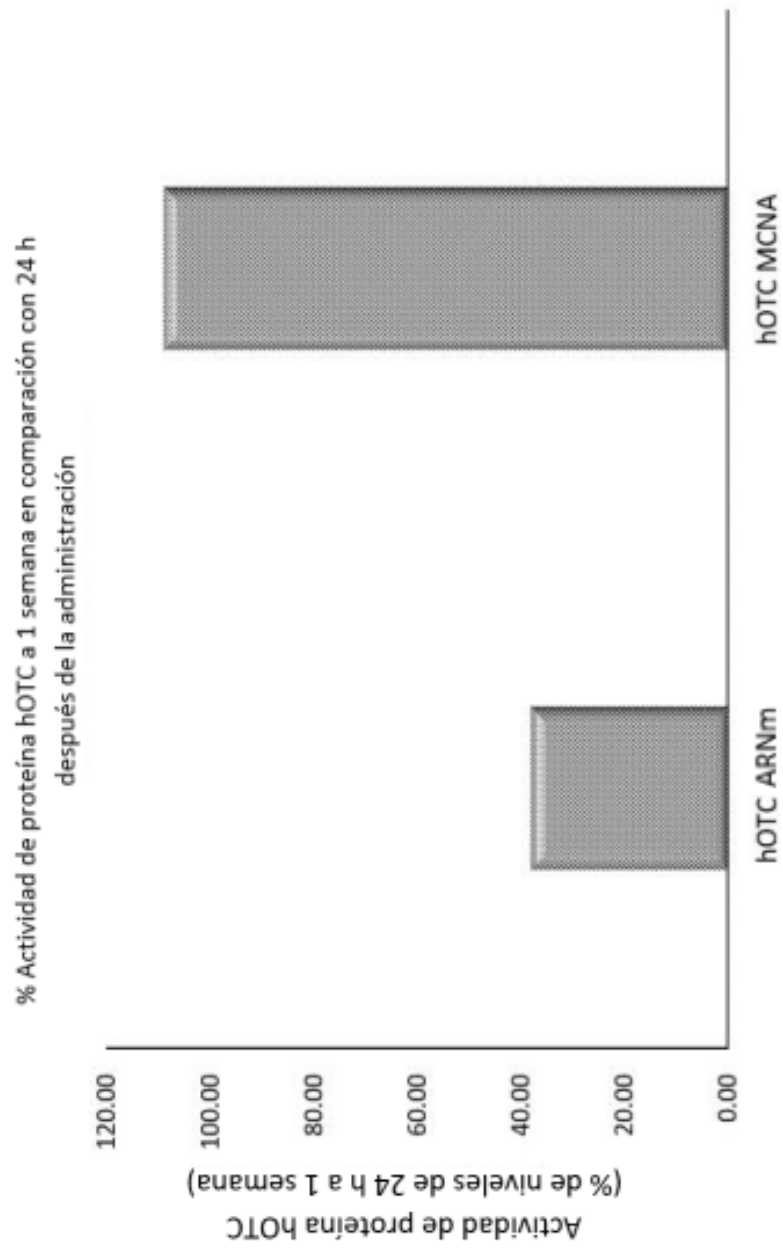


FIGURA 16

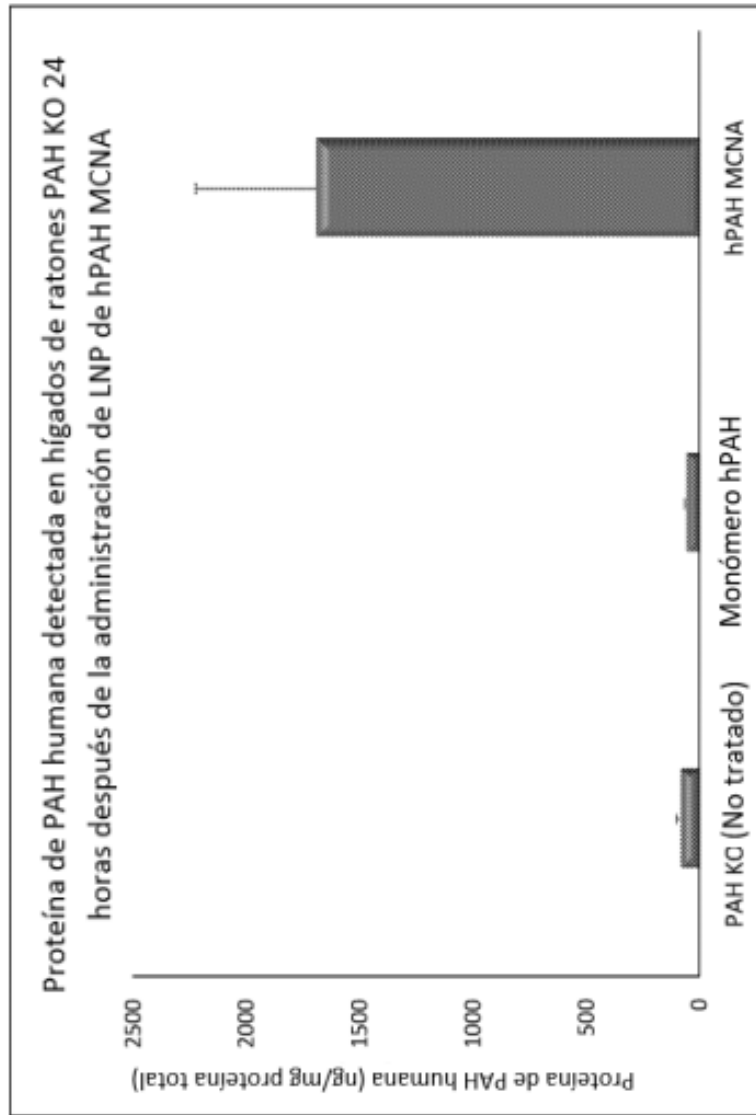


