



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 013 993**

⑮ Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2018 E 18181544 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3424524**

⑭ Título: **Vacuna de ARN contra el cáncer**

⑩ Prioridad:

04.07.2017 WO PCT/EP2017/066676

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2025

⑬ Titular/es:

**CUREVAC SE (100.00%)
Friedrich-Miescher-Straße 15
72076 Tübingen, DE**

⑭ Inventor/es:

**FOTIN-MLECZEK, MARIOLA;
FIEDLER, KATJA;
KOWALCZYK, ALEKSANDRA y
HEIDENREICH, REGINA**

⑭ Agente/Representante:

BUENO FERRÁN, Ana María

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 013 993 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

Vacuna de ARN contra el cáncer

A diferencia de las vacunas convencionales basadas en proteínas, las vacunas de ácido nucleico se basan en moléculas de ácidos nucleicos – tanto ADN como ARN – que codifican antígenos de vacuna. Las vacunas de ADN generalmente consisten en un gen o genes codificadores de antígeno insertados en un plásmido bacteriano bajo el control de un promotor eucariota, mientras que las vacunas de ARN generalmente pueden emplear ARN mensajeros (ARNm) u otras moléculas de ARN codificadoras de antígeno. Al igual que las vacunas proteicas, las vacunas de ácido nucleico se pueden administrar a través de diversas vías diferentes, incluida la administración intramuscular, subcutánea, mucosal o transdérmica. Sin embargo, a diferencia de los antígenos proteicos, para que la vacuna de ácido nucleico sea efectiva debe entrar en el citoplasma de las células en el sitio de inyección para inducir la expresión del antígeno *in vivo*, permitiendo así la presentación del antígeno a las principales moléculas de histocompatibilidad (MHC) y reconocimiento de células T (Li y Petrovsky, Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313-329, McNamara y col. 2015; 2015: 794528).

Las vacunas de ADN son administradas al huésped e internalizadas por las células huésped, donde el plásmido de ADN que codifica el antígeno se transcribe en el núcleo y se traduce en el citoplasma mediante la maquinaria celular del huésped. A diferencia de las vacunas de ADN, los ARNm que codifican antígenos solo necesitan entrar en el citoplasma, donde ocurre la traducción, para transfectar una célula. De cualquier manera, las proteínas resultantes son procesadas en péptidos, los cuales finalmente son presentados en la superficie celular del huésped en el contexto de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). El complejo péptido-MHC es reconocido por las células T específicas de antígeno, lo que resulta en una respuesta inmune celular del huésped (McNamara y col., J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

Hay dos ramas de presentación del receptor MHC. Las moléculas MHC de clase I, expresadas abundantemente en todas las células nucleadas y también en las plaquetas, se unen a péptidos producidos de forma endógena, incluidos péptidos virales y antígenos tumorales, en el retículo endoplasmático (RE). Específicamente, las moléculas MHC de clase I presentan péptidos que resultan de la escisión proteolítica de proteínas endógenas. Los fragmentos de péptidos escindidos se unen a un transportador de péptidos antígenicos (TAP) del retículo endoplasmático (RE), donde sufren un recorte adicional de residuos N-terminales y luego se unen a complejos MHC de clase I (Murphy K (2011), Janeways Immunobiology, Nueva York: Garland Science).

Por el contrario, las moléculas MHC de clase II son expresadas predominantemente por células presentadoras de antígenos (APC) profesionales, tales como macrófagos, células B y especialmente células dendríticas (DC). Las moléculas MHC de clase II adquieren sus péptidos de antígenos endocitados en vesículas endocíticas. Específicamente, las moléculas de clase II principalmente presentan péptidos de proteínas exógenas o de membrana plasmática que son captados por las APC durante la endocitosis. El antígeno es procesado a través de una serie de compartimentos endosomales con entorno desnaturalizante y un conjunto de enzimas proteolíticas y desnaturalizantes (Bryant y col., Adv. Inmunol. 2002;80:71-114). Como la mayor parte de los epítopos de MHC clase II se genera mediante la escisión y el procesamiento de péptidos por proteasas endosomales y lisosomales, los epítopos de MHC clase II se derivan principalmente de proteínas y antígenos endocitados, que residen o viajan a través de la vía endocítica. En general, las proteínas sin acceso directo a la vía endocítica (por ejemplo antígenos ubicados naturalmente en el citoplasma, en orgánulos no endocíticos o en el núcleo) apenas son presentadas en un contexto de MHC clase II.

Los complejos antígeno/MHC son reconocidos por los linfocitos T que portan los TCR (receptores de células T) específicos de antígeno. Los péptidos antígenicos presentados en un contexto de MHC clase I son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8⁺, mientras que los complejos de péptidos antígenicos y moléculas MHC de clase II son reconocidos por las células T auxiliares CD4⁺. Mientras que los CTL CD8⁺ median importantes funciones efectoras mediadas por células, incluida la actividad citotóxica dirigida contra células cancerosas o infectadas por virus, las células auxiliares T CD4⁺ desempeñan un papel clave en la orquestación de las funciones efectoras de los CTL y en la producción de anticuerpos. Las vacunas de ácido nucleico tienen muchas ventajas sobre las vacunas tradicionales de péptidos/proteínas, ya que el diseño de la vacuna es sencillo, lo que reduce el coste y el tiempo de producción. Además, las vacunas de ácido nucleico permiten la administración sencilla de múltiples antígenos con una sola inmunización y pueden inducir respuestas inmunes tanto humorales como celulares, lo que hace que el escapatoria de tumores o patógenos sea menos probable. Además, a diferencia de las vacunas basadas en péptidos, las vacunas basadas en ácido nucleico no están restringidas por el tipo de HLA del paciente. Además, la expresión *in vivo* de un antígeno y la modificación posttraduccional endógena resultan en estructuras proteicas nativas que garantizan un procesamiento y una presentación inmune adecuados. Desde el punto de vista de la seguridad, la clonación o síntesis de ácidos nucleicos en lugar de tener que purificar proteínas de patógenos evita la necesidad de utilizar microorganismos patógenos en la fabricación de vacunas, lo que hace que las vacunas de ácido nucleico sean seguras y tolerables en general (Li y Petrovsky, Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313-329, McNamara y col. 2015; 2015: 794528).

A pesar de sus características prometedoras, se ha encontrado que las vacunas de ADN provocan una respuesta inmune menor que otros tipos de vacunas, incluidas las vacunas peptídicas, las vacunas celulares, las vacunas de vectores virales y las vacunas de ARN. La inmunogenicidad relativamente pobre de las vacunas de ADN combinada

- con la preocupación sobre su potencial para la oncogénesis debido a la integración en el genoma del huésped hace que las vacunas basadas en ARN sean particularmente atractivas. Sin embargo, los antígenos codificados por las vacunas de ARN normalmente son traducidos en el citoplasma y degradados por los proteasomas, lo que resulta predominantemente en una presentación mediada por MHC clase I a las células T CD8⁺. Para fomentar respuestas inmunes mediadas por CTL, o incluso inducir la producción de anticuerpos, sería altamente deseable una estimulación adicional de una respuesta productiva de células T auxiliares a través de la vía MHC clase II (McNamara y col., *J Immunol Res.* 2015; 2015: 794528).
- Se han probado diferentes estrategias en modelos preclínicos para explotar el potencial terapéutico de las vacunas de ácido nucleico, incluyendo nuevos vectores plasmídicos y optimización de codones para mejorar la expresión del antígeno, nuevos sistemas de transfección genética o electroporación para aumentar la eficiencia de la administración, regímenes de refuerzo de vectores de proteínas o virus vivos para maximizar la estimulación inmunológica y la formulación de vacunas de ácido nucleico con adyuvantes tradicionales o moleculares (Li y Petrovsky, *Expert Rev Vaccines.* 2016; 15(3): 313-329). Varios estudios han demostrado que la adición de una señal diana lisosomal a la secuencia codificante del antígeno puede generar una respuesta productiva de células T auxiliares. Además, los ARNm de antígenos tumorales fusionados a un péptido señal y una clasificación en HLA de clase II pueden resultar en la presentación de HLA de clase I y II (WO200212281; Marks y col., 1995 *J Cell Biol.* 1995;131:351-369; Kreiter y col., 2007 *J Inmunol.* 2008 1 de enero;180(1):309-18). Diebold y col. (*Gen Ter.* 2001 Mar;8(6):487-93) demostraron que las células dendríticas que expresaban ADNc como receptor de transferrina (TfR) o fusiones de cadena invariante eran capaces de generar respuestas inmunes específicas de MHC clase II, además de respuestas de MHC clase I. Kreiter y col. (*J Inmunol.* 2008 1 de enero;180(1):309-18) informaron que la combinación de un péptido líder N-terminal con una señal de tráfico de MHC clase I (MITD) unida al extremo C de un antígeno codificado por ARN mejora fuertemente la presentación de epitopos de MHC clase I y clase II en células dendríticas (DC) humanas y murinas.
- En las dos décadas transcurridas desde su descubrimiento inicial, las tecnologías de vacunas de ácido nucleico han avanzado mucho. Sin embargo, aún faltan estrategias efectivas para potenciar las respuestas tanto de las células T CD8⁺ como CD4⁺, y, con ello, aumentar la eficacia terapéutica o profiláctica de las vacunas basadas en ácidos nucleicos.
- Boyle y col. (*Nature*, 1998, 26 de marzo; 392 (6674): 408-11), Deliyannis y col. (*Proc Natl Acad Sci USA.* 6 de junio de 2000;97(12):6676-80) y Xu y col. (*J. Gene Med* 2009 Abr;11(4):354-60) describen vacunas de ADN que codifican proteínas de fusión con dominios extracelulares de CTLA4. Estos dominios extracelulares dirigen específicamente los antígenos fusionados a las células presentadoras de antígenos profesionales que expresan el ligando CTLA4 B7. Kallen y col. (*Human Vaccines & Immunotherapeutics*, oct 2013, 9(10):2263-2276) describen vacunas de ARNm que codifican antígenos tumorales y la posibilidad de combinar estas vacunas con anticuerpos anti-CTLA4.
- Un objeto de la presente invención es cumplir con las necesidades de la técnica y proporcionar enfoques terapéuticos mejorados para el tratamiento de las enfermedades aquí especificadas. El objeto subyacente a la presente invención se resuelve mediante la materia reivindicada, entre otras cosas proporcionando ácidos nucleicos que codifican proteínas de fusión con dominios transmembrana funcionales para una "carga" mejorada de antígenos de MHC-I y MHC-II en los respectivos compartimentos celulares.
- Aunque la presente invención se describe en detalle a continuación, se debe entender que esta invención no está limitada a las metodologías, protocolos y reactivos particulares aquí descritos, ya que éstos pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí utilizados tienen los mismos significados que los comúnmente entendidos por un experto medio en la materia.
- A continuación se describirán los elementos de la presente invención. Estos elementos se enumeran con realizaciones específicas; sin embargo, debe entenderse que pueden combinarse de cualquier manera y en cualquier número para generar realizaciones adicionales. Los diversos ejemplos y realizaciones preferentes descritos no deben interpretarse como limitando la presente invención únicamente a las realizaciones descritas explícitamente. Esta descripción debe entenderse como soportando y abarcando realizaciones que combinan las realizaciones descritas explícitamente con cualquier número de elementos descritos y/o preferentes. Además, cualquier cambio y combinación de todos los elementos descritos en esta solicitud debe considerarse revelada por la descripción de la presente solicitud a menos que el contexto indique lo contrario.
- A lo largo de esta descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, el término "comprender" y variaciones como "comprende" y "que comprende" se entenderá que implican la inclusión de un miembro, número entero o paso establecido, pero no la exclusión de cualquier otro miembro, número entero o paso no establecido. El término "consistir en" es una realización particular del término "comprender" donde se excluye cualquier otro miembro, número entero o paso no indicado. En el contexto de la presente invención, el término "comprender" abarca el término "consistir en". El término "que comprende" engloba, por tanto, "que incluye" así como "que consiste", por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo X + Y.
- Los términos "un" y "una" y "el" y referencias similares utilizadas en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el

plural, a menos que aquí se indique lo contrario o el contexto lo contradiga claramente. Ningún lenguaje de la descripción debe interpretarse como una indicación de algún elemento no reivindicado que sea esencial para la práctica de la invención.

5 La palabra "esencialmente" no excluye "completamente", por ejemplo una composición "esencialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "esencialmente" puede omitirse de la definición de la invención. El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa $x \pm 10\%$.

En la presente invención, salvo que se indique lo contrario, se podrán combinar entre sí diferentes características de alternativas y realizaciones.

10 Para mayor claridad y legibilidad se proporcionan las siguientes definiciones. Cualquier característica técnica mencionada para estas definiciones puede leerse en todas y cada una de las realizaciones de la invención. Se pueden proporcionar definiciones y explicaciones adicionales específicamente en el contexto de estas realizaciones.

Definiciones

15 Molécula de ácido nucleico artificial: Por molécula de ácido nucleico artificial se entiende normalmente una molécula de ácido nucleico, por ejemplo un ADN o un ARN, que no existe de forma natural. En otras palabras, una molécula de ácido nucleico artificial puede entenderse como una molécula de ácido nucleico no natural. Dicha molécula de ácido nucleico puede no ser natural debido a su secuencia individual (que no ocurre de forma natural) y/o debido a otras modificaciones, por ejemplo modificaciones estructurales de nucleótidos que no ocurren de forma natural. Una molécula de ácido nucleico artificial puede ser una molécula de ADN, una molécula de ARN o una molécula híbrida que comprende porciones de ADN y ARN. Normalmente, las moléculas de ácido nucleico artificiales pueden diseñarse y/o generarse mediante métodos de ingeniería genética para que se correspondan con una secuencia artificial deseada de nucleótidos (secuencia heteróloga). En este contexto, una secuencia artificial suele ser una secuencia que puede no existir de forma natural, es decir, que difiere de la secuencia de tipo salvaje en al menos un nucleótido. El término "tipo salvaje" puede entenderse como una secuencia que ocurre en la naturaleza. Además, el término "molécula de ácido nucleico artificial" no se limita a "una sola molécula", sino que normalmente se entiende que comprende un conjunto de moléculas idénticas. Por consiguiente, puede referirse a una pluralidad de moléculas idénticas contenidas en una alfícuota.

20 ADN: ADN es la abreviatura habitual de ácido desoxirribonucleico. Es una molécula de ácido nucleico, es decir, un polímero formado por nucleótidos. Estos nucleótidos son generalmente monómeros desoxiadenosina-monofosfato, desoxitimidina-monofosfato, desoxiguanosina-monofosfato y desoxicitidina-monofosfato que están compuestos en sí mismos por una fracción de azúcar (desoxirribosa), una fracción base y una fracción fosfato y que se polimerizan mediante una estructura esqueleto característica. La estructura esqueleto está formada típicamente por enlaces fosfodiéster entre la fracción azúcar del nucleótido, es decir, la desoxirribosa, de un primer monómero y una fracción fosfato de un segundo monómero adyacente. El orden específico de los monómeros, es decir, el orden de las bases unidas al esqueleto azúcar/fosfato, se denomina secuencia de ADN. El ADN puede ser monocatenario o bicatenario.

25 35 En la forma bicatenaria, los nucleótidos de la primera cadena normalmente se hibridan con los nucleótidos de la segunda cadena, por ejemplo mediante apareamiento de bases A/T y apareamiento de bases G/C.

Secuencia heteróloga: Normalmente se entiende que dos secuencias son "heterólogas" si no son derivables del mismo gen. Es decir, aunque las secuencias heterólogas pueden derivarse del mismo organismo, naturalmente (en la naturaleza) no ocurren en la misma molécula de ácido nucleico, por ejemplo en el mismo ARNm.

40 Sitio de clonación: Un sitio de clonación se entiende típicamente como un segmento de una molécula de ácido nucleico adecuado para la inserción de una secuencia de ácido nucleico, por ejemplo una secuencia de ácido nucleico que comprende un marco de lectura abierto. La inserción puede realizarse mediante cualquier método de biología molecular conocido por el experto en la materia, por ejemplo mediante restricción y ligadura. Un sitio de clonación generalmente comprende uno o más sitios de reconocimiento de enzimas de restricción (sitios de restricción). Estos uno o más sitios de restricción pueden ser reconocidos por enzimas de restricción que escinden el ADN en estos sitios. Un sitio de clonación que comprende más de un sitio de restricción también puede denominarse sitio de clonación múltiple (MCS) o polienlazador.

45 Molécula de ácido nucleico: Una molécula de ácido nucleico es una molécula que comprende, preferiblemente que consiste en, componentes de ácido nucleico. El término molécula de ácido nucleico se refiere preferiblemente a moléculas de ADN o ARN. Se utiliza preferentemente como sinónimo del término "polinucleótido". Preferiblemente, una molécula de ácido nucleico es un polímero que comprende o consiste en monómeros de nucleótidos que están unidos covalentemente entre sí por enlaces fosfodiéster de un esqueleto azúcar/fosfato. El término "molécula de ácido nucleico" también abarca moléculas de ácido nucleico modificadas, como las modificadas en sus bases, en su azúcar o en su esqueleto, etc. Moléculas de ADN o ARN.

55 Marco de lectura abierto: Un marco de lectura abierto (ORF) en el contexto de la invención puede ser típicamente una secuencia de varios tripletes de nucleótidos que pueden traducirse en un péptido o proteína. Un marco de lectura abierto contiene preferiblemente un codón de inicio, es decir, una combinación de tres nucleótidos subsiguientes que codifican habitualmente el aminoácido metionina (ATG), en su extremo 5' y una región subsiguiente, que habitualmente tiene una longitud múltiple de 3 nucleótidos. Un ORF termina preferiblemente con un codón de parada (por ejemplo TAA, TAG, TGA). Normalmente, este es el único codón de parada del marco de lectura abierto. Por tanto, un marco

- de lectura abierto en el contexto de la presente invención es preferiblemente una secuencia de nucleótidos que consiste en un número de nucleótidos divisible entre tres que comienza con un codón de inicio (por ejemplo ATG) y que preferiblemente termina con un codón de parada (por ejemplo TAA, TGA o TAG). El marco de lectura abierto puede estar aislado o puede estar incorporado en una secuencia de ácido nucleico más larga, por ejemplo en un vector o un ARNm. Un marco de lectura abierto también puede denominarse "secuencia codificante (de proteína)" o, preferiblemente, "secuencia codificante".
- 5** **Péptido:** Un péptido o polipéptido es típicamente un polímero de monómeros aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Generalmente contiene menos de 50 unidades monoméricas. Sin embargo, el término péptido no excluye moléculas que tienen más de 50 unidades monoméricas. Los péptidos largos también se denominan polipéptidos y suelen tener entre 50 y 600 unidades monoméricas.
- 10** **Composición polivalente/multivalente:** Los términos "composición polivalente" o "composición multivalente" serán reconocidos y comprendidos por una persona medio en la materia, y, por ejemplo, están destinados a referirse a una composición o vacuna que comprende diferentes antígenos o epítopos de diferentes antígenos, o que comprende diferentes epítopos del mismo antígeno, o cualquier combinación de los mismos. Los términos describen que dicha
- 15** vacuna o composición tiene más de una valencia. En el contexto de la invención, una vacuna polivalente contra el cáncer comprendería al menos una molécula de ácido nucleico artificial, por ejemplo un ARN que codifica péptidos antigenicos o proteínas derivadas de varios antígenos diferentes o que codifica diferentes epítopos del mismo antígeno, o una combinación de los mismos.
- 20** **Proteína:** Una proteína generalmente comprende uno o más péptidos o polipéptidos. Una proteína normalmente está plegada en una forma tridimensional, lo que puede ser necesario para que la proteína ejerza su función biológica.
- Sitio de restricción:** Un sitio de restricción, también denominado sitio de reconocimiento de enzima de restricción es una secuencia de nucleótidos reconocida por una enzima de restricción. Un sitio de restricción es típicamente una secuencia corta de nucleótidos, preferiblemente palindrómica, por ejemplo una secuencia que comprende de 4 a 8 nucleótidos. Preferiblemente, un sitio de restricción es reconocido de manera específica por una enzima de restricción.
- 25** La enzima de restricción normalmente escinde una secuencia de nucleótidos que comprende un sitio de restricción en este sitio. En una secuencia de nucleótidos de doble cadena, como una secuencia de ADN biciatenaria, la enzima de restricción normalmente corta ambas cadenas de la secuencia de nucleótidos.
- ARN, ARNm:** ARN es la abreviatura habitual de ácido ribonucleico. Es una molécula de ácido nucleico, es decir, un polímero formado por nucleótidos. Estos nucleótidos suelen ser monómeros adenosina monofosfato, uridina monofosfato, guanosina monofosfato y citidina monofosfato que están unidos entre sí a lo largo de un denominado esqueleto. El esqueleto está formado por enlaces fosfodiéster entre el azúcar, es decir, la ribosa, de un primer monómero y una fracción fosfato de un segundo monómero adyacente. La sucesión específica de los monómeros se llama secuencia de ARN. Generalmente, el ARN puede obtenerse mediante la transcripción de una secuencia de ADN, por ejemplo dentro de una célula. En las células eucariotas, la transcripción normalmente se realiza dentro del núcleo o las mitocondrias. *In vivo*, la transcripción del ADN produce normalmente el denominado ARN prematuro, que debe ser procesado para obtener el denominado ARN mensajero, normalmente abreviado como ARNm. El procesamiento del ARN prematuro, por ejemplo en organismos eucariotas, comprende diversas modificaciones postranscripcionales diferentes, como empalme, 5'-cap, poliadenilación, la exportación desde el núcleo o las mitocondrias y similares. La suma de estos procesos también se denomina maduración del ARN. El ARN mensajero maduro suele proporcionar la secuencia de nucleótidos que puede traducirse en una secuencia de aminoácidos de un péptido o proteína en particular. Normalmente, un ARNm maduro comprende una 5'-cap, una 5'-UTR, un marco de lectura abierto, una 3'-UTR y una secuencia poli(A). El ARN artificial, preferiblemente el ARNm de la invención se puede preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo síntesis química, por ejemplo síntesis de ARN en fase sólida, así como métodos *in vitro*, tales como reacciones de transcripción de ARN *in vitro*.
- 30** **40** **45** **50** **55** **60** **Transcripción *in vitro* de ARN/transcripción *in vitro*:** Los términos "transcripción *in vitro* de ARN" o "transcripción *in vitro*" se refieren a un proceso en el que el ARN se sintetiza en un sistema libre de células (*in vitro*). El ADN, particularmente el ADN plasmídico (o producto de PCR), se utiliza normalmente como plantilla para la generación de transcripciones de ARN. El ARN puede obtenerse mediante transcripción *in vitro* dependiente de ADN de una plantilla de ADN apropiada, que según la presente invención es preferiblemente una plantilla de ADN plasmídico linealizado. El promotor para controlar la transcripción *in vitro* puede ser cualquier promotor de ARN polimerasa dependiente de ADN. Ejemplos particulares de ARN polimerasas dependientes de ADN son las ARN polimerasas T7, T3 y SP6. Se puede obtener una plantilla de ADN para la transcripción de ARN *in vitro* mediante la clonación de un ácido nucleico, en particular ADNc correspondiente al ARN respectivo que se va a transcribir *in vitro*, e introduciéndolo en un vector apropiado para la transcripción *in vitro*, por ejemplo en ADN plasmídico. En una realización preferida de la presente invención, la plantilla de ADN se linealiza con una enzima de restricción adecuada antes de transcribirla *in vitro*. El ADNc puede obtenerse mediante transcripción inversa del ARNm o síntesis química. Además, la plantilla de ADN para la síntesis de ARN *in vitro* también puede obtenerse mediante síntesis genética. Los reactivos utilizados en la transcripción *in vitro* de ARN incluyen típicamente: una plantilla de ADN (ADN plasmídico linealizado o producto de PCR) con una secuencia promotora que tiene una alta afinidad de unión por su ARN polimerasa respectiva, tales como ARN polimerasas codificadas por bacteriófagos (T7, T3, SP6 o Syn5); trifosfatos de ribonucleótidos (NTP) para las cuatro bases (adenina, citosina, guanina y uracilo); opcionalmente, un análogo cap como se define aquí (por ejemplo m7G(5')ppp(5')G (m7G)); opcionalmente, otros nucleótidos modificados como se define aquí; una ARN polimerasa

dependiente de ADN capaz de unirse a la secuencia promotora dentro de la plantilla de ADN (por ejemplo ARN polimerasa T7, T3, SP6 o Syn5); opcionalmente, un inhibidor de la ribonucleasa (ARNasa) para inactivar cualquier ARNasa contaminante; opcionalmente, una pirofosfatasa para degradar el pirofosfato que pueda inhibir la transcripción; MgCl₂, que suministra iones Mg²⁺ como cofactor para la polimerasa; un tampón (TRIS o HEPES) para mantener un pH adecuado, que también puede contener antioxidantes (por ejemplo DTT) y/o poliaminas tales como espermidina en concentraciones óptimas, o un sistema tampón como se describe en la WO2017/109161.

5 En el contexto de la producción de vacunas de ácido nucleico, puede ser necesario proporcionar un ARN de grado GMP. El ARN de grado GMP puede producirse adecuadamente utilizando un proceso de fabricación aprobado por las autoridades regulatorias. En consecuencia, en una realización particularmente preferente, la producción de ARN se 10 realiza bajo las buenas prácticas de fabricación (GMP) actuales, implementando varios pasos de control de calidad a nivel de ADN y ARN, de acuerdo con la WO2016/180430. Por consiguiente, el ARN de la invención es un ARN de grado GMP, en particular un ARNm de grado GMP.

15 Los productos de ARN obtenidos se purifican preferiblemente utilizando PureMessenger® (CureVac, Tübingen, Alemania; RP-HPLC según la WO2008/077592) y/o por filtración de flujo tangencial (como se describe en la WO2016/193206). Cuando se citan secuencias de ácidos nucleicos en el contexto de la presente invención, estas secuencias generalmente comprenden tanto la secuencia de ARN o ADN específica como su contraparte de ADN o ARN correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, cuando se proporciona una secuencia de ADN, el experto sabe que la secuencia de ARN correspondiente se obtiene mediante el intercambio de timina por residuos uracilo y viceversa.

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

Identidad de secuencia: Dos o más secuencias son idénticas si tienen la misma longitud y orden de nucleótidos o aminoácidos. El porcentaje de identidad normalmente describe hasta qué punto dos secuencias son idénticas, es decir, normalmente describe el porcentaje de nucleótidos que se corresponden en su posición de secuencia con nucleótidos idénticos de una secuencia de referencia. Para determinar el grado de identidad ("% de identidad") normalmente se considera que las secuencias a comparar tienen la misma longitud, es decir, la longitud de la secuencia más larga de las secuencias a comparar. Esto significa que una primera secuencia que consta de 8 nucleótidos es un 80 % idéntica a una segunda secuencia que consta de 10 nucleótidos que comprende la primera secuencia. En otras palabras, en el contexto de la presente invención, la identidad de secuencias se relaciona preferiblemente con el porcentaje de nucleótidos o aminoácidos de una secuencia que tienen la misma posición en dos o más secuencias de la misma longitud. Específicamente, el "% de identidad" de dos secuencias de aminoácidos o dos secuencias de ácidos nucleicos se puede determinar alineando las secuencias para fines de comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios en cualquiera de las secuencias para una mejor alineación con la otra secuencia) y comparando los aminoácidos o nucleótidos en las posiciones correspondientes. Los huecos suelen considerarse posiciones no idénticas, independientemente de su posición real en una alineación. La "mejor alineación" es típicamente una alineación de dos secuencias que resulta en el mayor porcentaje de identidad. El porcentaje de identidad se determina por la cantidad de nucleótidos idénticos en las secuencias que se comparan (es decir, % de identidad = cantidad de posiciones idénticas/cantidad total de posiciones x 100). La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático conocido por los expertos en la materia.

45 **Molécula de ácido nucleico estabilizada:** Una molécula de ácido nucleico estabilizada es una molécula de ácido nucleico, preferiblemente una molécula de ADN o ARN, que está modificada de manera que es más estable frente a la desintegración o degradación, por ejemplo por factores ambientales o digestión enzimática, tal como una degradación por exonucleasa o endonucleasa, que la molécula de ácido nucleico no modificada. Preferiblemente, una molécula de ácido nucleico estabilizada en el contexto de la presente invención se estabiliza en una célula, tal como una célula procariota o eucariota, preferiblemente en una célula de mamífero, tal como una célula humana. El efecto de estabilización también puede ejercerse fuera de las células, por ejemplo en una solución tampón, etc., por ejemplo, en un proceso de fabricación de una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico estabilizada.

50 **Transfección:** El término "transfección" se refiere a la introducción de moléculas de ácido nucleico, como moléculas de ADN o ARN (por ejemplo, ARNm), en células, preferiblemente en células eucariotas. En el contexto de la presente invención, el término "transfección" abarca cualquier método conocido por el experto en la materia para introducir moléculas de ácido nucleico en células, preferiblemente en células eucariotas, tales como células de mamíferos. 55 Dichos métodos abarcan, por ejemplo, electroporación, lipofección, por ejemplo basada en lípidos catiónicos y/o liposomas, precipitación con fosfato de calcio, transfección basada en nanopartículas, transfección basada en virus o transfección basada en polímeros catiónicos, tales como DEAE-dextrano o polietilenimina, etc. Preferiblemente, la introducción no es viral.

60 **Vector:** El término "vector" se refiere a una molécula de ácido nucleico, preferiblemente a una molécula de ácido nucleico artificial. Un vector en el contexto de la presente invención es adecuado para incorporar o albergar una secuencia de ácido nucleico deseada, tal como una secuencia de ácido nucleico que comprende un marco de lectura

abierto. Dichos vectores pueden ser vectores de almacenamiento, vectores de expresión, vectores de clonación, vectores de transferencia, etc. Un vector de almacenamiento es un vector que permite el almacenamiento conveniente de una molécula de ácido nucleico, por ejemplo de una molécula de ARNm. Así, el vector puede comprender una secuencia correspondiente, por ejemplo, a una secuencia de ARNm deseada o una parte de la misma, como una secuencia correspondiente a la secuencia codificante y la 3'-UTR de un ARNm. Puede emplearse un vector de expresión para la producción de productos de expresión como ARN, por ejemplo ARNm, o péptidos, polipéptidos o proteínas. Por ejemplo, un vector de expresión puede comprender secuencias necesarias para la transcripción de un tramo de secuencia del vector, tal como una secuencia promotora, por ejemplo una secuencia promotora de ARN polimerasa. Un vector de clonación es típicamente un vector que contiene un sitio de clonación, que puede usarse para incorporar secuencias de ácido nucleico al vector. Un vector de clonación puede ser, por ejemplo, un vector plasmídico o un vector bacteriófago. Un vector de transferencia puede ser un vector adecuado para transferir moléculas de ácido nucleico a células u organismos, por ejemplo vectores virales. Un vector en el contexto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un vector de ARN o un vector de ADN. Preferiblemente, un vector es una molécula de ADN. Preferiblemente, un vector en el sentido de la presente solicitud comprende un sitio de clonación, un marcador de selección, tal como un factor de resistencia a antibióticos, y una secuencia adecuada para la multiplicación del vector, tal como un origen de replicación.

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

La presente solicitud se presenta junto con una lista de secuencias en formato electrónico, que forma parte de la descripción de la presente solicitud (norma ST.25 de la OMPI). La información contenida en el formato electrónico de la lista de secuencias presentada junto con esta solicitud se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Cuando aquí se hace referencia a una "SEQ ID NO:", se hace referencia a la secuencia de ácido nucleico o secuencia de aminoácidos (aa) correspondiente en la lista de secuencias que tiene el identificador respectivo. Para muchas secuencias, la lista de secuencias también proporciona información detallada adicional, por ejemplo sobre ciertas características estructurales, optimizaciones de secuencias, identificadores de GenBank o sobre su capacidad de codificación. En particular, dicha información se proporciona bajo el identificador numérico <223> en la lista de secuencias de la norma ST.25 de la OMPI. En consecuencia, la información proporcionada bajo dicho identificador numérico <223> se incluye explícitamente aquí en su totalidad y debe entenderse como parte integral de la descripción de la invención subyacente.

La presente invención queda definida por las reivindicaciones adjuntas y se basa, en parte, en el sorprendente hallazgo de que la fusión de antígenos a secuencias "diana" adecuadas derivadas de un grupo de proteínas de transducción de señales implicadas en respuestas inmunes dirige ventajosamente estos antígenos a los compartimentos de procesamiento de MHC clase I y MHC clase II. Estas secuencias de "diana" preferiblemente comprenden o consisten en dominios transmembrana. Proteínas (p. ej. CTLA4) que contienen las secuencias "diana" empleadas se expresan en el lado externo de las membranas plasmáticas y son típicamente proteínas de "reciclaje rápido" que se internalizan fácil y recurrentemente para ingresar a las vías endosomales, que preferiblemente intersecan las vías MHC de clase I y, en particular, también las de clase II. Por tanto, el enfoque de "diana" de la presente invención es diferente de otros enfoques de la técnica anterior en que preferentemente dirige los antígenos a vías intracelulares deseadas en lugar de a ciertos tipos de células.

Para la administración eficaz de secuencias antigenicas a los compartimentos de procesamiento de MHC clase I y MHC clase II, las moléculas de ácido nucleico se pueden diseñar para codificar antígenos/epítopos que se fusionan a secuencias de aminoácidos adecuadas derivadas de proteínas de reciclaje rápido que residen en la membrana plasmática. La focalización se puede lograr utilizando la secuencia de aminoácidos de longitud completa de una proteína o, preferiblemente, sus dominios transmembrana (y opcionalmente citoplasmáticos), preferiblemente junto con un péptido señal adecuado. Preferentemente, la fusión de estas secuencias al péptido o proteína antigenica de interés facilita la localización de los antígenos/epítopos en la membrana plasmática y su reciclaje a los compartimentos celulares donde tiene lugar el procesamiento y la carga de las MHC de clase I y II, como el retículo endoplasmático, los endosomas o el lisosoma. La estrategia de direccionamiento sin precedentes aquí presentada explota las características de reciclaje rápido conferidas por las secuencias de aminoácidos (en particular los dominios transmembrana) derivados del grupo de proteínas de transducción de señales activadoras de la respuesta inmune (IRST_{epm}) que residen en la membrana plasmática de las células inmunes. Al enrutar eficazmente los péptidos o proteínas antigenicas a la membrana plasmática y efectuar su anclaje en la misma y su posterior reciclaje a los compartimentos celulares que se cruzan con las vías de procesamiento y carga de MHC a través de los dominios proteicos derivados de IRST_{epm} fusionados, preferentemente aumenta la presentación de antígenos/epítopos codificados por MHC de clase I y MHC de clase II en las células receptoras y, con ello, la inducción de respuestas inmunes específicas de antígeno contra los epítopos immunogénicos o antígenos completos por vacunas basadas en ácidos nucleicos. Así, el enfoque de focalización aquí presentado explota las vías comunes de reciclaje rápido de las proteínas IRST_{epm} unidas a la membrana, en lugar de utilizar enfoques del estado de la técnica para dirigir las proteínas o péptidos antigenicos traducidos directamente a los compartimentos endosomales/lisosomales vía la fusión de diferentes secuencias de tráfico.

Para ello, los presentes inventores generaron moléculas de ácido nucleico que codifican dichas proteínas de fusión antigenicas e investigaron su potencial terapéutico en un modelo tumoral. Por tanto, las proteínas antigenicas, péptidos o epítopos de interés se unieron a dominios seleccionados o proteínas de longitud completa derivadas de varias proteínas de transducción de señales activadoras de la respuesta inmune de reciclaje rápido. Normalmente, los constructos de ácido nucleico se diseñaron eliminando el dominio extracelular de la proteína y reemplazándolo por el antígeno/epítopo. Se pueden incluir péptidos señal y dominios transmembrana para optimizar el transporte y el anclaje en el sitio externo de la membrana plasmática. Además, se introdujeron enlazadores adecuados para permitir la correcta presentación de los péptidos inmunogénicos por las moléculas MHC clase I y clase II. Se pueden incluir epítopos de células auxiliares T para aumentar la inducción de respuestas inmunes específicas de antígeno contra los epítopos codificados. La estrategia de diseño permitió la focalización de epítopos específicos o antígenos completos a compartimentos celulares enriquecidos con MHC clase I y clase II.

Sorprendentemente, las proteínas de fusión antigenicas fueron capaces de inducir eficazmente respuestas de células T específicas de antígeno y se demostró que reducían eficazmente el crecimiento del tumor en un modelo de ratón.

El nuevo enfoque de focalización aquí presentado proporciona un medio conveniente y eficaz para garantizar preferiblemente la entrada del antígeno en las vías de procesamiento de MHC. Así, dicha estrategia de focalización mejora preferiblemente la inducción de respuestas inmunes específicas de antígeno contra péptidos o proteínas o epítopos antigenicos y abre nuevas posibilidades para aumentar la eficacia terapéutica de las vacunas de ácido nucleico.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico artificial tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, comprendiendo la molécula de ácido nucleico artificial al menos una región codificante que codifica al menos un péptido o proteína antigenica, al menos un epítopo de células auxiliares T y al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de al menos una proteína de activación de la transducción de señales de respuesta inmune ubicada en la membrana plasmática externa, donde dicha al menos una proteína de activación de la transducción de señales de respuesta inmune ubicada en la membrana plasmática externa es CTLA4 y donde dicha al menos una secuencia de aminoácidos adicional comprende o consiste en al menos un dominio transmembrana de CTLA4.

La presente descripción además refiere realizaciones reivindicadas y no reivindicadas. También se describe aquí una molécula de ácido nucleico artificial que comprende al menos una región codificante que codifica a. al menos una péptido o proteína antigenicos y b. al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de al menos una proteína de activación de la transducción de señales de respuesta inmune ubicada en la membrana plasmática externa, como se define más abajo. Preferentemente, dicha al menos una secuencia de aminoácidos adicional comprende o consiste en al menos un dominio transmembrana de dicha proteína. Sin aludir a una teoría particular, se prevé derivada de la al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de la al menos una proteína de transducción de señales de respuesta inmunitaria ubicada en la membrana plasmática externa (también denominada aquí "IRST_{epm}") proporcione una eficiencia de presentación mejorada de MHC clase I y II, lo que preferiblemente resulta en la estimulación y expansión simultáneas de los subconjuntos de células T CD8⁺ y CD4⁺.

La molécula de ácido nucleico artificial de la presente descripción -que preferiblemente puede ser un ARN como se describe a continuación- codifica así al menos una secuencia de aminoácidos derivada de IRST_{epm} (que preferiblemente se selecciona en función de su capacidad de enrutar secuencias de aminoácidos fusionadas hacia compartimentos deseados de procesamiento y carga de MHC) y al menos un péptido o proteína antigenica (que preferiblemente se selecciona en función de la enfermedad o condición particular a tratar o prevenir).

Ambos se expresan típicamente como una proteína de fusión, a la que también se denomina aquí "proteína de fusión antigenica". Como se describe a continuación, las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, aquí descritas pueden codificar constructos polipeptídicos antigenicos que comprenden varias secuencias de aminoácidos derivadas de IRST_{epm} (idénticas o diferentes), varios péptidos o proteínas antigenicos (idénticos o diferentes) y, opcionalmente, otros (poli)péptidos, proteínas o dominios proteicos (tales como péptidos señal, enlaces peptídicos y epítopos auxiliares T) en cualquier combinación aquí descrita. Sin embargo, se prevé que la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita codifique un "constructo de polipéptido antigenico" que comprende al menos un péptido o proteína antigenico y al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm}.