FIGURA 17

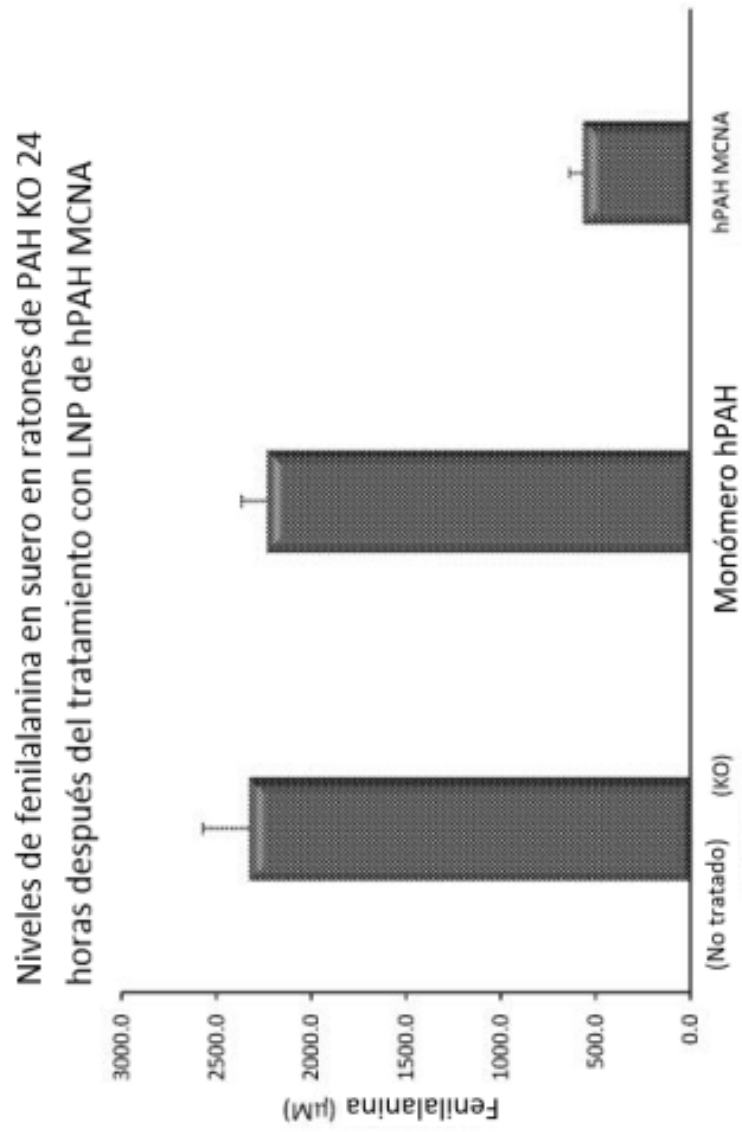


FIGURA 18