50 Región codificante
 Secuencias de aminoácidos derivadas de IRST_{epm}
 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la fusión de péptidos o proteínas antigenicas con secuencias diana apropiadas derivadas de proteínas de transducción de señales activadoras de la respuesta inmune ubicadas en la membrana plasmática externa ("IRST_{epm}") media de forma eficaz la presentación de MHC, lo que preferiblemente resulta en un aumento de las respuestas de las células T. Sin querer limitarse a una teoría específica, las secuencias de aminoácidos derivadas de IRST_{epm} pueden comprender preferentemente secuencias diana que median la translocación en compartimentos subcelulares definidos de procesamiento y carga de MHC, lo que resulta en una presentación mejorada de los péptidos y proteínas antigenicas fusionados a ellos por parte de MHC clase I y clase II. El término "transducción de señales que activan la respuesta inmunitaria" se refiere a la cascada de procesos mediante los cuales una señal interactúa con un receptor, provocando un cambio en el nivel o la actividad de un

- segundo mensajero u otra diana aguas abajo y, en última instancia, conduciendo a la activación o perpetuación de una respuesta inmunitaria. El término "proteína IRST_{epm}" se refiere así a las proteínas situadas en la membrana plasmática externa, es decir, en la capa de la membrana plasmática que mira hacia el lado opuesto al citoplasma, que participan en dichas cascadas de señalización. Por tanto, las proteínas IRST_{epm} preferentemente se expresan en la membrana plasmática de células inmunes, con mayor preferencia de células presentadoras de抗原 (APC). Se reconocerá que, debido a la complejidad de las vías de señalización intracelular, el término proteína IRST_{epm} puede incluir proteínas que tienen funciones duales en la regulación de las respuestas inmunes y con efectos inhibidores y activadores en diferentes entornos. Las proteínas IRST_{epm} preferidas se indican en la Tabla 1 a continuación. Preferiblemente, las "proteínas IRST_{epm}" se reciclan rápidamente en la superficie celular.
- 5 Como se explicó anteriormente, las moléculas de ácido nucleico artificial aquí descritas comprenden al menos una secuencia de aminoácidos "derivada de" al menos una proteína IRST_{epm} tal como se define aquí.
- 10 El término "derivado de" tal como se utiliza aquí en general indica que una secuencia puede estar aislada de, relacionada con, basada en o ser homóloga a una secuencia de referencia. Así, las secuencias que se "derivan de" una secuencia de referencia incluyen secuencias que son idénticas a dicha secuencia de referencia (es decir, secuencias de longitud completa que muestran una identidad de secuencia del 100 % con dicha secuencia de referencia), así como variantes, fragmentos y derivados de dichas secuencias de referencia. La definición es aplicable *mutatis mutandis* tanto a secuencias de aminoácidos como a secuencias de ácidos nucleicos.
- 15 Las moléculas de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descritas codifican preferiblemente, en su al menos una región codificante, al menos una secuencia de aminoácidos derivada de una proteína RST_{epm} tal como se describe aquí, o de un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas proteínas.
- 20 Como se utiliza en este documento, el término "variante (de secuencia de proteína/aminoácido)" en general se refiere a "variantes de secuencia", es decir, proteínas o (poli)péptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que difiere en al menos un residuo aminoácido de una secuencia de aminoácidos de referencia (o "parental") de una proteína o (poli)péptido de referencia (o "parental").
- 25 Así, las "variantes" de proteínas/(poli)péptidos pueden comprender preferiblemente en su secuencia de aminoácidos al menos una mutación, sustitución, inserción o delección de aminoácidos en comparación con su respectiva secuencia de referencia. Las sustituciones pueden seleccionarse entre sustituciones conservadoras o no conservadoras. Las "variantes" de proteínas/(poli)péptidos pueden comprender al menos una sustitución conservadora de aminoácidos, donde los aminoácidos de la misma clase se intercambian entre sí. En particular, se trata de aminoácidos que tienen
- 30 cadenas laterales alifáticas, cadenas laterales cargadas positiva o negativamente, grupos aromáticos en las cadenas laterales o aminoácidos cuyas cadenas laterales pueden formar puentes de hidrógeno, por ejemplo cadenas laterales con una función hidroxilo. Por "sustitución conservadora" se entiende, por ejemplo, un aminoácido que tiene una cadena lateral polar puede ser reemplazado por otro aminoácido con una cadena lateral polar correspondiente, o, por ejemplo, un aminoácido caracterizado por una cadena lateral hidrófoba puede ser sustituido por otro aminoácido con una cadena lateral hidrófoba correspondiente (por ejemplo, serina (treonina) por treonina (serina) o leucina (isoleucina) por isoleucina (leucina)). Sin embargo, aquí también se prevén sustituciones de aminoácidos no conservativas.
- 35 Preferiblemente, el término "variante" tal como se utiliza aquí incluye variantes de origen natural, por ejemplo preproproteínas, proproteínas y proteínas/(poli)péptidos que han sido sometidos a procesamiento proteolítico postraduccional (esto puede implicar la eliminación de la metionina N-terminal, el péptido señal y/o la conversión de una proteína inactiva o no funcional en una activa o funcional) y proteínas/(poli)péptidos mutantes de origen natural. El término "variante" abarca además variantes diseñadas de proteínas/(poli)péptidos, que pueden ser (secuencialmente) modificados para introducir o eliminar una determinada propiedad y/o funcionalidad biológica. Los términos "variantes de transcripción" o "variantes de empalme" en el contexto de proteínas/(poli)péptidos se refieren a variantes producidas a partir de ARN mensajeros que inicialmente se transcriben a partir del mismo gen, pero que posteriormente se someten a un empalme alternativo (o diferencial), donde pueden incluirse o excluirse exones particulares de un gen del ARN mensajero (ARNm) procesado final. Se observará que el término "variante" puede definirse esencialmente mediante un grado mínimo de identidad de secuencia (y preferiblemente también una función/propiedades biológicas deseadas) en comparación con una proteína/(poli)péptido de referencia. Así, los fragmentos o ciertos derivados (que también difieren en términos de su secuencia de aminoácidos de la proteína/(poli)péptido de referencia) también podrían clasificarse como "variantes". Por tanto, una "variante" como se define aquí puede derivarse de, aislarse de, estar relacionada con o basarse en la proteína/(poli)péptido de referencia o en un fragmento o derivado de los mismos.
- 40 El término "variante de (secuencia de proteína/aminoácido)" tal como se utiliza aquí se refiere preferiblemente a (poli)péptidos que tienen una identidad de secuencia de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente de al menos un 80%, incluso más preferiblemente de al menos un 85%, incluso con mayor preferencia de al menos un 90% y con total preferencia de al menos un 95% o incluso un 97%, con una secuencia de aminoácidos de la proteína/(poli)péptido respectivo de origen natural (tipo salvaje), o un fragmento o derivado de los mismos.
- 45 Tal como se utiliza aquí, el término "fragmento de (secuencia de proteína/aminoácido)" en general se refiere a una proteína/(poli)péptido que consiste en una subsecuencia continua de la secuencia de aminoácidos de longitud
- 50 55 60

- completa de una proteína/(poli)péptido de referencia (o "parental"), que, con respecto a su secuencia de aminoácidos, está truncada N-terminalmente, C-terminalmente y/o intrasecuencialmente en comparación con la secuencia de aminoácidos de dicha proteína/(poli)péptido de referencia. Tal truncamiento puede ocurrir a nivel de aminoácidos o a nivel de ácidos nucleicos, respectivamente. En otras palabras, un "fragmento" puede ser típicamente una porción más corta de una secuencia completa de una secuencia de aminoácidos. En consecuencia, un fragmento típicamente consiste en una secuencia que es idéntica al tramo correspondiente dentro de la secuencia de aminoácidos de longitud completa. El término incluye fragmentos de origen natural (tales como fragmentos resultantes de la actividad de proteasa *in vivo* que ocurre naturalmente) así como fragmentos diseñados.
- El término "fragmento de (secuencia de proteína/aminoácido)" tal como se usa aquí puede referirse a una proteína/(poli)péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 5 residuos aminoácidos contiguos, al menos 10 residuos aminoácidos contiguos, al menos 15 residuos aminoácidos contiguos, al menos 20 residuos aminoácidos contiguos, al menos 25 residuos aminoácidos contiguos, al menos 40 residuos aminoácidos contiguos, al menos 50 residuos aminoácidos contiguos, al menos 60 residuos aminoácidos contiguos, al menos 70 residuos aminoácidos contiguos, al menos 80 residuos aminoácidos contiguos, al menos 90 residuos aminoácidos contiguos, al menos 100 residuos aminoácidos contiguos, al menos 125 residuos aminoácidos contiguos, al menos 150 residuos aminoácidos contiguos, al menos 175 residuos aminoácidos contiguos, al menos 200 residuos aminoácidos o al menos 250 residuos aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una proteína/(poli)péptido de referencia, o una variante o derivado del mismo.
- Un fragmento preferido de una secuencia en el contexto de la presente invención consiste en un tramo continuo de aminoácidos correspondiente a un tramo continuo de entidades en la proteína/(poli)péptido de referencia que representa al menos el 20%, preferiblemente al menos el 30%, más preferiblemente al menos el 40%, más preferiblemente al menos el 50%, incluso más preferiblemente al menos el 60%, incluso más preferiblemente al menos el 70% y más preferiblemente al menos el 80% de la proteína/(poli)péptido de referencia total (es decir, de longitud completa), o de una variante o derivado de la misma de la que se deriva el fragmento.
- Una determinada identidad de secuencia con respecto a dicho fragmento se refiere preferiblemente a la secuencia de aminoácidos completa de la proteína/(poli)péptido de referencia. Preferentemente, un "fragmento" puede comprender o consistir típicamente en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 85%, incluso con mayor preferencia de al menos un 90% y con total preferencia de al menos un 95% o incluso un 97% con la secuencia de aminoácidos de una proteína/(poli)péptido de referencia, o una variante o derivado del mismo.
- Tal como se utiliza aquí, el término "derivado de (secuencia de proteína/aminoácido)" debe entenderse en general como una proteína/(poli)péptido que ha sido modificado con respecto a una proteína/(poli)péptido de referencia (o "parental") para incluir una propiedad o funcionalidad nueva o adicional. Los derivados pueden modificarse para incluir funcionalidades biológicas deseadas (por ejemplo introduciendo o eliminando fracciones o dominios que confieren, mejoran, reducen o eliminan la afinidad o especificidad de unión a la diana o actividades enzimáticas), propiedades de fabricación (por ejemplo introduciendo fracciones que confieren una mayor solubilidad o una excreción mejorada o que facilitan la purificación) o propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas para uso médico (por ejemplo introduciendo fracciones que confieren mayor estabilidad, biodisponibilidad, absorción; o menor distribución y/o aclaramiento). Los derivados pueden prepararse introduciendo o eliminando una fracción o dominio que confiera una propiedad biológica o funcionalidad de interés. Estas fracciones o dominios pueden introducirse en la secuencia de aminoácidos (por ejemplo en los residuos amino y/o carboxilo terminales) de manera postraduccional o a nivel de la secuencia de ácidos nucleicos utilizando técnicas estándar de ingeniería genética (véase Sambrook J et al., 2012 (4^a ed.), Molecular cloning: a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York). Un "derivado" puede derivarse de (y por tanto incluir opcionalmente) la secuencia de aminoácidos de una proteína/(poli)péptido de origen natural (tipo salvaje) o de una variante o fragmento de la misma. Se entenderá que los "derivados de (secuencia de proteína/aminoácido)" pueden diferir (por ejemplo por la introducción o eliminación de fracciones de (poli)péptidos y/o dominios de proteína) en su secuencia de aminoácidos de la proteína/(poli)péptido de referencia de la que se derivan y, por tanto, también se pueden calificar como "variantes". Sin embargo, mientras que las "variantes (de secuencia de proteína/aminoácido)" se definen principalmente en términos de su identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de referencia, los derivados se caracterizan preferiblemente por la presencia o ausencia de una propiedad o funcionalidad biológica específica en comparación con la proteína de referencia. En todo caso, los "derivados de (secuencia de proteína/aminoácido)" pueden comprender o consistir preferiblemente en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente de al menos un 80%, incluso más preferiblemente de al menos un 85%, incluso con mayor preferencia de al menos un 90% y con total preferencia de al menos un 95% o incluso un 97% con la secuencia de aminoácidos de una proteína/(poli)péptido de referencia, o una variante o fragmento del mismo.
- Según realizaciones preferidas de la invención, la molécula de ácido nucleico artificial de la invención, preferiblemente ARN, codifica en su al menos una región codificante al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de

cualquiera de las proteínas indicadas en la Tabla 1 siguiente, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas proteínas.

Preferiblemente, en el contexto de la presente invención, los fragmentos, variantes o derivados "funcionales" exhiben esencialmente las mismas o comparables funcionalidades biológicas que su respectiva secuencia "parental" o "de referencia". La definición es aplicable a fragmentos, variantes o derivados de secuencias de proteínas/péptidos/aminoácidos "funcionales", así como a fragmentos, variantes o derivados de secuencias de ácidos nucleicos/polinucleótidos "funcionales". La funcionalidad biológica deseada se indica preferiblemente en el contexto de la secuencia respectiva. En general, los fragmentos, variantes o derivados de secuencias de proteínas/péptidos/aminoácidos "funcionales" pueden exhibir preferiblemente las mismas o comparables

5 características de unión, de focalización, de inducción de respuesta inmune, etc. que su secuencia "principal" o "de referencia". Las secuencias de ácidos nucleicos/fragmentos de polinucleótidos, variantes o derivados "funcionales" pueden exhibir preferiblemente la misma capacidad o una capacidad comparable para codificar y expresarse (es decir, opcionalmente transcribirse y traducirse) para producir una secuencia de proteína/péptido/aminoácido deseada de igual forma que su respectiva secuencia "principal" o "de referencia".

10 15 Los fragmentos, variantes y derivados de la proteína IRST_{epm} "funcionales" preferiblemente son capaces de dirigir proteínas o péptidos antigenicos (preferiblemente fusionados a ellos) hacia compartimentos de procesamiento de MHC de clase I y preferiblemente de MHC de clase II. Así, el uso de fragmentos, variantes y derivados de la proteína IRST_{epm} "funcionales" preferiblemente mejora las respuestas de las células auxiliares T CD4⁺ y, en consecuencia, aumenta la inmunidad mediada por anticuerpos y/o CTL CD8⁺.

20

Tabla 1: Proteínas IRST_{epm}

#	Identificador UniProt	Nombre de la proteína	Nombre corto	SEQ ID NO: wt secuencia de amoniáculos	SEQ ID NO: wt secuencia de ácido nucleico	SEQ ID NO: secuencia ácido nucleico optimizada
1	P16410	proteína 4 del linfocito T citotóxico	CTLA4	SEQ ID NO: 169	377	585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665, 2873
2	P32248	receptor de quimiocinas C-C tipo 7	CCR7	SEQ ID NO: 173	381	589, 797, 1005, 1213, 1421, 1629, 1837, 2045, 2253, 2461, 2669, 2877
3	A0A5B9	región cadena C del receptor de células T beta-2	TRBC2	SEQ ID NO: 157	365	573, 781, 989, 1197, 1405, 1613, 1821, 2029, 2237, 2445, 2653, 2861
4	B7Z8K6	Cadena C región del receptor de células T delta	TRDC	SEQ ID NO: 158	366	574, 782, 990, 1198, 1406, 1614, 1822, 2030, 2238, 2446, 2654, 2862
5	B9A064	Polipéptido tipo inmunoglobulina lambda 5	IGLL5	SEQ ID NO: 159	367	575, 783, 991, 1199, 1407, 1615, 1823, 2031, 2239, 2447, 2655, 2863
6	O00206	Receptor tipo Toll 4	TLR4	SEQ ID NO: 160	368	576, 784, 992, 1200, 1408, 1616, 1824, 2032, 2240, 2448, 2656, 2864
7	P01730	Glicoproteína de superficie de células T CD4	CD4	SEQ ID NO: 161	369	577, 785, 993, 1201, 1409, 1617, 1825, 2033, 2241, 2449, 2657, 2865
8	P01850	Región cadena C de receptor de células T beta-1	TRBC1	SEQ ID NO: 162	370	578, 786, 994, 1202, 1410, 1618, 1826, 2034, 2242, 2450, 2658, 2866
9	P07766	Cadena épsilon de glicoproteína de superficie de células T CD3	CD3E	SEQ ID NO: 163	371	579, 787, 995, 1203, 1411, 1619, 1827, 2035, 2243, 2451, 2659, 2867
10	P08575	Proteína fosfatasa receptor-tipo C tirosina	PTPRC	SEQ ID NO: 164	372	580, 788, 996, 1204, 1412, 1620, 1828,

					2036, 2244, 2452, 2660, 2868
11	P08637	Receptor III-A región Fc de inmunoglobulina gamma	FCG3A	SEQ ID NO: 165	'373 581, 789, 997, 1205, 1413, 1621, 1829, 2037, 2245, 2453, 2661, 2869
12	P10747	Glicoproteína específica de superficie de células T CD28	CD28	SEQ ID NO: 166	374 582, 790, 998, 1206, 1414, 1622, 1830, 2038, 2246, 2454, 2662, 2870
13	P11912	Cadena alfa de la proteína asociada al complejo receptor de antígeno de células B	CD79A	SEQ ID NO: 167	375 583, 791, 999, 1207, 1415, 1623, 1831, 2039, 2247, 2455, 2663, 2871
14	P15391	Antígeno de linfocitos B CD19	CD19	SEQ ID NO: 168	376 792, 1000, 1208, 1416, 1624, 1832, 2040, 2248, 2456, 2664, 2872, 584
15	P16671	Glicoproteína plaquetaria 4	CD36	SEQ ID NO: 170	378 586, 794, 1002, 1210, 1418, 1626, 1834, 2042, 2250, 2458, 2666, 2874
16	P26718	Proteína de membrana integral NKG2-D tipo II	NKG2D	SEQ ID NO: 171	379 587, 795, 1003, 1211, 1419, 1627, 1835, 2043, 2251, 2459, 2667, 2875
17	P30273	Subunidad gamma del receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina épsilon	FCERG	SEQ ID NO: 172	380 588, 796, 1004, 1212, 1420, 1628, 1836, 2044, 2252, 2460, 2668, 2876
18	P40259	Cadena beta de la proteína de la proteína asociada al complejo receptor de antígeno de células B	CD79B	SEQ ID NO: 174	382 590, 798, 1006, 1214, 1422, 1630, 1838, 2046, 2254, 2462, 2670, 2878
19	P42081	Antígeno de activación de linfocitos T CD86	CD86	SEQ ID NO: 175	383 591, 799, 1007, 1215, 1423, 1631, 1839, 2047, 2255, 2463, 2671, 2879
20	Q15762	Antígeno CD226	CD226	SEQ ID NO: 176	384 592, 800, 1008, 1216, 1424, 1632, 1840, 2048, 2256, 2464, 2672, 2880
21	Q685J3	Mucina-17	MUC17	SEQ ID NO: 177	385 593, 801, 1009, 1217, 1425, 1633, 1841, 2049, 2257, 2465, 2673, 2881
22	Q9NNX6	CD209	CD209 antígeno	SEQ ID NO: 178	386 594, 802, 1010, 1218, 1426, 1634, 1842, 2050, 2258, 2466, 2674, 2882
23	Q9NR97	TLR8	Receptor tipo Toll 8	SEQ ID NO: 179	387 803, 1011, 1219, 1427, 1635, 1843, 2051, 2259, 2467, 2675, 2883, 595

Según realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede codificar en su al menos una región codificante al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos según cualquiera de las SEQ ID NO: 157-179, o un

5 fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más

preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

Por consiguiente, la región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede comprender preferiblemente una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 365-387, o

5 un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

10 El término "variante (de secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen)" se refiere a variantes de secuencia de ácido nucleico, es decir, secuencias de ácido nucleico o genes que comprenden una secuencia de ácido nucleico que difiere en al menos un ácido nucleico de una secuencia de ácido nucleico de referencia (o "parental") de un ácido nucleico o gen de referencia (o "parental"). Por tanto, las variantes de ácidos nucleicos o genes pueden comprender

15 preferiblemente, en su secuencia de ácido nucleico, al menos una mutación, sustitución, inserción o delección en comparación con su respectiva secuencia de referencia. Preferiblemente, el término "variante" como se utiliza aquí incluye variantes de origen natural y variantes diseñadas de secuencias de ácidos nucleicos o genes. Por tanto, una "variante" como se define en este documento puede derivarse de, aislarse de, estar relacionada con, basarse en o ser homóloga a la secuencia de ácido nucleico de referencia. Las "variantes" pueden tener preferiblemente una identidad

20 de secuencia de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente de al menos un 80%, incluso más preferiblemente de al menos un 85%, incluso con mayor preferencia de al menos un 90% y con total preferencia de al menos un 95% o incluso de un 97% con una secuencia de ácido nucleico de la respectiva secuencia de ácido nucleico o gen de origen natural (tipo salvaje), o un homólogo, fragmento o derivado del mismo.

25 El término "fragmento (de secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen)" se refiere a una subsecuencia continua de la secuencia de ácido nucleico o gen de referencia de longitud completa (o "parental"). En otras palabras, un "fragmento" puede ser típicamente una porción más corta de una secuencia de ácido nucleico o gen de longitud completa. En consecuencia, un fragmento típicamente consiste en una secuencia que es idéntica al tramo correspondiente dentro de la secuencia de ácido nucleico o gen de longitud completa. El término incluye fragmentos

30 naturales así como fragmentos diseñados. Un fragmento preferente de una secuencia en el contexto de la presente invención consiste en un tramo continuo de ácidos nucleicos correspondiente a un tramo continuo de entidades del ácido nucleico o gen del que se deriva el fragmento que representa al menos el 20%, preferiblemente al menos el 30%, más preferiblemente al menos el 40%, más preferiblemente al menos el 50%, incluso con mayor preferencia al menos el 60%, incluso más preferiblemente al menos el 70% y con total preferencia al menos el 80% de la secuencia

35 de ácido nucleico o gen total (es decir, de longitud completa) del que se deriva el fragmento. Una identidad de secuencia indicada con respecto a dicho fragmento se refiere preferiblemente a la secuencia de ácido nucleico o gen completo. Preferentemente, un "fragmento" puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de secuencia de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente de al menos un 80%, incluso más preferiblemente de al menos un 85%, incluso con mayor preferencia de al menos un 90% y con total preferencia de al menos un 95% o incluso un 97% con una secuencia de ácido nucleico o gen de referencia del que se deriva.

40 En general, el término "derivado (de una secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen)" debe entenderse como una secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen que ha sido modificado con respecto a una secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen de referencia (o "parental") para incluir una propiedad o funcionalidad nueva o adicional. Los derivados pueden modificarse para incluir funcionalidades biológicas deseadas (por ejemplo resistencia a la degradación enzimática, eficacia de traducción), propiedades de fabricación o propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas para uso médico (por ejemplo introduciendo fracciones que confieren mayor estabilidad, biodisponibilidad, absorción, distribución y/o menor aclaramiento). Los derivados pueden prepararse

45 introduciendo o eliminando una secuencia de ácido nucleico o una fracción adicional que confiera una propiedad biológica o funcionalidad de interés. Estas secuencias de ácidos nucleicos o fracciones adicionales pueden introducirse utilizando técnicas estándar de ingeniería genética (véase Sambrook J et al., 2012 (4.^a ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York). Un "derivado" puede derivarse de (y por tanto incluir opcionalmente) la secuencia/polinucleótido/gen de ácido nucleico de origen natural (tipo salvaje), o una variante o fragmento del mismo. Se entenderá que los "derivados (de secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen)" pueden diferir (por ejemplo, por introducción o eliminación de (poli)nucleótidos) en su secuencia de nucleótidos de la secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen de referencia del que se derivan y, por tanto, también se pueden calificar como "variantes". Sin embargo, mientras que las "variantes (de secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen)" se definen principalmente en términos de su % de identidad de secuencia con una secuencia de nucleótidos de referencia, los "derivados" se caracterizan preferiblemente por la presencia o ausencia de una propiedad o funcionalidad biológica específica en comparación con la secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen de referencia. En cualquier caso, los "derivados (de secuencia de ácido

nucleico/polinucleótido/gen)" pueden comprender o consistir preferiblemente en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente de al menos un 80%, incluso más preferiblemente de al menos un 85%, incluso con mayor preferencia de al menos un 90% y con total preferencia de al menos un 95% o incluso un 97% con la secuencia de ácido nucleico de una secuencia de ácido nucleico/polinucleótido/gen de referencia, o una variante o fragmento del mismo.

En el contexto de la presente invención, los "derivados de (secuencia de ácido nucleico/polinucleótido)" pueden incluir en particular secuencias de ácido nucleico/secuencias de polinucleótidos que han sido modificadas o estabilizadas en comparación con las secuencias de ácido nucleico "parentales" o "de referencia" de las que se derivan. Sin embargo, se entenderá que dichas secuencias/polinucleótidos de ácidos nucleicos modificados/estabilizados también pueden definirse como "variantes".

Un fragmento, variante o derivado "funcional" de dichas secuencias de ácidos nucleicos codifica preferiblemente (y por tanto permite la expresión de) una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} como se define aquí.

Según realizaciones preferentes, la región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede comprender preferiblemente una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 365-387, 573-595, 781-803, 989-1011, 1197-1219, 1613-1635, 1821-1843, 2029-2051, 2237-2259, 2445-2467, 2653-2675, 2861-2883 o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

Se entenderá que la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica al menos una o al menos dos secuencias de aminoácidos derivadas de IRST_{epm} (idénticas o diferentes) (ver "ARN monocistrónico, bicistrónico y multicistrónico").

En general, las secuencias "idénticas" (o moléculas caracterizadas por dichas secuencias, tales como (poli)péptidos o moléculas de ácido nucleico) comparten una identidad de secuencia del 100%, mientras que las secuencias "diferentes" (o moléculas caracterizadas por dichas secuencias, tales como (poli)péptidos o moléculas de ácido nucleico) comparten una identidad de secuencia de menos del 100%, tal como 99% o menos, 90% o menos, 80% o menos, 70% o menos, 60% o menos, 50% o menos, 40% o menos, 30% o menos, 20% o menos, 10% o menos, 5% o menos, o 2% o menos.

De acuerdo con la invención tal como se define en las reivindicaciones, la proteína IRST_{epm} es CTLA4. Las secuencias de aminoácidos adicionales codificadas por al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial de la invención, preferiblemente ARN, son derivadas de CTLA4.

En consecuencia, en realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede codificar en su al menos una región codificante una secuencia de aminoácidos adicional derivada de CTLA4 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 169, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de la misma, que preferiblemente comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 169.

Preferentemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender así en su al menos una región codificante una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 377, 585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665 o 2873, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente comprendiendo o consistiendo preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

Dominio transmembrana (TMD)

De acuerdo con la invención definida en las reivindicaciones adjuntas, la al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} codificada en la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial se deriva de CTLA4 y comprende o consiste en un dominio transmembrana de CTLA4. De acuerdo con realizaciones adicionales descritas, la al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} codificada en la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede comprender o consistir en un dominio transmembrana derivado de IRST_{epm}. Así, en la molécula de

ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita, dicha al menos una secuencia adicional de aminoácidos derivada de IRST_{epm} puede comprender o consistir preferentemente en b. al menos un dominio transmembrana. Los "dominios transmembrana" son dominios proteicos que abarcan la membrana, generalmente cortos (de menos de 50 aminoácidos) y que tienen forma de hélice o de cadena beta. Los dominios transmembrana se pueden determinar experimentalmente, por ejemplo por difracción de rayos X, o se pueden predecir basándose en similitudes de secuencia o utilizando herramientas de predicción conocidas, como MHMM, MemSat, Phobius y el método de gráfico de momento hidrofóbico. Sin querer limitarse a una teoría específica, se prevé que los dominios transmembrana derivados de IRST_{epm} de "reciclaje rápido" son ventajosamente capaces de anclar péptidos o proteínas antigenicas fusionadas a la membrana plasmática, donde son reciclados y guiados a los compartimentos celulares de procesamiento MHC I y en particular MHC II.

Según realizaciones prefibles aquí descritas, la molécula de ácido nucleico artificial aquí descrita, preferiblemente ARN, codifica en su al menos una región codificante al menos un dominio transmembrana como se indica en la Tabla 2 siguiente, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichos dominios transmembrana.

15

Tabla 2: Dominios transmembrana derivados de IRST_{epm}

#	Identificador UniProt	Nombre corto	Nombre de la proteína	Posición aminoácido dominio TM	SEQ ID NO: wt Sec de aminoácidos	SEQ ID NO: wt Sec. de ác.nucleico	SEQ ID NO: Sec. ácido nucleico optimizada
24	P16671	CD36	Glicoproteína plaquetaria 4 (translocasa de ácido graso) (FAT) (Glicoproteína IIIb) (GPIIIB) (Antígeno de diferenciación de Leucocitos CD36) (PAS IV) (PAS-4) (Receptor plaquetario de colágeno) (glicoproteína plaquetaria IV) (GPIV) (Receptor de Trombospondina) (CD antígeno CD36)	8-29	SEQ ID NO: 180	388	596, 804, 1012, 1220, 1428, 1636, 1844, 2052, 2260, 2468, 2676, 2884
25	P16671	CD36	Ver #24	440-461	SEQ ID NO: 182	390	598, 806, 1014, 1222, 1430, 1638, 1846, 2054, 2262, 2470, 2678, 2886
26	P32248	CCR7	Receptor C-C quimicina tipo 7 (C-C CKR-7) (CC-CKR-7) (CCR-7) (BLR2) (CDw197) (receptor 1 acoplado a proteína G inducido por el virus Epstein-Barr) (EBI1) (Receptor 1 de acoplado a proteína G de EBV) (receptor beta MIP) (CD antigen CD197)	60-86	SEQ ID NO: 181	389	597, 805, 1013, 1221, 1429, 1637, 1845, 2053, 2261, 2469, 2677, 2885
27	P32248	CCR7	Ver #26	96-116	SEQ ID NO: 183	391	599, 807, 1015, 1223, 1431, 1639, 1847, 2055, 2263, 2471, 2679, 2887
28	P32248	CCR7	Ver #26	131-152	SEQ ID NO: 184	392	600, 808, 1016, 1224, 1432, 1640, 1848, 2056, 2264, 2472, 2680, 2888
29	P32248	CCR7	Ver #26	171-191	SEQ ID NO: 185	393	601, 809, 1017, 1225, 1433, 1641, 1849, 2057, 2265, 2473, 2681, 2889
30	P32248	CCR7	Ver #26	220-247	SEQ ID NO: 186	394	602, 810, 1018, 1226, 1434, 1642, 1850, 2058, 2266, 2474, 2682, 2890
31	P32248	CCR7	Ver #26	264-289	SEQ ID NO: 187	395	603, 811, 1019, 1227, 1435, 1643, 1851, 2059, 2267, 2475, 2683, 2891

32	P32248	CCR7	Ver #26	314-331	SEQ ID NO: 188	396	604, 812, 1020, 1228, 1436, 1644, 1852, 2060, 2268, 2476, 2684, 2892
33	A0A5B9	TRBC2	Región C del receptor de células T beta-2	146-168	SEQ ID NO: 189	397	605, 813, 1021, 1229, 1437, 1645, 1853, 2061, 2269, 2477, 2685, 2893
34	B7Z8K6	TRDC	Región C del receptor de células T delta-2	131-153	SEQ ID NO: 190	398	606, 814, 1022, 1230, 1438, 1646, 1854, 2062, 2270, 2478, 2686, 2894
35	O00206	TLR4	Receptor tipo Toll 4 (hToll) (CD antígeno CD284)	632-652	SEQ ID NO: 191	399	607, 815, 1023, 1231, 1439, 1647, 1855, 2063, 2271, 2479, 2687, 2895
36	P01730	CD4	Glicoproteína de superficie de células T CD4 (antígeno se superficie de células T T4/Leu-3) (CD antígeno CD4)	397-418	SEQ ID NO: 192	400	608, 816, 1024, 1232, 1440, 1648, 1856, 2064, 2272, 2480, 2688, 2896
37	P01850	TRBC1	Región C del receptor de células T beta-1	152-172	SEQ ID NO: 193	401	609, 817, 1025, 1233, 1441, 1649, 1857, 2065, 2273, 2481, 2689, 2897
38	P07766	CD3E	Cadena épsilon de glicoproteína de superficie de células T CD3 (cadena épsilon de antígeno de superficie de células T- T3/Leu-4) (CD antígeno CD3e)	127-152	SEQ ID NO: 194	402	610, 818, 1026, 1234, 1442, 1650, 1858, 2066, 2274, 2482, 2690, 2898
39	P08575	PTPRC	Proteína fosfatasa C del receptor tipo tirosina (EC 3.1.3.48) (antígeno de Leucocito común) (L-CA) (T200) (CD antígeno CD45)	576-597	SEQ ID NO: 195	403	611, 819, 1027, 1235, 1443, 1651, 1859, 2067, 2275, 2483, 2691, 2899
40	P08637	FCG3A	Receptor III-A de región Fc inmunoglobulina gamma de baja afinidad A (CD16a antígeno) (Fc-gamma RIII-alfa) (Fc-gamma RIII) (Fc-gamma RIIIa) (FcRIII) (FcRIIIa) (FcR-10) (IgG Fc receptor III-2) (CD antígeno CD16a)	209-229	SEQ ID NO: 196	404	612, 820, 1028, 1236, 1444, 1652, 1860, 2068, 2276, 2484, 2692, 2900
41	P10747	CD28	Glicoproteína de superficie específica de células T CD28 (TP44) (CD antígeno CD28)	153-179	SEQ ID NO: 197	405	613, 821, 1029, 1237, 1445, 1653, 1861, 2069, 2277, 2485, 2693, 2901
42	P11912	CD79A	Antígeno del receptor de células B asociado a la cadena de proteína alfa (Ig-alpha) (glicoproteína de membrana MB-1) (proteína asociada al enlace inmunoglobulina-membrana) (proteína de superficie asociada IgM-) (CD antígeno CD79a)	144-165	SEQ ID NO: 198	406	614, 822, 1030, 1238, 1446, 1654, 1862, 2070, 2278, 2486, 2694, 2902
43	P15391	CD19	Antígeno de linfocitos B CD19 (antígeno superficial de linfocitos B B4) (antígeno de diferenciación CD19) (antígeno de superficie de células T Leu-12) (CD antígeno CD19)	292-313	SEQ ID NO: 199	407	615, 823, 1031, 1239, 1447, 1655, 1863, 2071, 2279, 2487, 2695, 2903
44	P16410	CTLA4	Proteína 4 citotóxica de linfocitos T (antígeno 4 T-citotóxico)	162-182	SEQ ID NO: 200	408	616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656,

			asociado a linfocitos) (CTLA-4) (CD antígeno CD152)				1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904
45	P26718	NKG2D	Proteína integral de membrana NKG2-D tipo II (miembro 1 de la subfamilia K de receptores tipo de células asesinas de lecitina) (receptor D NK D) (receptor de activación NK NKG2-D) (CD antígeno CD314)	52-72	SEQ ID NO: 201	409	617, 825, 1033, 1241, 1449, 1657, 1865, 2073, 2281, 2489, 2697, 2905
46	P30273	FCERG	Subunidad gamma del receptor de inmunoglobulina de alta afinidad epsilon (receptor Fc cadena gamma) (FcRgamma) (Fc-epsilon RI-gamma) (IgE Fc receptor subunidad gamma) (FceRI gamma)	24-44	SEQ ID NO: 202	410	618, 826, 1034, 1242, 1450, 1658, 1866, 2074, 2282, 2490, 2698, 2906
47	P40259	CD79B	Cadena beta de la proteína asociada al complejo del receptor de antígeno de células B (glicoproteína B29 específica de células B) (Ig-beta) (proteína B29 asociada a inmunoglobulina) (antígeno CD CD79b)	160-180	SEQ ID NO: 203	411	619, 827, 1035, 1243, 1451, 1659, 1867, 2075, 2283, 2491, 2699, 2907
48	P42081	CD86	Antígeno de activación de linfocitos T CD86 (antígeno de activación B7-2) (B70) (BU63) (contrarreceptor CTLA-4 B7.2) (FUN-1) (antígeno CD CD86)	248-268	SEQ ID NO: 204	412	620, 828, 1036, 1244, 1452, 1660, 1868, 2076, 2284, 2492, 2700, 2908
49	Q15762	CD226	Antígeno CD226 (molécula accesoria 1 de DNAX) (DNAM-1) (antígeno CD CD226)	255-275	SEQ ID NO: 205	413	621, 829, 1037, 1245, 1453, 1661, 1869, 2077, 2285, 2493, 2701, 2909
50	Q685J3	MUC17	Mucina-17 (MUC-17) (mucina-3 intestinal pequeña) (MUC-3)	4394-4414	SEQ ID NO: 206	414	622, 830, 1038, 1246, 1454, 1662, 1870, 2078, 2286, 2494, 2702, 2910
51	Q9NNX 6	CD209	Antígeno CD209 (miembro L de la familia de dominios de lectina de tipo C 4) (No integrina 1 que capta ICAM-3 específica de células dendríticas) (DC-SIGN) (DC-SIGN1) (antígeno CD CD209)	38-58	SEQ ID NO: 207	415	623, 831, 1039, 1247, 1455, 1663, 1871, 2079, 2287, 2495, 2703, 2911
52	Q9NR97	TLR8	Receptor tipo Toll 8 (CD antígeno CD288)	828-848	SEQ ID NO: 208	416	624, 832, 1040, 1248, 1456, 1664, 1872, 2080, 2288, 2496, 2704, 2912

Según realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial aquí descrita puede codificar en su al menos una región codificante al menos un dominio transmembrana derivado de IRST_{epm} que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos según cualquiera de las SEQ ID NO: 180-208, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

Por consiguiente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede comprender preferiblemente en su al menos una región codificante una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 388-416, 596-624, 804-832, 1012-1040, 1220-1248, 1428-1456, 1636-1664, 1844-1872, 2052-2080, 2260-2288, 2468-2496, 2676-2704, 2884-2912, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que

15

tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

5 Más preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede codificar en su al menos una región codificante un dominio transmembrana derivado de CTLA4 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 200, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) del mismo, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%. aún con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 200.

10 Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede así comprender en su al menos una región codificante una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 408, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696 o 2904, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso con mayor preferencia al menos un 85%, incluso más preferiblemente al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

Dominio citoplasmático (CD)

15 De acuerdo con realizaciones preferidas, la al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} codificada en la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de acuerdo con la invención, puede opcionalmente (además) comprender o consistir en un dominio citoplasmático derivado de IRST_{epm}. Así, en la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, dicha al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} preferiblemente puede (además) comprender o consistir en al menos un dominio citoplasmático.

20 30 Los "dominios citoplasmáticos" son dominios intracelulares que normalmente interactúan con el interior de la célula. Sin querer limitarse a una teoría específica, se prevé que los dominios citoplasmáticos derivados de IRST_{epm} pueden conferir características de focalización ventajosas adicionales a los péptidos o proteínas antigenéticos codificados para los compartimentos de procesamiento MHC I y en particular MHC II.

25 35 Preferiblemente, el dominio citoplasmático derivado de IRST_{epm} puede estar presente además del dominio transmembrana derivado de IRST_{epm}. Los dominios citoplasmático y transmembrana pueden derivarse proteínas IRST_{epm} idénticas o diferentes. Según algunas realizaciones preferidas, los dominios citoplasmático y transmembrana están presentes en una secuencia de aminoácidos adicional continua derivada de IRST_{epm}.

Dominio transmembrana + Dominio citoplasmático (CD)

40 45 De acuerdo con realizaciones preferidas, la al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} codificada en la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de acuerdo con la invención, puede comprender o consistir en un dominio transmembrana tal como se define en las reivindicaciones y un dominio citoplasmático derivado de IRST_{epm}. Por consiguiente, en la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, dicha al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} comprende o consiste en b. al menos un dominio transmembrana y c. al menos un dominio citoplasmático.

45 Tabla 3: Proteínas derivadas de IRST_{epm} que comprenden un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático

#	Ident. UniProt	Nombre corto	Posición aminoác. dominio dominio TM+ Cys	SEQ ID NO: (AA)	Nombre gen	SEQ ID NO: wt ác.nucleico	SEQ ID NO: ácido nucleico optimizada
---	-------------------	-----------------	---	-----------------------	------------	------------------------------	--

ES 3 013 993 T3

53	P16671	CD36	440-472	SEQ ID NO: 76645	CD36 GP3B GP4	76668	76691, 76714, 76737, 76760, 76783, 76806, 76829, 76852, 76875, 76898, 76921, 76944
54	P32248	CCR7	153-191	SEQ ID NO: 76646	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76669	76692, 76715, 76738, 76761, 76784, 76807, 76830, 76853, 76876, 76899, 76922, 76945
55	P32248	CCR7	248-289	SEQ ID NO: 76647	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76670	76693, 76716, 76739, 76762, 76785, 76808, 76831, 76854, 76877, 76900, 76923, 76946

ES 3 013 993 T3

56	A0A5B9	TRBC2	145-178	SEQ ID NO: 76625	TRBC2 TCRBC2	76648	76671, 76694, 76717, 76740, 76763, 76786, 76809, 76832, 76855, 76878, 76901, 76924
57	B7Z8K6	TRDC	131-154	SEQ ID NO: 76626	TRDC	76649	76672, 76695, 76718, 76741, 76764, 76787, 76810, 76833, 76856, 76879, 76902, 76925
58	O00206	TLR4	632-839	SEQ ID NO: 76627	TLR4	76650	76673, 76696, 76719, 76742, 76765, 76788, 76811, 76834, 76857, 76880, 76903, 76926
59	P01730	CD4	397-458	SEQ ID NO: 76628	CD4	76651	76674, 76697, 76720, 76743, 76766, 76789, 76812, 76835, 76858, 76881, 76904, 76927
60	P01850	TRBC1	152-178	SEQ ID NO: 76629	TRBC1	76652	76675, 76698, 76721, 76744, 76767, 76790, 76813, 76836, 76859, 76882, 76905, 76928
61	P07766	CD3E	27-207	SEQ ID NO: 76630	CD3E T3E	76653	76676, 76699, 76722, 76745, 76768, 76791, 76814, 76837, 76860, 76883, 76906, 76929
62	P08575	PTPRC	576-1304	SEQ ID NO: 76631	PTPRC CD45	76654	76677, 76700, 76723, 76746, 76769, 76792, 76815, 76838, 76861, 76884, 76907, 76930
63	P08637	FCGR3A	209-254	SEQ ID NO: 76632	FCGR3A CD16A FCGR3 FCGR3 IGFR3	76655	76678, 76701, 76724, 76747, 76770, 76793, 76816, 76839, 76862, 76885, 76908, 76931
64	P10747	CD28	153-179	SEQ ID NO: 76633	CD28	76656	76679, 76702, 76725, 76748, 76771, 76794, 76817, 76840, 76863, 76886, 76909, 76932
65	P11912	CD79A	144-226	SEQ ID NO: 76634	CD79A IGA MB1	76657	76680, 76703, 76726, 76749, 76772, 76795, 76818, 76841, 76864, 76887, 76910, 76933
66	P15391	CD19	292-556	SEQ ID NO: 76635	CD19	76658	76681, 76704, 76727, 76750, 76773, 76796, 76819, 76842, 76865, 76888, 76911, 76934

67	P16410	CTLA4	162-223	SEQ ID NO: 76636	CTLA4 CD152	76659	76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77004- 77017, 77066
68	P26718	NKG2D	1-72	SEQ ID NO: 76637	KLRK1 D12S2489E NKG2D	76660	76683, 76706, 76729, 76752, 76775, 76798, 76821, 76844, 76867, 76890, 76913, 76936
69	P30273	FCERG	24-86	SEQ ID NO: 76638	FCER1G	76661	76684, 76707, 76730, 76753, 76776, 76799, 76822, 76845, 76868, 76891, 76914, 76937
70	P40259	CD79B	160-229	SEQ ID NO: 76639	CD79B B29 IGB	76662	76685, 76708, 76731, 76754, 76777, 76800, 76823, 76846, 76869, 76892, 76915, 76938
71	P42081	CD86	248-329	SEQ ID NO: 76640	CD86 CD28LG2	76663	76686, 76709, 76732, 76755, 76778, 76801, 76824, 76847, 76870, 76893, 76916, 76939
72	Q15782	CD226	255-336	SEQ ID NO: 76641	CD226 DNAM1	76664	76687, 76710, 76733, 76756, 76779, 76802, 76825, 76848, 76871, 76894, 76917, 76940
73	Q685J3	MUC17	4393- 4493	SEQ ID NO: 76642	MUC17 MUC3	76665	76688, 76711, 76734, 76757, 76780, 76803, 76826, 76849, 76872, 76895, 76918, 76941
74	Q9NNX6	CD209	1-58	SEQ ID NO: 76643	CD209 CLEC4L	76666	76689, 76712, 76735, 76758, 76781, 76804, 76827, 76850, 76873, 76896, 76919, 76942
75	Q9NR97	TLR8	828-1041	SEQ ID NO: 76644	TLR8 UNQ249/PRO286	76667	76690, 76713, 76736, 76759, 76782, 76805, 76828, 76851, 76874, 76897, 76920, 76943

Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial aquí descrita puede codificar en su al menos una región codificante al menos un dominio transmembrana derivado de IRST_{epm} y al menos un dominio citoplasmático que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos según cualquiera de las SEQ ID NO: 76625 - 76647, o

5 un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más

preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

Por consiguiente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede comprender preferiblemente en su al menos una región codificante una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ

5 ID NO: 76648 - 76670, 76694 - 76716, 76717 - 76739, 76671 - 76693, 77004 - 770017, 76763 - 76785, 76786 - 76808, 76809 - 76831, 76832 - 76854, 76855 - 76877, 76878 - 76900, 76901 - 76923, 76924 - 76946, 76947, 76740 - 76762, 77066, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

10 Con mayor preferencia, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede codificar en su al menos una región codificante un dominio transmembrana derivado de CTLA4 y un dominio citoplasmático que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 76636, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de la misma, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 76636.