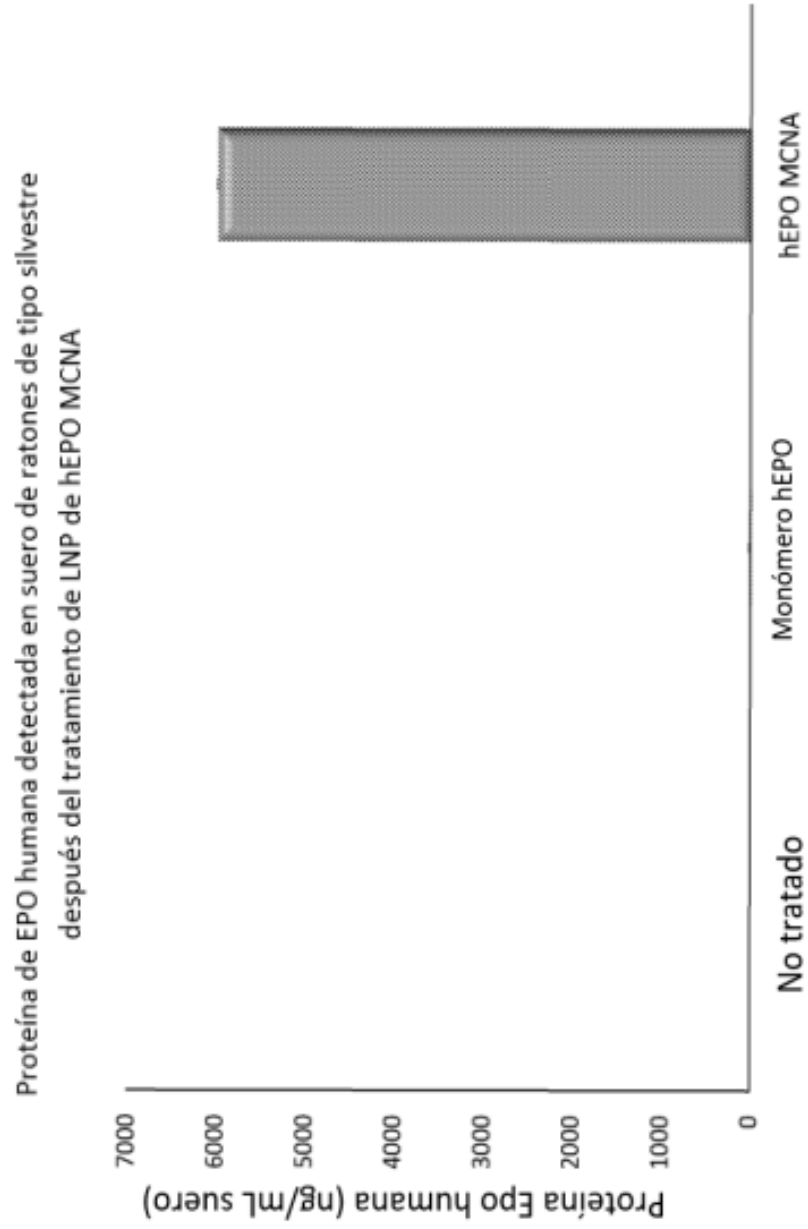


FIGURA 19

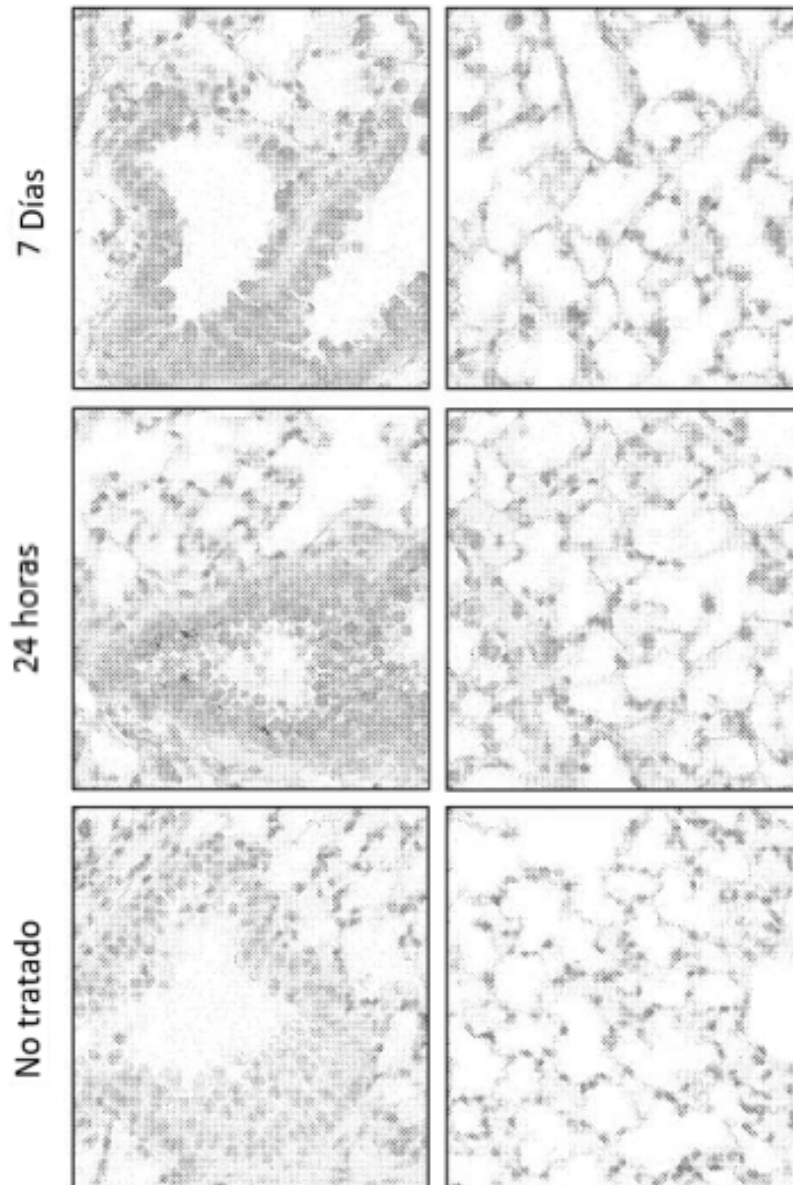


FIGURA 20