15 Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede así comprender en su al menos una región codificante una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 76659, 76705, 76728, 76682, 77004-77017, 76774, 76797, 76820, 20 76843, 76866, 76912, 76889, 76935, 76947, 76751, 77066 o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

25 La secuencia de ácido nucleico del ARN de la invención puede adaptarse de manera que permita la diferenciación de diferentes especies de ARN en una composición que comprende más de una especie de ARN. Preferentemente, la secuencia de ácido nucleico de ARN se adapta sin introducir cambios en la secuencia de aminoácidos codificada por el ARN respectivo. Preferentemente, la secuencia de ácido nucleico de ARN se adapta en un tramo de 10 a 200 30 nucleótidos para permitir la diferenciación de diferentes especies de ARN mediante métodos analíticos basados en PCR. Dichos tramos de secuencia adaptados pueden ubicarse en una región no traducida (UTR), en la secuencia codificante de un péptido señal, en la secuencia codificante del epitopo, en una región de enlace, en la secuencia codificante de un epitopo auxiliar, en la región transmembrana de CTLA4, en la región citoplasmática de CTLA4, en 40 la región transmembrana y citoplasmática de CTLA4. Preferiblemente, se introducen tramos de secuencia adaptados que permiten la diferenciación de diferentes especies de ARN en una composición en la región transmembrana y citoplasmática de CTLA4. Como ejemplo no limitativo, una composición que comprende dos especies de ARN diferentes donde los tramos de secuencia adaptados que permiten la diferenciación están en la región transmembrana y citoplasmática de CTLA4 (por ejemplo las SEQ ID NO: 77004 y SEQ ID NO: 77005). Como otro ejemplo no limitativo, 45 una composición que comprende tres especies de ARN diferentes donde los tramos de secuencia adaptados que permiten la diferenciación están en la región transmembrana y citoplasmática de CTLA4 (por ejemplo las SEQ ID NO: 77004, SEQ ID NO: 77005 y SEQ ID NO: 77006). Como ejemplo adicional no limitativo, una composición que comprende trece especies diferentes de ARN donde los tramos de secuencia adaptados que permiten la diferenciación están en la región transmembrana y citoplasmática de CTLA4 (por ejemplo en las SEQ ID NO: 77004 - SEQ ID NO: 50 77017).

Péptido o proteína antigénica (AN)

La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido o proteína antigénica. De acuerdo con realizaciones preferentes, la secuencia de ácido nucleico que codifica dicho al menos un péptido o proteína antigénico puede fusionarse (en marco) a una secuencia de ácido nucleico que codifica la al menos una secuencia de aminoácidos derivada de IRST_{epm}. Por tanto, 55 la expresión de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede dar como resultado preferiblemente una proteína de fusión que comprende al menos una proteína o péptido antigénico unido a (opcionalmente vía enlazadores apropiados) la al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de RST_{epm}. Dicha secuencia de aminoácidos adicional preferiblemente dirige el péptido o la proteína antigénicos a los 60 compartimentos de procesamiento de MHC de clase I y más preferiblemente de MHC de clase II, resultando en una presentación mejorada de MHC de clase I y/o preferiblemente de MHC de clase II. En general, la presente descripción prevé la combinación de cualquiera de los péptidos o proteínas antigénicos aquí descritos con cualquiera de las

secuencias de aminoácidos adicionales derivadas de RST_{epm} , cualquier enlazador y cualquier péptido señal aquí descritos, en cualquier orden adecuado, en las proteínas de fusión antigenicas codificadas por las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, aquí descritas.

- 5 El término "péptido o proteína antigenicos" en general se refiere a cualquier péptido o proteína capaz de interactuar con/ser reconocido por, en condiciones apropiadas, componentes del sistema inmunológico (como anticuerpos o células inmunes). El "péptido o proteína antigenico" interactúa preferiblemente con/es reconocido por los componentes del sistema inmunológico a través de su(s) "epítopo(s)" o "determinante(s) antigenico(s)". Así, el término "péptido o proteína antigenico" se refiere a un (poli)péptido que comprende, consiste en o es capaz de proporcionar al menos un epítopo (funcional). Se prevé particularmente que las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, de la invención codifiquen péptidos o proteínas antigenicas de longitud completa, o preferiblemente fragmentos de las mismas. Dicho fragmento puede comprender o consistir en epítopos (funcionales) de dichos péptidos o proteínas antigenicas. Preferiblemente, dichos fragmentos o epítopos se expresan en la célula huésped, se dirigen a los compartimentos de procesamiento de MHC de clase I y preferiblemente de MHC de clase II y son reconocidos por componentes del sistema inmune.
- 10 15 El término "componentes del sistema inmune" se refiere preferentemente a células inmunes, receptores de células inmunes y anticuerpos del sistema inmune adaptativo. Los "péptidos o proteínas antigenicos" preferiblemente son capaces de ser procesados por la maquinaria intracelular para ser presentados a las células inmunes en una molécula MHC, dando como resultado preferiblemente una respuesta inmune específica de antígeno (por ejemplo inmunidad mediada por células o formación de anticuerpos). Los "péptidos o proteínas antigenicos" pueden ser el producto de la traducción de una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención.
- 20 25 30 35 40 El término "epítopo" o "determinante antigenico" se refiere a una parte o fragmento de un péptido o proteína antigenicos que es reconocido por el sistema inmunológico. Dicho fragmento puede comprender típicamente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 o incluso más aminoácidos. Los epítopos pueden ser "conformacionales" (o "discontinuos"), es decir, compuestos de secuencias discontinuas de los aminoácidos del péptido o proteína antigenicos de la que derivan, pero reunidos en la estructura tridimensional de, por ejemplo, un complejo MHC, o "lineales", es decir, consistir en una secuencia continua de aminoácidos de los péptidos o proteínas antigenicos de los que derivan. El término "epítopo" en general abarca "epítopos de células T" (reconocidos por las células T vía su receptor de células T) y "epítopos de células B" (reconocidos por las células B vía su receptor de células B). Los "epítopos de células B" se ubican típicamente en la superficie externa de antígenos proteicos o peptídicos (nativos) como se define aquí y pueden comprender o consistir preferiblemente en entre 5 y 15 aminoácidos, más preferiblemente entre 5 y 12 aminoácidos, incluso más preferiblemente entre 6 y 9 aminoácidos. Los "epítopos de células T" son reconocidos típicamente por las células T en una forma unida a MHC-I o MHC-II, es decir, como un complejo formado por una proteína o un fragmento de péptido antigenicos que comprende el epítopo y una molécula de superficie MHC-I o MHC-II. Los "epítopos de células T" pueden tener típicamente una longitud de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 o incluso más aminoácidos, los epítopos de células T presentados por moléculas MHC de clase I pueden tener preferiblemente una longitud de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos, por ejemplo 8, 9 o 10 (o incluso 11 o 12 aminoácidos). Los epítopos de células T presentados por moléculas de MHC de clase II pueden tener preferiblemente una longitud de aproximadamente 13 o más aminoácidos, por ejemplo 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o incluso más aminoácidos. En el contexto de la presente invención, el término "epítopo" puede referirse en particular a epítopos de células T.
- 45 50 Cuando se hace referencia a una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, que codifica "al menos un péptido o proteína antigenicos" en el presente documento, se prevé que dicha molécula de ácido nucleico artificial puede codificar uno o más péptidos o proteínas antigenicos (de tipo salvaje/variante/derivado) de longitud completa o uno o más fragmentos, en particular un epítopo (funcional), de dicho péptido o proteína antigenicos (de tipo salvaje/variante/derivado). Dichos péptidos o proteínas antigenicos (de tipo salvaje/variante/derivado) de longitud completa, o sus fragmentos, preferiblemente comprenden, consisten en o proporcionan al menos un epítopo (funcional), es decir, dichos péptidos o proteínas antigenicos (de tipo salvaje/variante/derivado) o sus fragmentos preferiblemente comprenden o consisten en un epítopo nativo (preferiblemente reconocido por células B) o son capaces de ser procesados y presentados por una molécula MHC-I o MHC-II para proporcionar un epítopo unido a MHC (preferiblemente reconocido por células T). Un epítopo "funcional" se refiere a un epítopo capaz de inducir una respuesta inmune adaptativa deseada en un sujeto.
- 55 60 El al menos un péptido o proteína antigenicos codificados por la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede estar fusionado N-terminalmente, C-terminalmente o intrasecuencialmente a o estar comprendido por la al menos una secuencia de aminoácidos derivada de RST_{epm} , opcionalmente a través de enlazadores peptídicos apropiados (lo que proporciona una "proteína de fusión antigenica" como se define aquí). Por tanto, se prevé aquí, entre otras cosas, que la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifique una secuencia de aminoácidos derivada de RST_{epm} como se define en las reivindicaciones, que comprende un péptido o proteína antigenicos o produce un epítopo funcional, tal como se define en este documento. La elección de péptidos o proteínas antigenicos apropiados generalmente depende de la condición o enfermedad a tratar o prevenir. En general, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, puede codificar cualquier péptido o proteína antigenicos (o cualquier combinación deseada de péptidos o proteínas antigenicos) en su al menos una región codificante. También se prevé aquí proporcionar moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente

ARN, que codifican una pluralidad de cualquier combinación de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más péptidos o proteínas antigenicos (idénticos o diferentes), preferiblemente tal como se definen aquí (véase, por ejemplo, vacunas polivalentes).

A continuación se especifican péptidos y proteínas antigenicos preferentes.

5 Péptidos antigenicos o proteínas derivadas de antígenos tumorales

Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido o proteína antigenicos derivados de un antígeno tumoral.

10 El término "antígeno tumoral" se refiere a antígenos derivados o asociados con un tumor (preferiblemente maligno) o con una enfermedad cancerosa. Tal como se utilizan aquí, los términos "cáncer" y "tumor" se emplean indistintamente para referirse a una neoplasia caracterizada por la proliferación descontrolada y habitualmente rápida de células que tienden a invadir el tejido circundante y a hacer metástasis en sitios corporales distantes. El término abarca neoplasias benignas y malignas. En general, la malignidad en los cánceres se caracteriza por anaplasia, invasividad y metástasis; mientras que las neoplasias benignas generalmente no tienen ninguna de esas características. En particular, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a neoplasias caracterizadas por el crecimiento tumoral, pero también a cánceres de la sangre y del sistema linfático. Un "antígeno tumoral" normalmente se deriva de una célula tumoral/cancerosa, preferiblemente una célula tumoral/cancerosa de mamífero, y puede estar ubicado en o sobre la superficie de una célula tumoral derivada de un tumor de mamífero, preferiblemente de un humano, tal como un tumor sistémico o sólido. Los "antígenos tumorales" generalmente incluyen antígenos específicos de tumores (TSA) y antígenos asociados a tumores (TAA). Los TSA solo pueden ser presentados por células tumorales y no por células "sanas" normales. En general, son resultado de una mutación específica de tumor. Los TAA, más frecuentes, suelen presentarse tanto en células tumorales como en células sanas. Estos antígenos son reconocidos y la célula presentadora de antígeno puede ser destruida por las células T citotóxicas. Además, los antígenos tumorales también pueden aparecer en la superficie del tumor en forma de, por ejemplo, un receptor mutado. En este caso podrán ser reconocidos por anticuerpos.

20 Preferentemente, el al menos un péptido o proteína antigenicos codificados por la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, de la invención, puede derivarse del antígeno de melanoma 1 reconocido por células T, factor de iniciación de la traducción eucariota 4 gamma 1, histona H1.2, quinasa dependiente de ciclina 4, proteína ribosómica 40S S21, factor de licencia de replicación de ADN MCM4, actina, músculo liso gamma-entérico, proteína de melanocitos PMEL, proteína de transferencia de fosfolípidos, vimentina, subunidad D del factor de iniciación de la traducción eucariota 3, antígeno asociado a melanoma 1, fructosa-bisfosfato aldolasa A, subunidad beta-2 de la proteína de unión al nucleótido de guanina G(I)/G(S)/G(T), subunidad 7 del complejo de proteína de membrana del RE, actina, citoplasmática 1, proteína del grupo de alta movilidad B1, proteína que contiene dominio de hélice en espiral en espiral 2, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta 1 de DP, proteína ribosomal L13 60S, timosina beta-10, isoformas cortas de la subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(s), subunidad 1 tipo beta-2 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina, inhibidor de Bax 1, proteína del tumor de Wilms, fragmento C-terminal 59 de gamma-secretasa, timidilato sintasa, proteína ribosomal L10 60S, desubiquitinasa específica de Lys-63 BRCC36, proteína básica de mielina, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-2, proteína del complejo Ragulator LAMTOR5, proteína ribosomal S25 40S, miembro F de la familia del dominio anquirina POTE, proteína 1 tipo factor de mortalidad 4, antígeno asociado a melanoma 3, hemooxygenasa 1, G2/ciclina B1 específica de mitosis, subunidad alfa del proteasoma tipo-5, proteína THEMIS2, sintetasa de ácidos grasos, gammaglobulina-A, proteína relacionada con la actina 2, proteína ribosomal L28 60S, proteína ribosomal ácida P0 60S, antígeno tumoral celular p53, subunidad beta del proteasoma tipo-3, ADN (citosin-5)-metiltransferasa 1, catenina beta-1, miosina-9, reticulocalbina-2, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, proteína ribosomal L8 60S, subunidad M2 de ribonucleósido-difosfato reductasa, antígeno asociado a melanoma B2, proteína SSX2, antígeno nuclear de células en proliferación, receptor de proteína tirosina quinasa erbB-2, proteína de choque térmico HSP 90-beta, ornitina descarboxilasa, enzima conjugadora de ubiquitina E2 E3, proteína ribosomal L19 60S, proteína nuclear pequeña asociada a proteínas ribonucleoproteínas B y B', factor de elongación 2, proteína tipo ribonucleoproteína nuclear pequeña putativa G 15, serina-ARNt ligasa, citoplasmática, beta-2-microglobulina, translocasa ADP/ATP 2, acil-CoA desaturasa, proteína ribosomal L40 ubiquitina-60S, prelamina-A/C, proteína de choque térmico cognada de 71 kDa, antígeno asociado a melanoma 2, quinasa del receptor beta-adrenérgico 1, farnesil pirofosfato sintasa, proteína ribosomal S8 40S, glutamato carboxipeptidasa 2, subunidad catalítica PP1-beta de serina/treonina-proteína fosfatasa, miembro 2 de la subfamilia F del casete de unión a ATP, tiol reductasa lisosomal inducible por interferón gamma, proteína Stress-70, mitocondrial, mucina-1, proteína activadora de GTPasa Rac 1, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B-39, proteína ribosomal S16 40S, tirosinasa, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa E, proteína de biosíntesis de purina bifuncional PURH, proteína receptora de transferrina 1, proteína tipo ELAV 1, ribonucleoproteína nuclear pequeña A U1, proteína tipo proteína 1 de choque térmico de 70 kDa, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena alfa DR, subunidad alfa de proteína 1 del complejo T, molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 5, histona H2AX, lamina-B1, proteína ribosomal ácida 60S P2, actina, citoplasmática 2, antígeno de linfocito B CD20, actina, músculo liso aórtico, probable activador global de transcripción SNF2L2, proteína relacionada con miotubularina 5, subunidad beta del proteasoma tipo-1, proteína ribosomal 60S L7a, histona H3.3, proteína ribosomal 60S L24, proteína

- ribosomal 40S S3, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa Cw-7, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa B-15, proteína quinasa de serina/treonina Sgk1, subunidad catalítica de la proteína fosfatasa de serina/treonina PP1-alfa, ribonucleoproteína nuclear heterogénea K, tautomerasa L-dopacromo, homólogo de la proteína flightless-1, proteína fosfatasa de especificidad dual 5, proteína 3 de la familia de dominios TSC22, antígeno 1 de cáncer/testículo, serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 65 kDa isoforma alfa de la subunidad reguladora A, proteína transportadora de proteínas Sec23B, proteína transportadora de proteínas Sec23A, glicoproteína CD59, cadena alfa-5(IV) de colágeno, proteína 3A que contiene dominio interactivo rico en AT, proteína 1 de unión al tracto de polipirimidina, espermina sintasa, glutamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa [isomerasa] 1, factor de iniciación de la traducción eucariota 3 subunidad L, proteína BTG2, subunidad RPB1 de ARN polimerasa II dirigida por ADN, mieloblastina, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa Cw-3, subunidad alfa-5 de importina, fibrilarina de la ARNr 2'-O-metiltransferasa, ciclina-A2, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX5, subunidad 2 de la citocromo c oxidasa, homólogo de IST1, proteína ribosomal 60S L35, triosafosfato isomerasa, nexina de clasificación-5, antígeno asociado al melanoma 4, ubiquilina-4, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa Cw-2, proteína transmembrana inducida por interferón 1, proteína amiloide beta A4, proteína de choque térmico de 70 kDa 1B, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-1, antígeno G 12H, transaldolasa, factor de empalme de pre-ARNm putativo, helicasa de ARN dependiente de ATP DHX16, proteína gamma 14-3-3, proteína quinasa de serina/treonina SMG1, ciclina-L1, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, proteína 1 de elongación de ácidos grasos de cadena muy larga, miembro 2 de la familia de proteínas asociadas a microtúbulos RP/EB, subunidad epsilon de la proteína 1 del complejo T, delta(4)-desaturasa de esfingolípidos DES1, proteína 5 de elongación de ácidos grasos de cadena muy larga, proteína 2 tipo ORM1, IAP baculoviral proteína 7 que contiene repeticiones, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM68, secuencia endógena putativa relacionada con HTLV-1, proteína proteolípídica de mielina, proteína 1 que contiene dominios SAM y SH3, ligasa de proteína ubiquitina E3 SIAH1, proteína 2 tipo Muscleblind, anexina A1, sustrato 1 de caseína nuclear ubicua y quinasa dependiente de ciclina, regulador pleiotrópico 1, subunidad 3 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, antígeno CD99, subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(o), calsintenina-1, componente de la transamidasa GPI PIG-T, perlipina-3, proteína SMU1 que contiene repeticiones WD40, proteína S100-B, anexina A11, histona H2B tipo 2-F, calmodulina, proteína 1 que interactúa con la fosfoinositido-3-quinasa, subunidad 4 del complejo THO, proteína asociada a la diferenciación de neuroblastos AHNAK, fosfoserina aminotransferasa, histona desacetilasa 7, gelsolina, proteína de unión estrecha ZO-1, proteína hierro-azufre 7 de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial, factor de transcripción del dominio LIM LMO4, cadena beta de la espectrina, no eritrocítica 1, subunidad C2 de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, testicano-2, alfa-aducina, subunidad F de la ATPasa de protones de tipo V, proteína ribosómica 40S SA, factor de transcripción 1 asociado a Bcl-2, factor de acoplamiento 6 de la ATP sintasa, mitocondrial, proteína 1 de unión a fosfatidiletanolamina, proteína ribosómica 40S S29, septina-2, proteína 3 del dominio de unión a metil-CpG, proteína asociada al dominio de transformación/transcripción, factor de transcripción HES-1, paralemina-2, subunidad alfa-3 de la ATPasa transportadora de sodio/potasio, estatmina, ribonucleoproteína nuclear heterogénea tipo L, modulador nodal 3, proteína de unión a GTP inducida por interferón Mx2, glicoproteína de membrana neuronal M6-b, contactina-1, dipeptidasa no específica citosólica, noelina-2, serina/treonina-proteína quinasa DCLK1, ribonucleoproteína nuclear pequeña B U2, proteína espermática autoantigénica nuclear, proteína ribosomal 60S L5, proteína 1 del compartimento intermedio del retículo endoplasmático-Golgi, proteína de muerte celular programada 4, endoplasmina, subunidad F del factor 3 de iniciación de la traducción eucariota, cofilina-1, piruvato quinasa PKM, subunidad STT3A de dolicil-difosfooligosacárido-proteína glicosiltransferasa, 5(3')-desoxirribonucleotidasa, tipo citosólico, proteína 6 que contiene el dominio transmembrana MARVEL tipo CKLF, subunidad 1 del factor de especificidad de escisión y poliadenilación, transportador de aminoácidos neutros B(0), proteína PRRC1, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX49, proteína del complejo de poro nuclear Nup160, subunidad beta de ATP sintasa, mitocondrial, subunidad 2 del complejo de peptidasa señal, proteína quinasa C tipo iota, histona acetiltransferasa p300, histona H2A tipo 1-A, ribonucleoproteína nuclear pequeña G, proteína ribosómica 1,40S tipo proteína de ensamblaje de nucleosomas S11, proteína 3 de mantenimiento estructural de cromosomas, centrina-2, proteína nuclear de unión a GTP Ran, proteína ribosómica 40S S3a, helicasa de ARN dependiente de ATP A, proteína del complejo T subunidad 1 eta, homólogo de la proteína asociada al proteasoma ECM29, GTPasa 1 del bucle GPN, proteína ribosomal L10a 60S, ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas C1/C2, hidroximetilglutaril-CoA sintasa, citoplasmática, esterol O-aciltransferasa 1, tuberina, factor de elongación de la traducción eucariota 1 epsilon-1, subunidad reguladora 4 de la fosfoinositido 3-quinasa, anexina A2, ribonucleoproteína nuclear pequeña A' U2, serina/treonina-proteína quinasa SIK1, nucleolina, cadena B de la L-lactato deshidrogenasa, cadena A de la L-lactato deshidrogenasa, aladino, proteína asociada a microtúbulos 4, peroxirredoxina-5, mitocondrial, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B-7, carbamoil-fosfato sintasa [amoníaco], mitocondrial, proteína que contiene dominio de bobina enrollada 12, kinectina, queratina, citoesqueleto tipo I 18, proteína ribosomal S5 40S, proteína de ensamblaje de nucleosomas similar a 1 4, ribonucleoproteína nuclear pequeña Prp31 U4/U6, proteína similar a ELAV 3, proteína menor de histocompatibilidad HA-1, receptor Fc de inmunoglobulina de baja afinidad epsilon, subunidad reguladora no ATPasa 2 del proteasoma 26S, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3X, factor de transcripción homeodominio putativo 2, factor de transcripción BTF3, homólogo de la proteína de biogénesis de ribosomas BRX1, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-8, dinamina-2, proteína similar a ELAV 4, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3Y, histona desmetilasa UTY, homólogo 3 de Pumilio, histona H4, histona H3.2, proteína S100-A9, factor inhibidor de migración de macrófagos, subunidad alfa de hemoglobina, proteína ribosomal 40S S17, cadena alfa-1(I) de colágeno,

cadena alfa-2(I) de colágeno, subunidad theta de la proteína 1 del complejo T, Cullin-1, factor de licencia de replicación de ADN MCM7, proteína 2 similar a B0A, topoisomerasa 2-beta de ADN, subunidad alfa del proteasoma tipo 4, ligasa bifuncional de glutamato/prolina-ARNt, subunidad alfa-1 de la ATPasa transportadora de sodio/potasio, subunidad MIC60 del complejo MICOS, cis-trans isomerasa A de peptidil-prolil, subunidad 7 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, proteína 2 de tipo MYM con dedo de cinc, proteína transformante RhoA, proteína putativa similar a la endoplasmina, proteína de unión al ARN inhibidor del activador del plasminógeno 1, proteína no caracterizada C20orf24, subunidad de importina beta-1, antígeno asociado al melanoma D2, proteína Spindly, subunidad épsilon del coatómero, proteína de orientación para Xklp2, subunidad 4 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA, subunidad 3 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA, proteína 2 relacionada con la degeneración cerebelosa, componente 2 del complejo de exocistos, 1-fosfatidilinositol 3-fosfato 5-quinasa, subunidad 3 del complejo activador del proteasoma, proteína del complejo de poro nuclear Nup205, proteína homóloga de la muesca del locus neurogénico 1, proteína protectora lisosomal, proteína quinasa 38 tipo serina/treonina, alfa-1 B-glicoproteína, neuropilina-2, calreticulina, filamina-A, sintenina-1, catepsina D, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa B-51, profilina-1, proteína 1 específica de linfocitos, sinemina, sustrato 2 del receptor de insulina, variante 5 de translocación de ETS, ligasa de proteína ubiquitina E3 Mdm2, ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 de 70 kDa, subunidad gamma-1 del coatómero, subunidad gamma de la proteína 1 del complejo T, proteína 1 tipo DCN1, proteína IMP3 de ribonucleoproteína nucleolar pequeña U3, fosfoglicerato quinasa 1, proteína 1 de biosíntesis de diftamida, metionina aminopeptidasa 2, dipeptidil peptidasa 9, proteína 4 del canal intracelular de cloruro, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, acil-proteína tioesterasa 2, subunidad reguladora 14 del proteasoma 26S no ATPasa, factor 1 de intercambio de nucleótidos de guanina resistente a brefeldina A específico de Golgi, ligasa de proteína ubiquitina E3 BRE1A, Interaccionador Abl 2, proteína del complejo de poro nuclear Nup88, proteína similar a tiorredoxina 4A, proteína transmembrana que contiene el dominio emp24 2, glucógeno fosforilasa, forma muscular, placoglobina de unión, subunidad 2 de la proteína glicosiltransferasa de dolcilo-difosfooligosacárido, proteína tipo subunidad 3 del factor de iniciación de la traducción eucariota putativo 2, proteína quinasa/endoribonucleasa de serina/treonina IRE1, proteína de unión a GTP inducida por interferón Mx1, subunidad MIP18 del complejo MMXD asociado al huso mitótico, sulfiredoxina-1, proteína de unión a GTP nucleolar 1, proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial, anoctamina-6, proteína nucleolar asociada al preribosoma 1, proteína de unión a ARN 34, isoforma tipo 2 de la sintasa de S-adenosilmetionina, proteína transmembrana 209, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-13, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 11, ataxina-10, proteína asociada a la clasificación de proteínas vacuolares 13B, supresor del homólogo SW14 1, miembro 7 de la subfamilia A de Golgin, proteína tipo estomatina 2, mitocondrial, proteína del complejo de poro nuclear Nup107, N-alfa-acetiltransferasa 10, subunidad 6B1 de la oxidasa del citocromo c, proteína 2B que contiene el dominio de repetición del factor de transcripción general II-I, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A0, subunidad 3 del complejo de condensina, regulación de la proteína 1A que contiene el dominio pre-ARNm nuclear, helicasa SRCAP, espartina, proteína no caracterizada ZMYM6NB, proteína 1 de asociación con CLIP, alfa-actinina-4, proteína nucleolar 58, serina/treonina-proteína quinasa Kist, factor de transcripción Sp2, apolipoproteína L1, tankirasa-2, proteína no caracterizada C19orf43, proteína de choque térmico HSP 90-alfa, proteína 5 de complementación cruzada de reparación por rayos X, proteína nucleolar 7, helicasa de 200 kDa de ribonucleoproteína nuclear pequeña U5, selenoproteína de 15 kDa, homólogo B de la proteína 1 de procesamiento de ARN ribosómico, componente de ribonucleoproteína nuclear pequeña U5 de 116 kDa, antígeno paraneoplásico Ma1, proteína 1 inducida por ácido retinoico, proteína 2 activadora de GTPasa del factor de ribosilación de ADP, proteína nucleolar 56, proteína 14 de unión al ARN, factor de iniciación eucariota 4A-I, septina-7, proteína polibromo-1, anexina A4, proteína centrómero F, proteína ribosómica 60S L22-like 1, Histona H2B tipo 1-A, glucoquinasa dependiente de ADP, ribonucleoproteína nuclear heterogénea U, fosfodiesterasa 3',5'-cíclica específica de AMPc de alta afinidad 7A, ligasa de ubiquitina-proteína E3 UBR2, difosfatasa m7GpppX, factor de reticulación de microtúbulos-actina 1, isoformas 1/2/3/5, proteína 1 que contiene el dominio YTH, factor de iniciación de la traducción eucariota 5A-1, proteína 1 que interactúa con el factor de transcripción activador 7, proteína transmembrana 258, homólogo de la proteína 6 asociada al ARN nucleolar pequeño U3, helicasa 2 del ARN nucleolar, subunidad RPB7 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, proteína tipo RRP12, subunidad reguladora 6B de la proteasa 26S, subunidad reguladora 7 de la proteasa 26S, subunidad reguladora 4 de la proteasa 26S, proteína nucleolar 11, protimosina alfa, vezatina, proteína AF-10, elongación negativafactor C/D, factor de transcripción E2F1, proteína de unión a ARN 6, factor de iniciación de la traducción eucariota 4 gamma 3, proteína 1 del gen Next to BRCA1, homólogo de la subunidad TOM7 del receptor de importación mitocondrial, proteína 1 tipo ribonucleoproteína nuclear heterogénea U, poli [ADP-ribosa] polimerasa 1, subunidad C del factor de iniciación de la traducción eucariota 3, subunidad G2 del complejo de condensina-2, transductor de señales y activador de la transcripción 1-alfa/beta, transductor de señales y activador de la transcripción 3, proteína tipo ataxina-2, proteína 4 que contiene el dominio del parche G, proteína residente en Golgi GCP60, subunidad sigma-3 del complejo AP-1, subunidad 3 del factor de estimulación de la escisión, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX24, subunidad 23 del mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II, homólogo del componente 50 de la maquinaria de clasificación y ensamblaje, proteína LAP2, cadena beta de espectrina, eritrocítica, ligasa de proteína ubiquitina E3 RBBP6, proteína ribosomal 40S S18, proteína asociada a queratinocitos 2, subunidad DAD1 de la glicosiltransferasa de proteína dolcilo-difosfooligosacárido, antígeno menor de histocompatibilidad H13, catenina alfa-2, miembro 31 de la familia de dominios TBC1, poli [ADP-ribosa] polimerasa 4, cremallera de leucina básica y proteína 1 que contiene el dominio W2, alfa-glucosidasa neutra AB, similar a RuvB 2, homólogo de la proteína MCM10, plexina-C1, proteína de reparación de ADN XRCC1, proteína AATF, proteína asociada al canal 4 de potencial transitorio corto del receptor, proteína 1 de progresión del ciclo celular, dihidrofolato reductasa, mitocondrial, subunidad

- 3 del factor de empalme 3A, miniproteína activadora de RNMT, subunidad delta del coatómero, subunidad del coatómero alfa, Madres contra el homólogo decapentapléjico 9, Proteína similar a la ubiquitina FUBI, ligasa de lisina-ARNt, subunidad 6A1 de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína Polycomb SUZ12, proteína asociada a SNARE Snapin, proteína de 54 kDa de partícula de reconocimiento de señales, probable proteína 2C de desmetilación de histonas que contiene el dominio JmjC, proteína 8 tipo helicasa de ARN dependiente de ATP putativa DDX11, polipéptido 1 del factor de transcripción general 3C, proteína tipo Tonsoku, proteína del complejo de poro nuclear Nup214, 6-fosfofructoquinasa dependiente de ATP, tipo plaquetario, alfa-endosulfina, proteína ribosomal 60S L26, proteína de reparación de desajustes de ADN Msh2, proteína 8 de unión a ADN-helicasa-cromodominio, homólogo de la proteína 27 del ciclo de división celular, proteína transmembrana 43, cadena pesada de clatrina 1, proteína 10 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteína, proteína CASP, proteína 5 asociada a Gem, proteína LAS1L de biogénesis ribosómica, proteína 34 que contiene repeticiones WD, miembro 4 de la subfamilia B de homólogos de DnaJ, proteína quinasa de tirosina Fyn, cointegrador de señal activador 1, subunidad Tim23B de la translocasa de membrana interna de importación mitocondrial putativa, acil-coenzima A oxidasa 1 peroxisomal, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena alfa DO, poli [ADP-ribosa] polimerasa 14, subunidad 18 de transcripción de la ARN polimerasa II mediadora, proteína L7 ribosómica 60S, proteína 548 con dedo de cinc, proteína FAM32A, proteína de choque térmico HSP 90-alfa A2, proteína con dedo de cinc asociada a Myc, ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A2/B1, ATPasa de protones de tipo V 116 Subunidad kDa isoforma 4, proteína de dedo de cinc 770, proteína SSXT, proteína 43 que contiene el dominio BTB y el dedo de cinc, molécula adaptadora de transducción de señales 2, cirhin, proteína 1 que contiene el dominio DTW, receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2, proteína dedicada de citocinesis 7, subunidad 1 de la enzima activadora de SUMO, actividad viralicida superasesina 2 similar a 2, proteína ribosomal 60S L15, factor de elongación de transcripción SPT6, proteína ribosomal 60S L18a, catalasa, proteína 11 que interactúa con tuftelina, proteína relacionada con el factor de crecimiento derivado del hepatoma 2, proteína putativa similar a la anexina A2, proteína transportadora de proteínas Sec16A, factor de elongación de transcripción SPT5, subunidad 4 del factor de empalme 3B, proteína quinasa de serina/treonina 17B, factor de empalme de pre-ARNm Homólogo de CWC22, proteína quinasa de serina/treonina mTOR, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF213, factor de iniciación de transcripción específico de la ARN polimerasa I RRN3, correpresor del receptor nuclear 2, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena alfa 1 de DQ, glucoproteína 210 de la membrana de poro nuclear, subunidad 10 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, histona desmetilasa 1A específica de lisina, proteína que interactúa con tiorredoxina, proteína ribosomal L27 60S, factor de elongación putativo 1-alfa-similar 3, ligasa 4 de ácido graso de cadena larga, subunidad alfa del receptor de partículas de reconocimiento de señales, proteína de unión a 5-hidroximetilcitosina específica de células madre embrionarias, subunidad RPABC5 de las ARN polimerasas I, II y III dirigidas por ADN, distonina, 60S proteína ribosomal L23a, ATP-citrato sintasa, temblor de proteínas, proteína miembro 1 del dominio similar a ubiquitina residente en el retículo endoplásmico sensible a la homocisteína, proteína potenciadora similar a la transducina 2, proteína 16 inducible por gamma-interferón, cadena pesada 1 de dineína 1 citoplasmática, proteína 1 que contiene el dominio de la nucleasa estafilocócica, tiorredoxina, subunidad grande de la ribonucleósido-difosfato reductasa, receptor de lamina-B, asparagina sintetasa [hidrolizante de glutamina], ribonucleoproteína nuclear heterogénea L, caprina-1, Subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN, proteína quinasa de serina/treonina RAC-beta, subunidad 1 del factor de replicación C, homólogo A del factor 40 de procesamiento de pre-ARNm, factor de transcripción similar a la helicasa, factor de empalme de pre-ARNm RBM22, proteína similar a la kinesina KIF18A, proteína 13A asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, Raftlin, proteína 94 que contiene el dominio de bobina enrollada, proteína 2 similar a la asociada a la proliferación inducida por señal 1, factor 8 de empalme de procesamiento de pre-ARNm, factor 3 de empalme rico en serina/arginina, subunidad zeta-2 de la proteína 1 del complejo T, perifilina-1, proteína asociada a la metástasis MTA2, espatacsina, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A/B, homólogo de la proteína RRP5, proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial, proteína de transporte de proteínas Subunidad beta de Sec61, proteína ribosomal S19 40S, proteína DEK, subunidad reguladora 2 de quinasas dependientes de ciclina, proteína disulfuro-isomerasa A3, ribonucleoproteína nuclear heterogénea R, polipéptido asociado a lámina 2, isoforma alfa, subunidad C1 del complejo de la ATP sintasa F(0), mitocondrial, cytospin-A, proteína con dedo de cinc 557, proteína con dedo de cinc 669, proteína 6 que contiene repeticiones WD, transductor de señales y activador de la transcripción 6, transportador de péptidos antigenicos 1, receptor de ácido retinoico RXR-gamma, factor de iniciación de la traducción eucariota 2-alfa quinasa 1, proteína asociada a la subunidad reguladora CDK5 2, proteína biosintética de purina trifuncional adenosina-3, proteína 4 que contiene el dominio R3H, proteína 27 que contiene repeticiones WD, factor de interacción con UAP56, histona acetiltransferasa KAT8, probable ARNt N6-adenosina treonilcarbamoyltransferasa, proteína 2 que interactúa con la terminal de la desoxinucleotidiltransferasa, serpina B8, subunidad alfa de la ATP sintasa, mitocondrial, enzima de ramificación de 1,4-alfa-glucano, isoforma de la subunidad alfa catalítica de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa, probable ligasa 2 de treonina-ARNt, citoplasmática, proteína 127 que contiene el dominio de la hélice superenrollada, glucosilceramidasa, proteína 5 que contiene el dominio AAA de la familia de la ATPasa, subunidad alfa de la caseína quinasa II, componente 2 del complejo de la gamma-tubulina, subunidad 11 del complejo integrador, elemento transponible Pogo con dominio KRAB, factor nuclear 2 relacionado con el factor eritroide 2, serpina B9, proteína 2 que interactúa con la foliculina, exportina-5, proteína de transporte de proteínas Subunidad gamma de Sec61, proteína 1 de intercambio de nucleótidos de guanina inhibida por Brefeldina A, proteína 5 del cuerpo multivesicular cargado, subunidad pequeña 1 de calpaína, proteína 15 de dedo de zinc del dominio PR, miembro 11 de la subfamilia C del homólogo de DnaJ, variante 3 de la enzima conjugadora de ubiquitina E2, proteína de unión al ARN perinuclear de la espermátila, carboxipeptidasa citosólica 1, proteína de

reparación del ADN homóloga RAD51 1, proteína similar a la subunidad C del factor de iniciación de la traducción eucariota 3, metionina aminopeptidasa 1, fosfatasa de tirosina-proteína no receptora tipo 11, proteína UXT, nardilisina, mediador de la subunidad 13 de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína ausente en el melanoma 1, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 22, pirofosfatasa de ADP-azúcar, activadora de GTPasa Ras proteína 1 de unión a proteínas, proteína del complejo de poro nuclear Nup155, proteína 550 con dedo de cinc, proteína 674 con dedo de cinc, homólogo de la nucleoporina NUP188, subunidad de partícula de reconocimiento de señales SRP72, proteína 8 relacionada con la proteína de unión a oxisterol, probable ATPasa transportadora de cationes 13A3, proteína 2 similar a Band 4.1, subunidad reguladora 13 no ATPasa del proteasoma 26S, subunidad 9 del complejo citocromo b-c1, proteína de punto de control mitótico BUB3, componente 4 del complejo de exocistos, proteína 2 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a patatina, cadena beta-4A de tubulina, miembro 3 de la subfamilia F del casete de unión a ATP, helicasa de ARN dependiente de ATP DHX15 del factor de empalme de pre-ARNm, subunidad 2 del complejo de proteína 2/3 relacionada con actina, proteína FAM60A, homólogo de la proteína Chromobox 6, subunidad 1 del factor de empalme 3B, factor 2 asociado a FAS, subunidad reguladora no ATPasa 3 del proteasoma 26S, histona desacetilasa 9, proteína F-box únicamente 5, miembro 1 de la subfamilia D del casete de unión a ATP, subunidad D 1 de la ATPasa de protones de tipo V, potenciador del homólogo rudimentario, proteína similar a la subunidad épsilon de la ATP sintasa, mitocondrial, proteína 1 de unión a poliadenilato, proteína OS-9, proteína quinasa activada por ARN bicatenario inducida por interferón, alfa-taxilina, proteína de repetición de tetratricopeptídos 9C, proteína transmembrana que contiene el dominio emp24 4, proteína quinasa de tirosina no receptora TYK2, proteína ligasa de ubiquitina E3 AMFR, subunidad alfa del proteasoma tipo 2, isoforma p40 de la nucleolisina TIA-1, Nucleolisina TIAR, proteína similar a la kinesina KIF20A, proteína de transferencia de lípidos no específica, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, subunidad SSRP1 del complejo FACT, proteína de unión a ARN bicatenario homóloga de Staufen 1, subunidad reguladora 3 de la serina/treonina-proteína fosfatasa 6, isopeptidasa específica de SUMO USPL1, proteína que contiene dominio 5'-nucleotidasa 1, factor de empalme 6 rico en serina/arginina, serina/treonina-proteína quinasa 17A, proteína de anclaje A-quinasa 2, proteína de dedo de zinc Rlf, histona-lisina N-metiltransferasa SETD2, 25 Nesprina-2, proteína no caracterizada C14orf119, quinasa asociada a ciclina-G, proteína de membrana peroxisomal 2, nucleoporina GLE1, complejo proteínico de poro Nup93, proteína exportadora ribosomal 60S NMD3, fosfatasa de fosfohistidina de 14 kDa, fosfoproteína nucleolar que interactúa con el dominio FHA MKI67, proteína 3 asociada a kinesina, ribonucleoproteína nuclear pequeña U4/U6 Prp4, proteína 3 que contiene el dominio transmembrana emp24, ligasa de proteína ubiquitina E3 MARCH7, Midasin, Arf-GAP con superenrollado, repetición ANK y proteína 2 que 30 contiene el dominio PH, proteína 330 con dedo de zinc, proteína FAM208B, proteína 14 de choque térmico de 70 kDa, subunidad 6 del complejo signalosoma COP9, Axin-1, subunidad beta del proteasoma tipo 8, proteína 11 dedicada de citocinesis, Rho GTPasa mitocondrial 2, proteína de unión a PDZ rica en cisteína, exonucleasa compleja de exosomas RRP44, proteína de unión a alfa-3 del colágeno tipo IV, vigilina, proteína 1 que contiene repeticiones WD, proteína citoplasmática que interactúa con FMR1 1, subunidad I del factor de iniciación de la traducción eucariota 3, 35 sustrato 15 del receptor del factor de crecimiento epidérmico, ligasa de proteína-ubiquitina E3 Topors, cadena beta de tubulina, subunidad SA-2 de cohesina, proteína intercambiadora Rac dependiente de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 1, ATPasa transportadora de fosfolípidos IG, proteína 26A asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína 3 de unión a sintaxina, proteína centrosomal CEP57L1, miembro 2 de la familia B que contiene el dominio de homología de pleckstrina, proteína 706 con dedo de cinc, miembro 2 del regulador dependiente de actina asociado a la matriz 40 relacionado con SWI/SNF de la subfamilia D de la cromatina, subunidad E 2 de la ATPasa de protones de tipo V, 40S proteína ribosomal S13, Receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes, nucleoporina Nup37, factor de elongación ELL de la ARN polimerasa II, ribonucleoproteína nuclear heterogénea F, proteína de repetición tetratricopeptídica 13, tapasina, subunidad D3 del complejo de condensina-2, proteína 3 del compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi, ligasa de treonina-ARNt, citoplasmática, colina/etanolaminafosfotransferasa 1, proteína ribosomal 28S S17, mitocondrial, proteína Niban, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 7, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF19A, factor de unión al potenciador de interleucina 2, ATPasa del retículo endoplásmico transicional, subunidad p100 del factor nuclear NF-kappa-B, fosfolipasa D2, proteína de unión intracelular del factor de crecimiento de fibroblastos ácidos, alanina-ARNt ligasa, citoplasmática, histona-lisina N-metiltransferasa 2C, 45 atractina, histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-79 específica, proteína similar a dinamina-1, proteína 1 que contiene el dominio de piridina nucleótido-disulfuro oxidoreductasa, proteína 7 de unión a ADN-helicasa de cromodominio, proteína 3 de unión al tracto de polipirimidina, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-52, proteína asociada al ciclo de división celular tipo 7, mediador de la subunidad 10 de transcripción de la ARN polimerasa II, factor 1-alfa inducible por hipoxia, proteína asociada a metástasis MTA3, proteína relacionada con la proteína de unión a oxisterol 3, subunidad no catalítica TRM6 de la ARNt (adenina(58)-N(1))-metiltransferasa, 50 homólogo de la proteína 4 del complejo nucleolar, geminina, Proteína 1 de unión a ADN de helicasa de cromodominio similar, proteína 5 regulada positivamente durante el crecimiento del músculo esquelético, subunidad 3 del complejo integrador, proteína quinasa activada por mitógeno 6, proteína con motivo de unión a ARN, similar a X-linked-like-1, proteína quinasa de serina/treonina PLK1, proteína similar a la glicoproteína endo-alfa-1,2-manosidasa, proteína de unión a ARN inducible por frío, proteína de reparación de desajustes de ADN Msh6, serina hidroximetiltransferasa, 55 citosólica, factor regulador asociado a la entrada de calcio operado por almacén, subunidad SPT16 del complejo FACT, histona-lisina N-metiltransferasa EZH1, subunidad 4 del complejo de partículas de proteína de tráfico, miembro 3 de la subfamilia C de homólogos de Dnaj, meckelina, proteína quinasa de serina/treonina pim-2, proteína de unión a ARN 7, glutatión S-transferasa Mu 2, proteína homóloga parcheada 1, proteína activadora de GTPasa ARF GIT2, proteína transmembrana relacionada con tioredoxina 2, proteína que contiene el dominio CCCH de dedo de cinc 18,

probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX47, subunidad 3 del factor de iniciación de la traducción eucariota 2, subunidad beta-1 del complejo AP-1, septina-6, topoisomerasa 2-alfa de ADN, coilina, proteína que contiene el dominio AAA de la familia ATPasa 2, colina-fosfato citidiltransferasa A, proteína quinasa de serina/treonina pim-1, proteína quinasa asociada a la muerte 2, factor de terminación de la transcripción 2, C-1-tetrahidrofolato sintasa, 5 citoplasmática, proteína relacionada con el gen de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, delta(24)-esterol reductasa, proteína SET, coactivador constitutivo de la proteína similar a PPAR-gamma 1, proteína GINS del complejo de replicación de ADN PSF1, subunidad mu-2 del complejo AP-1, subunidad 1 de la manosiltransferasa de dolichofosfato, ribonucleoproteína nuclear heterogénea M, plastina-3, subunidad 2 del complejo THO, proteína ribosomal L4 10 60S, hexoquinasa-2, proteína 1 de unión al ribosoma, subunidad beta del proteasoma tipo 5, subunidad 2 del complejo promotor de la anafase, proteína-tirosina quinasa 2-beta, NEDD8 ultimate buster 1, proteína baculoviral que contiene 15 repeticiones IAP 6, ligasa de proteína ubiquitina E3 CBL-B, basigin, fosfatidilinositol 4-quinasa tipo 2-beta, proteína de unión a histonas RBBP7, proteína B3 del grupo de alta movilidad, antígeno linfocítico 75, proteína putativa tipo RRN3 RRN3P1, proteína 1 del canal intracelular de cloruro, proteína 7 que contiene el dominio transmembrana emp24, polipéptido ligero de miosina 6, subunidad PI31 del inhibidor del proteasoma, proteína similar a la kinesina KIF20B, 20 homólogo de la proteína de procesamiento de ARNr FCF1, quinasa dependiente de ciclina 6, filamina A, subunidad de 32 kDa de la proteína A de replicación, helicasa de ARN dependiente de ATP DHX8, proteína 1 rica en cisteína y glicina, subunidad 2 del complejo de proteína de membrana del RE, subunidad 1 del factor de estimulación de escisión, exportina-2, proteína KIAA0100, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 3, subunidad M del factor de iniciación 25 de la traducción eucariota 3, receptor intracelular no opioide sigma 1, proteína de reparación del ADN RAD50, proteína del complejo de poro nuclear Nup153, homólogo de la proteína SCO1, mitocondrial, proteína 3 de repetición F-box/LRR, von Willebrand factor, ADN nucleotidilexotransferasa, factor 1 relacionado con la diferenciación endotelial, factor 9 de empalme rico en serina/arginina, probable ligasa de ubiquitina-proteína E3 makorin-2, antígeno KI-67, mediador de la subunidad 17 de la transcripción de la ARN polimerasa II, ARN polimerasa poli(A) no canónica PAPD5, receptor de interleucina-9, subunidad 5 del complejo de partículas de proteína de tráfico, proteína transportadora de magnesio 1, proteína 3 que contiene hélice superenrollada ácida transformante, quinasa inhibidora cdc2 específica de tirosina y treonina asociada a la membrana, región C de la cadena kappa de Ig, proteína multifuncional ADE2, proteína tipo TPT1, subunidad zeta-1 del complejo AP-5, proteína transportadora de proteínas Sec31A, miembro 7 de la subfamilia C de homólogos de Dnaj, proteína 82 que contiene repeticiones WD, interacción con disco proteína 2 homóloga A, factor de licencia de replicación de ADN MCM5, disco grande homólogo 1, enzima conjugadora de 30 ubiquitina E2 J1, factor de transcripción nucleolar 1, citrato sintasa mitocondrial, GMP reductasa 2, receptor único relacionado con IL-1, sulfhidrilo oxidasa 1, proteína de unión a ciclina-D1 1, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena beta DRB1-15, factor de empalme de pre-ARNm homólogo ISY1, miembro 1 de la familia similar a Elav de CUGBP, subunidad PEN-2 de la gamma-secretasa, proteína quinasa de tirosina BAZ1B, proteína de unión a NS1A del virus de la influenza, subunidad LST8 del complejo de la diana de rapamicina, subunidad 2 del factor de empalme 35 3B, subunidad alfa-1 de importina, Cullin-4A, anhidrasa carbónica 9, adaptador que contiene el dominio BTB/POZ para Proteína 3 de degradación de RhoA mediada por CUL3, antígeno asociado al melanoma 10, subunidad reguladora no ATPasa del proteasoma 26S 6, proteína ribosomal S26 40S, ligasa 3 de ácido graso de cadena larga CoA, subunidad METTL14 de N6-adenosina-metiltransferasa, enzima conjugadora de ubiquitina E2 H, isoenzima 2 de adenilosuccinato sintetasa, isoforma épsilon de la subunidad reguladora de 56 kDa de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, proteína 40 de unión a actina IPP, proteína quinasa activada por mitógeno 4, tirosina-proteína fosfatasa no receptora tipo 23, homólogo 1 del transportador mitocondrial, proteína de microestérulas 1, subunidad 3 del factor de empalme 3B, isoforma delta de la caseína quinasa 1, proteína kish-A, Seipin, CMP-N-acetilneuramino-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 2, proteína transmembrana 1 de labio y paladar hendido, subunidad beta del proteasoma tipo 6, proteína de unión al ARN 42, alfa-enolasa, miosina-Ic no convencional, homólogo de la subunidad 5 del complejo THO, 45 miembro B1 de la familia de transportadores de solutos 35, ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico/endoplásmico 1, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX50, factor de empalme, rico en prolina y glutamina, factor 11 asociado a DDB1 y CUL4, proteína 1 que contiene el dominio EH, subunidad 7a del complejo señalosoma COP9, Cullin-2, glutatión S-transferasa A4, proteína 19 que contiene repeticiones WD, serina palmitoiltransferasa 2, proteína tipo speck asociada a la apoptosis que contiene a CARD, proteína de transcripción 3 inducible por daño del ADN, Erlin-2, 50 subunidad B de la ADN polimerasa alfa, proteína asociada al adenoma de tiroides, subunidad delta-1 del complejo AP-3, sinaptotagmina-2 extendida, transportina-1, proteína 3 que contiene el dominio NudC, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 35, proteína 1 rica en prolina y serina, co-chaperona Hsp90 Cdc37, enzima conjugadora de ubiquitina E2 S, talina-1, homólogo de la proteína NDC80 del cinetocoro, subunidad 4 del complejo integrador, 55 subunidad Abro1 del complejo BRISC, potenciador de la filimentación 1, proteína 4 que contiene el dominio SET y MYND, proteína que contiene el motivo PPR rico en leucina, mitocondrial, subunidad 1 del complejo similar a augmina HAUS, subunidad zeta de la proteína 1 del complejo T, FERM, RhoGEF y dominio de pleckstrina conteniendo proteína 2, manosa-1-fosfato guaniltransferasa alfa, proteína de mantenimiento estructural de cromosomas que contiene dominio de bisagra flexible 1, proteína de anclaje A-quinasa 11, homólogo RtcB de la ligasa de empalme de ARNt, homólogo A de la proteína de cohesión de cromátidas hermanas PDS5, proteína relacionada con la autofagia 101, 60 miembro 1 de la subfamilia F del casete de unión a ATP, proteína 1 de repetición de anquirina que contiene el dominio KH, fosfopantotenoilcisteína descarboxilasa, metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/ciclohidrolasa bifuncional, mitocondrial, proteína 2 que interactúa sin vuelo con repetición rica en leucina, proteína 3 activadora de GTPasa del factor de ribosilación de ADP, plexina-B2, proteína 2 de repetición de anquirina que contiene dominio LEM, transductor de señal y activador de la transcripción 5B, subunidad 1 de la ARN polimerasa dirigida por ADN RPA2, homólogo 1 de

Son of sevenless, proteína tipo formina 1, proteína asociada al citoesqueleto 5, enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3F, polipéptido 2 del factor de transcripción general 3C, proteína 13-alfa que interactúa con DCC, nucleósido difosfato quinasa 3, dipeptidil peptidasa 8, miotubularina, homólogo de la proteína 1 de degradación de la fusión de ubiquitina, sustrato 15 similar al del receptor del factor de crecimiento epidérmico, serina/treonina-proteína quinasa N1, fosfodiesterasa de esfingomielina 4, probable pirofosfato de dolicol Glc1Man9GlcNAc2 alfa-1,3-glucosiltransferasa, componente 5 del complejo de gamma-tubulina, bromodomino adyacente a la proteína del dominio de dedo de zinc 2A, regulador de la serina/treonina-proteína fosfatasa 4 subunidad 3A, proteína tipo yippee 5, proteína TASOR, proteína FAM177A1, proteína ribosomal L34 60S, proteína 1 que contiene el dominio TBCC, subunidad beta de la proteína 1 del complejo T, plectina, GDP-manosa 4,6 deshidratasa, proteína arginina N-metiltransferasa 3, miosina-1f no convencional, miembro 9B de la familia del dominio TBC1, poli [ADP-ribosa] polimerasa 10, proteína 6 homóloga de la organización de Golgi y transporte, proteína de transporte de proteínas Sec24A, GMP sintasa [hidrolizante de glutamina], proteína del complejo de poro nuclear Nup133, proteína 1 de unión al dominio SHC SH2, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa tipo 2, subunidad delta del factor de iniciación de la traducción eIF-2B, proteína 2 similar a la ubiquitina, enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3B, subunidad 4 del complejo activador del proteasoma, subunidad reguladora alfa de la proteína quinasa dependiente de AMPc, 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 4, proteína 1 de unión a calcio e integrina, transportador de zinc ZIP6, factor 15 asociado a DDB1 y CUL4, dioxygenasa dependiente de alfa-cetoglutarato FTO, subunidad catalítica de la proteína fosfatasa 6 de serina/treonina, ribonucleoproteína nuclear pequeña Prp3 U4/U6, helicasa putativa MOV-10, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 10, proteína CAD, importina-4, filamina-B, probable helicasa con dominio de dedo de zinc, proteína 12 activadora de Rho GTPasa, proteína 12 rica en prolina, proteína 70 que contiene repeticiones WD, hexoquinasa-1, nischarina, proteína Homólogo de SPT2, proteína 1 del síndrome de Bardet-Biedl, fosfatasa CTD 1 que contiene dominio similar a ubiquitina, proteína 5 de muerte celular programada, cofactor regulador del intercambio de Na(+)/H(+) NHE-RF1, Horm s 1, miembro 10B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, proteína 1 de unión al elemento modulador de glucocorticoides, hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa, mitocondrial, factor potenciador específico de miocitos 2A, proteína 106 con dedo de cinc, proteína 35 activadora de GTPasa Rho, probable proteína 23 de unión al ARN, anamorsina, subunidad 1 del complejo promotor de anafase, homólogo de la proteína 172 de transporte intraflagelar, proteína PRRC2B, factor 1 asociado al canal TRPM8, proteína 1 de unión al daño del ADN, proteína 3 similar a ORM1, proteína 18 que contiene repeticiones WD, Proteína 1 que contiene dominio quitinasa, proteína VPRBP, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM22, proteína 17 de repetición de tetratricopéptidos, Ninein, miembro 4 de la subfamilia A de Golgin, proteína 1 que contiene dominios múltiples C2 y transmembrana, motivo 19 de fracción ligada a difosfato de nucleósido X, probable helicasa senataxina, proteína 1 que interactúa con foliculina, proteína similar a la activadora de GTPasa Ras IQGAP1, subunidad reguladora no ATPasa 1 del proteasoma 26S, proteína 8 solo de caja F, proteína 3 de actividad inhibidora del melanoma, proteína D que contiene dominio IQ, dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa, homólogo A de proteína DBF4, proteína 25 solo de caja F, proteína del síndrome 5 de Hermansky-Pudlak, subunidad beta-5 de proteína de unión a nucleótido de guanina, fosfolipasa A2 citosólica, 60S ácida proteína ribosomal P1, miembro 7 de la subfamilia B del casete de unión a ATP, mitocondrial, proteína quinasa activada por mitógeno de especificidad dual quinasa 7, homólogo 2 de la proteasa Lon, peroxisomal, homólogo del virilizador de proteínas, histona-lisina N-metiltransferasa SETD1A, canal de potasio endosómico/isomomal TMEM175, proteína quinasa serina/treonina TAO2, homólogo de la proteína 6 de control de división celular, proteína 4B que contiene dominio interactivo rico en AT, activador de la transcripción BRG1, proteína 3 de repetición de anquirina y caja SOCS, subunidad POP1 de la proteína de las ribonucleasas P/MRP, proteína X asociada a translina, proteína relacionada con la fosfotriesterasa, subunidad beta de la metionina adenosiltransferasa 2, homólogo de la proteína 8 de fidelidad de transmisión cromosómica, catenina alfa-1, subunidad 1 del factor de empalme 3A, quinasa Aurora B, Proteína similar a Vam6/Vps39, proteína 13 similar a Kelch, subunidad beta del receptor de interleucina-6, proteína 17 que contiene el dominio de repetición de anquirina, homólogo de la proteína IWS1, ligasa de proteína ubiquitina E3 específica de fase G2/M, proteína de poliposis adenomatosa coli, flotilina-2, calpastatina, quinasa dependiente de ciclina 9, ligasa de proteína ubiquitina E3 listerina, guanosina-3',5'-bis(difosfato) 3'-pirofosfohidrolasa MESH1, proteína PRR14L, proteína quinasa 5 activada por MAP quinasa, proteína 1 asociada a Nck, glucoproteína p62 del poro nuclear, proteína de reparación de escisión de ADN similar a ERCC-6, proteína 4 que contiene el dominio BTB y repetición de Kelch, N-acetilneuraminito liasa, proteína 4C que contiene el dominio DENN, acil graso-CoA reductasa 2, proteína ribosomal 28S S33, mitocondrial, ARN-proteína de unión 4B, proteína 143 con dedo de cinc, modulador del elemento sensible a AMPc, proteína 43 que contiene repeticiones WD, proteína 2 tipo fosfatasa pequeña CTD, proteína C de unión a GTP relacionada con Ras, proteína de reparación y recombinación del ADN RAD54B, factor específico Tat 1 del VIH, factor de elongación negativa A, proteína quinasa 1 asociada a Rho, proteína ligasa E3 ISG15 HERC5, proteína 1 del gen de diferenciación del cáncer renal, proteína ligasa E3 ubiquitina UBR4, subunidad alfa-1 de la prolil 4-hidroxilasa, arquemetzincina-2, proteína de unión al dominio EH 1, receptor de motilidad mediada por hialuronano, subunidad 5 del complejo de Golgi oligomérico conservado, proteína 1 que contiene el dominio L1 ribosómico, regulador de la señalización de la proteína G 10, proteína Jade-2, subunidad II de la ARN polimerasa dirigida por ADN RPB3, subunidad beta de flavoproteína de transferencia de electrones, proteína Mis18-alfa, fosfatidilinositol 4-quinasa beta, citocromo P450 20A1, homólogo de la proteína 5 de los gránulos P ectópicos, proteína zeta de unión a CCAAT/potenciador, proteína 1 asociada a la familia MORF4 similar a 1, subunidad beta del proteasoma tipo 2, subunidad reguladora beta de la proteína quinasa tipo I dependiente de AMPc, estimulador de disociación de Rap1 GTPasa-GDP 1, probable ligasa de ubiquitina-proteína E3 HERC4, proteína SON, subunidad 2 del complejo activador del proteasoma, subunidad 1 del complejo de transcripción CCR4-NOT, subunidad beta del

factor de fragmentación del ADN, proteína de unión a CREB, proteína 1 que contiene el dominio SCAN, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1C, exorribonucleasa 3 ERI1, ciclina-l, proteína de unión estrecha ZO-2, Subunidad RPB11-b1 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, subunidad 4 del complejo de Golgi oligomérico conservado, proteína de dedo de zinc que interactúa con Cip1, neuferrocina, quinasa dependiente de ciclina 1, proteína 1 que contiene dominios RCC1 y BTB, subunidad H del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, proteína 1 que contiene dominios SWIM de dedo de zinc, subunidad RPB4 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM37, proteína 1A que contiene dominio DEP, ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D1, proteína de anclaje sensible a lipopolisacáridos y de tipo beige, subunidad alfa de flavoproteína de transferencia de electrones, mitocondrial, miembro 3 de la familia 43 de transportadores de solutos, integrina alfa-4, similar a la quinasa de uridina-citidina 1, que contiene dominio KH, unión a ARN, señal proteína 1 asociada a la transducción, factor 18 de intercambio de nucleótidos de guanina Rho, activador 1 del ARN del receptor de esteroides, subunidad 7C de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, frotílina-1, proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1, subunidad beta de la proteína activadora de GTPasa Ral, proteína 22 solo de caja F, glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, mitocondrial, cadena beta de la propionil-CoA carboxilasa, mitocondrial, utrofina, proteína de secuencia 10 expresada en testículos, proteína 1 similar a SEC14, etilmalonil-CoA descarboxilasa, proteína 2 que contiene repeticiones HEAT, proteína ribosómica L6 60S, proteína de dinámica mitocondrial MID51, proteína 131 con dedo de zinc, homólogo de la proteína 53 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, transportador putativo de aminoácidos neutros acoplado a sodio 10, motivo KN y proteína que contiene dominio de repetición de anquirina 2, proteína 1 que contiene el dominio descarboxilasa dependiente de piridoxal, pinina, subunidad H de la ATPasa de protones de tipo V, enzima conjugadora de ubiquitina E2 B, inhibidor de la proteína que interactúa con la quinasa del factor nuclear kappa-B, homólogo de la proteína de reparación de rotura de doble cadena rad21, proteína 3 de la familia PRA1, proteína 1B que contiene el dominio DEP, miembro 10 de la subfamilia B del casete de unión a ATP, mitocondrial, proteína transformadora de SHC 1, subunidad catalítica PP1-gamma de la fosfatasa de proteína serina/treonina, subunidad 1 del factor de iniciación de la traducción eucariota 2, subunidad 7 del complejo promotor de anafase, factor asociado a la proteína de unión a TATA 172, 2'-5'-oligoadenilato sintasa 3, proteína ARMC9 que contiene el dominio LisH, proteína 6 de repetición de anquirina y caja SOCS, proteína catalítica epsilon de la ADN polimerasa subunidad A, sestrina-1, subunidad catalítica A de la ATPasa de protones de tipo V, proteína 6A que contiene repetición de trinucleótidos, proteína 2 que interactúa con TNFAIP3, subunidad reguladora gamma de la fosfatidilinositol 3-quinasa, homólogo de la proteína 1 que interactúa con TELO2, proteína 1 que contiene repetición rica en leucina y dominio de superenrollado, proteína 9 que contiene dominio transmembrana emp24, proteína 5 de repetición F-box/LRR, proteína que interactúa con muerte celular programada 6, factor de producción de ribosomas 1, exostosina-2, proteína del síndrome de Bloom, ribonucleoproteína nuclear pequeña C U1, factor de transcripción RFX3, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 34, polimerasa 1 y factor de liberación de transcripción, mediador de la subunidad 12 de transcripción de la ARN polimerasa II, ribonucleoproteína nuclear heterogénea similar a C 1, serina/treonina-proteína quinasa ATR, neurocondrina, homólogo de proteína de displasia adrenocortical, proteína 1 activadora de GTPasa Ran, arfaptina-2, pericentrina, proteína 4 del síndrome de Hermansky-Pudlak, colina/etanolamina quinasa, proteína 3 que contiene repeticiones WD, proteína 4 de membrana peroxisomal, subunidad 1 de dinactina, subunidad mu-1 del complejo AP-3, alsina, proteína 28 de unión a ARN, proteína 3 de tipo MYM con dedo de cinc, proteína 1 asociada a la ARN polimerasa II, polipéptido 5 del factor de transcripción general 3C, proteína contenido el dominio EH 4, huntingtina, subunidad ASH2 del complejo de histona metiltransferasa Set1/Ash2, proteína de unión a octámero que no contiene dominio POU, proteína ubicua antigua 1, proteína que contiene dominio de superenrollado 93, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX27, factor respiratorio nuclear 1, proteína del grupo D2 de la anemia de Fanconi, ligasa de proteína ubiquitina E3 UHRF1, factor de transcripción dependiente de AMP cíclico ATF-1, proteína 5B que contiene repeticiones HEAT, proteína 1 que contiene dominio de familia similar a NmrA, proteína 21B de repetición de tetratricopéptido, receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 1, perlipina-2, subunidad C 1 de la ATPasa de protones tipo V, proteína NOXP20, canal 1 de potencial de receptor transitorio corto, homólogo de la subunidad TOM22 del receptor de importación mitocondrial, complejo AP-3 subunidad mu-2, malato deshidrogenasa, mitocondrial, quinona oxidoreductasa, fosfatasa de proteína de especificidad dual 14, proteína reguladora del ciclo de división celular y de la apoptosis 1, proteína homóloga 1 de la proteína PAT1, cadena de tropomiosina alfa-4, proteína ribosomal 40S S15a, subunidad 4 de prefoldina, proteína similar a la neurobeaquina 2, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF130, proteína asociada a la espectrina regulada por calmodulina 1, proteína 3 que contiene repeticiones HEAT, carbohidrato sulfotransferasa 14, proteína 1 que contiene dominio de isocorismatasa, proteína 1 tipo activadora de GTPasa Rab, proteína centrosomal de 76 kDa, exportina-1, proteína 8 que contiene dominio del factor A de von Willebrand, proteína relacionada con Ras Rab-5A, factor de cohesión de cromátidas homólogo MAU2, proteína similar a Kelch 24, proteína FAM171B, proteína similar a yippee 1, inhibidor de la subunidad alfa de la quinasa del factor nuclear kappa-B, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX56, proteína no caracterizada C18orf8, homólogo de la proteína LLP, subunidad sigma del complejo AP-2, miembro 1 de la familia de proteínas que contiene repeticiones similares al heat master, proteína nucleolar 9, proteína 20A del grupo de alta movilidad, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta 3 de DR, importina-9, homólogo de la proteína asunder, ribonucleasa UK114, proteína 1 que contiene el dominio BED de dedo de cinc, tirosina-proteína quinasa JAK1, proteína de unión a ARN putativa 15, proteína que interactúa con AKT, helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner, proteína vecina aguas abajo de Son, proteína artemisa, adenosilhomocisteinasa 2, factor que interactúa con el receptor nuclear dependiente de ligando 1, proteína 8 tipo Kelch, adenosilhomocisteinasa, subunidad RPABC3 de las ARN polimerasas I, II y III dirigidas por ADN, factor de

transcripción 25, proteína de migración nuclear nudC, subunidad 1 del complejo señalosoma COP9, nucleoproteína TPR, alfa-glucosidasa C neutra, proteína UPF0585 C16orf13, proteína que contiene el dominio BTB/POZ KCTD3, proteína 2 que contiene dedos de zinc de tipo DBF4, proteína 8 de hierro-azufre de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial, homólogo de la proteína unc-50, proteína 1 de la membrana de la vacuola, subunidad 2 de la enzima activadora de SUMO, proteína quinasa de serina/treonina del punto de control mitótico BUB1 beta, subunidad TPRKB del complejo EKC/KEOPS, proteína reguladora de la apoptosis WT1 de PRKC, probable metiltransferasa TARBP1, E3 ubiquitina-proteína ligasa HUWE1, subunidad reguladora no ATPasa 8 del proteasoma 26S, ligasa de leucina-ARNt, citoplasmática, proteína 2 que interactúa con la estriatina, proteína de dedo de zinc Pegasus, proteína de anclaje A-quinasa 10, mitocondrial, fosfatasa del dominio C-terminal de la subunidad A de la ARN polimerasa II, proteína de reparación del ADN que complementa las células XP-G, proteína fosfatasa 1G, quinasa asociada al receptor de interleucina-1 similar a 2, proteína quinasa de especificidad dual CLK2, proteína de unión al elemento regulador de esterol 2, subunidad 4 del complejo de proteína 2/3 relacionada con la actina, subunidad 5 del factor de replicación C, histona desacetilasa 3, proteína ribosomal 40S S10, proteína unc-93 homóloga B1, transportador de taurina dependiente de sodio y cloruro, Cullin-7, proteína 1 asociada al cinetocoro, histona desacetilasa 1, proteína 5 de unión a sintaxina, proteína similar a esperiolina, factor 1 relacionado con la diferenciación eritroide, enzima conjugadora de ubiquitina E2 J2, ligasa de proteína ubiquitina E3 Hakai, anexina A5, subunidad catalítica alfa de proteína quinasa dependiente de AMPc, citocromo c, proteína 2 que contiene dominio COMM, akirin-1, proteína 1 similar a ORM1, canal de sodio y enlazador de clatrina 1, proteína de repetición de tetratricopéptido 14, proteína de mantenimiento estructural de cromosomas 4, correpresor BCL-6, subunidad reguladora de enzima activadora de NEDD8 E1, proteína 2 que contiene dominio GRIP y similar a RANBP2, mediador de la subunidad 19 de transcripción de la ARN polimerasa II, afadina, cadena beta-2A de tubulina, N-alfa-acetiltransferasa 50, subunidad 1 del complejo de reconocimiento de origen, Proteína 2 de unión a sintaxina, interactor Abl 1, proteína que contiene el dominio FERM 4A, homólogo de la proteína de biogénesis de la subunidad ribosómica 60S NIP7, subunidad 3 de la manosiltransferasa de dolicol-fosfato, homólogo de la proteína habilitada, subunidad beta de la proteína de protección F-actina, proteína W del centrómero, histona H1.1, proteína 1 similar a cuello torcido, exportina-T, sulfato de condroitina glucuroniltransferasa, proteína regulada por glucosa de 78 kDa, proteína 6 de complementación cruzada de reparación de rayos X, proteína 1 de repeticiones de tetratricopéptidos y WD, factor de licencia de replicación de ADN MCM3, proteína 1 similar al retinoblastoma, proteína asociada al receptor de alfa-2-macroglobulina, Proteína 1 de unión a inmunoglobulina, factor 2 de leucemia mieloide, histona-lisina N-metiltransferasa NSD3, secernina-1, enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3D, sintaxina-18, proteína 91 que contiene repeticiones WD, chaperona A específica de tubulina, proteína inhibidora de unión a MAP3K12 1, cadena alfa de espectrina, no eritrocítica 1, regulador transcripcional ATRX, correpresor del receptor nuclear 1, proteína quinasa C tipo delta, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX42, ligasa de proteína-ubiquitina E3 TTC3, proteína asociada al complejo RAB6A-GEF 1, proteína asociada al receptor de células B 31, ribonucleasa PARN específica de poli(A), factor de iniciación de la traducción eIF-2B subunidad épsilon, proteína de unión a ARN 8A, factor de procesamiento de pre-ARNm 6, factor de especificidad de escisión y poliadenilación subunidad 7, proteína ribosomal L20 39S, mitocondrial, antígeno asociado al melanoma F1, desmetilasa 2B específica de lisina, factor de traducción GUF1, mitocondrial, subunidad E 1 de la ATPasa de protones de tipo V, proteína ribosomal L9 60S, subunidad 5 del complejo de proteína 2/3 relacionada con actina, subunidad 6 de prefoldina, serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial, proteína 6 inducible por interferón alfa, proteína 2 de engullimiento y motilidad celular, subunidad beta del factor de iniciación de la transcripción IIE, proteína 21 solo de caja F, proteína relacionada con la subunidad 7A de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, activador de la ligasa de ubiquitina mitocondrial de NFKB 1, NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1, lisina específica desmetilasa 5D, proteína 12 que contiene el dominio de la superfamilia del facilitador mayor, subunidad beta de la caseína quinasa II, proteína 1 que contiene el dominio de la familia Sec1, proteína 3 que mejora la expresión del receptor, proteína del cinetocoro Nuf2, ligasa de proteína-ubiquitina E3 makorin-1, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DHX37, componente del complejo de exosomas RRP41, proteína de célula migratoria asociada a angio, trans-3-hidroxi-L-prolina deshidratasa, helicasa con dominio de dedo de zinc 2, proteína del grupo I de la anemia de Fanconi, homólogo de Pescadillo, proteína 1 asociada al huso y al nucleolar, proteína asociada al retinoblastoma, proteína de reparación del ADN XRCC2, Derlin-1, ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3A, proteína putativa similar a la rodilina-2 RHPN2P1, proteína quinasa que interactúa con TRAF2 y NCK, nucleósido difosfato quinasa 6, metilesterol monooxigenasa 1, proteína HIRA, probable ATPasa transportadora de fosfolípidos IF, subunidad 12 del complejo integrador, subunidad catalítica SEC11C del complejo de peptidasa señal, sororina, histona H2B tipo 1-K, subunidad 8 del complejo integrador, proteína interactuante con Toll, proteína de unión a proteína amiloide 2, proteína de unión a tankirasa-1 de 182 kDa, proteína 2 interactuante con FMR1 citoplasmática, proteína de choque térmico de 105 kDa, proteína de unión a ADN-helicasa-cromodominio 2, subunidad reguladora de proteasa 26S 10B, proteína que contiene dominio MYND de dedo de cinc 11, subunidad 5 del factor de transcripción general IIH, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 19, homólogo de la molécula efectora de ARN serrado, proteína de unión a proteína activadora de GTPasa Ras 2, proteína de choque térmico proteína 4 de 70 kDa de choque, subunidad beta del coatómero, subunidad 13 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, factor 10 asociado a DDB1 y CUL4, factor E de elongación negativa, proteína 66 que contiene el dominio de bobina enrollada, ligasa de proteína ubiquitina E3 MGRN1, proteína 36 que contiene repeticiones WD, miosina no convencional, proteína fosfatasa 1 que contiene repeticiones ricas en leucina del dominio PH, paxilina, proteína tipo kinesina KIF21A, 2',3'-nucleótido cíclico 3'-fosfodiesterasa, proteína FAM192A, subunidad beta del proteasoma tipo 4, nexina-14 de clasificación, factor 6 similar a Krueppel, tropomodulina-3, proteína de unión al receptor nuclear, proteína similar al regulador 2 de la permeasa de nitrógeno, proteína 5 que contiene el

dominio OTU, proteína de unión a histonas RBBP4, proteína nexina clasificadora-24, proteína de unión a poli(rC) 2, homólogo de la proteína de fusión vacuolar CCZ1, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX19B, factor de elongación 1-gamma, adenilato ciclase tipo 3, subunidad MIC19 del complejo MICOS, cadena ligera de ferritina, glutaredoxina-3, factor de transcripción de leucemia de células pre-B 3, subunidad alfa-1 del complejo AP-2, proteína ribosomal 40S S24, potenciador de la proteína de desprotección de ARNm 3, secuencia amplificada de neuroblastoma, subunidad reguladora 7 de la proteína fosfatasa 1, componente 10 del exosoma, quinasa dependiente de ciclina 14, proteína de translocación SEC62, coactivador constitutivo del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma, Proteína SCAF11, proteína activadora de GTPasa Rho 21, arfaptina-1, AP-2 subunidad compleja mu, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 36, glutatión S-transferasa kappa 1, proteína 7 que contiene la repetición de 5 Kelch y el dominio BTB, proteína del retículo endoplásmico de homeostasis del calcio, proteína 3 asociada a la ARN polimerasa II, homeobox 1 de unión a la caja E del dedo de zinc, cadena ligera 1 de dineína, citoplasmática, proteína ribosómica L2 39S, mitocondrial, proteína 1 similar a Fidgetin, proteína 46 que contiene la repetición WD, componente del complejo de exosomas RRP40, factor de ensamblaje del complejo 1 de ubiquinol-citocromo-c reductasa, inhibidor de antizima 1, transacetolasa, sulfotransferasa de carbohidratos 10, proteína 1 tipo LanC, histona H2A.V, ligasa de 10 proteína-ubiquitina E3 TRIP12, miosina-VI no convencional, proteína ligada a integrina quinasa, proteína quinasa de serina/treonina WNK1, proteína M del centrómero, proteína 2 de la familia de repeticiones de anquirina A, subunidad 1 del complejo de elongación Little, trifosfato de desoxinucleósido trifosfohidrolasa SAMHD1, lanosterol 14-alfa desmetilasa, subunidad 4 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, subunidad XPD de la 15 helicasa del complejo del factor de transcripción basal TFIH, timidina quinasa, citosólica, peroxirredoxina-6, proteína 1 que contiene el motivo LYR, subunidad SMARCC2 del complejo SWI/SNF, histona desmetilasa 1B específica de lisina, proteína Mcl-1 de diferenciación celular de leucemia mieloide inducida, subunidad proteolipídica de 16 kDa de la ATPasa de protones de tipo V, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena DP alfa 1, subunidad g de la ATP sintasa, mitocondrial, factor regulador del interferón 9, escisión y poliadenilación subunidad 2 del factor de 20 especificidad, proteasa 6 específica de sentrina, proteína 4 que contiene el dominio CCCH con dedo de cinc, escualeno monooxigenasa, ARN citidina acetiltransferasa, inhibidor de ribonucleasa, UDP-glucosa:glicoproteína glucosiltransferasa 2, regulador bifuncional de la apoptosis, regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia E de la cromatina, proteína 302 con dedo de cinc, fosfatidilinositol 4-fosfato 5-quinasa tipo 1 alfa, proteína 10 que contiene el dominio transmembrana emp24, proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol, miembro 14 de la subfamilia B homóloga de DnaJ, e兹rina, moesina, polipéptido 2 del factor 25 de elongación de la transcripción B, proteína pequeña asociada al cinetocoro, proteína 1 que contiene el dominio GRIP y similar a RANBP2, fisión mitocondrial 1 proteína, helicasa de ARN de espliceosoma DDX39B, subunidad 2 del complejo cointegrador de señal activador 1, receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína ribosomal 60S similar a L7 1, proteína quinasa de tirosina JAK2, subunidad 2 del factor de replicación C, factor 29 asociado a SAGA, proteína enlazadora de células B, regulador dependiente de actina asociado a matriz relacionado con SWI/SNF 30 de la subfamilia A de la cromatina, miembro 5, proteína protooncogén Myc, proteína tumoral controlada por traducción, proteína baculoviral que contiene repeticiones IAP 2, proteína quinasa de serina/treonina Chk1, proteína ribosomal 40S S9, galactosilgalactosilxilosilproteína 3-beta-glucuronosiltransferasa 3, miembro 1 del complejo BRISC y BRCA1-A, regulador dependiente de actina asociado a matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia D de la cromatina miembro 3, ligasa de tirosina-ARNt, citoplasmática, subunidad MAPKAP1 del complejo 2 de la diana de la rapamicina, 35 activador de la proteína de choque térmico ATPasa homóloga 1 de 90 kDa, proteína básica hélice-bucle-hélice de clase E 40, proteína ribosómica 60S L27a, proteína 20 asociada a cilios y flagelos, polirribonucleótido 5'-hidroxi-quinasa Clp1, proteína 3 del complejo elongador, modulador nodal 2, proteína adaptadora del receptor de lipoproteína de baja densidad 1, proteína FAM136A, selenoproteína T, subunidad catalítica beta de la proteína quinasa dependiente de AMPc, factor 2 pequeño rico en EDRK, proteína de anclaje 13 de la quinasa A, receptor de renina, 40 fosfoproteína 1 que mantiene la alineación de cromosomas, mediador de la subunidad 27 de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína 40 que contiene el dominio BTB y el dedo de zinc, proteína FAM3C, Homólogo de la pseudouridilato sintasa 7, quinasa dependiente de ciclina 11A, quinasa dependiente de ciclina 11B, proteína 16 que contiene el dominio FYVE de dedo de zinc, factor de transcripción dependiente de AMP cíclico ATF-6 beta, integrador de puente 3, subunidad reguladora 11 no ATPasa del proteasoma 26S, proteína de unión a ARN 43, proteína quinasa 45 de serina/treonina Chk2, proteína ribosomal 60S L13a, ciclina-B2 específica de G2/mitótica, ligasa de ARNt de triptófano, mitocondrial, antígeno de linfocito B CD19, astrotactina-2, inhibidor de disociación de GDP beta de Rab, miosina-Id no convencional, proteína similar a Nipped-B, ligasa de proteína ubiquitina E3 RAD18, proteína 2 que contiene el dominio de esperma móvil, miembro de la familia de proteínas asociadas a microtúbulos RP/EB 1, factor de licencia de replicación de ADN MCM2, metionina sintasa reductasa, proteína 58 que contiene repeticiones ricas en 50 leucina, chaperona de ensamblaje del proteasoma 2, neuroguidina, proteína ribosomal 40S S7, proteína 3B que contiene dominio PRELI, ciclina-T1, subunidad de 48 kDa de la glicosiltransferasa de proteína dolcildifosfooligosacárido, proteína grande rica en prolina BAG6, miosina-7B, miembro 5 de la subfamilia B de homólogos de DnaJ, proteína regulada por interleucina-3 de factor nuclear, proteína relacionada con Ras Rab-7a, homólogo de proteína relacionada con Fizzy, miembro 2 de la familia tipo Elav de CUGBP, proteína quinasa de serina/treonina PAK 55 2, proteína similar a la interacción serina/treonina/tirosina 1, transportador de monocarboxilato 7, proteína relacionada con la proteína de unión a oxisterol 9, subfamilia A de homólogos de DnaJ miembro 1, Copine-8, proteína Forkhead box K2, fosfatasa SSU72 del dominio C-terminal de la subunidad A de la ARN polimerasa II, alfa-galactosidasa A, proteína 1 de unión a Mis18, desmina, ADN-(sitio apurínico o apirimidínico) liasa, ARNt (citosina(34)-C(5))-metiltransferasa, subunidad H2 del complejo de condensina-2, proteína C10, modulador activador de JNK que 60

interactúa con TRAF3, subunidad E del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, socio de fusión de TCF3, pirofosfatasa inorgánica, proteína 1 que contiene el dominio LBH, subunidad 11 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, mitocondrial, ubiquilina-2, gamma-taxilina, di-N-acetilquitobiosa, Nexina-17 de clasificación, proteína A de unión a GTP relacionada con Ras, cadena alfa-3 de tropomiosina, proteína de repetición de tetratricopeptido 39C, quinasa Aurora A, histona H2B tipo 2-E, deshidrogenasa de sorbitol, proteína quinasa de serina/treonina Nek6, proteína ribonucleoproteína nucleolar pequeña U3 MPP10, proteína ribosómica L31 60S, importina-8, subunidad 4 del factor de replicación C, proteína putativa del grupo Polycomb ASXL1, proteína PML, subunidad RPABC2 de las ARN polimerasas I, II y III dirigidas por ADN, activador de la traducción GCN1, proteína 195 con dedo de zinc, proteína 1 relacionada con el síndrome de retraso mental del cromosoma X frágil, quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual, subunidad 1 del complejo integrador, proteína 4 que contiene el dominio de la ARN pseudouridilato sintasa, proteína tipo fosducina 3, fosfoproteína de Golgi 3, proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(O) subunidad gamma-5, proteína asociada al cartílago, proteína 2 que contiene el dominio asociado a la ubiquitina, ribonucleoproteína nuclear heterogénea Q, semaforina-7A, proteína 3 que contiene el dominio de repetición pentatricopeptídica, mitocondrial, homólogo 2 de Egl nueve, proteína 1 que contiene el dominio 7 de la enfermedad de Parkinson, proteína del complejo de poro nuclear Nup98-Nup96, glucógeno sintasa quinasa-3 beta, proteína que contiene el dominio BTB/POZ KCTD20, cadena gamma-1 de tubulina, proteína 2 que contiene el motivo LYR, inhibidor beta de NF-kappa-B, proteína similar a la kinesina KIF18B, histona desacetilasa 5, proteína X-1 asociada a HCLS1, proteína ribosómica 40S S4, isoforma X, ligasa de proteína ubiquitina E3 MARCH6, proteína similar a Kelch 20, uridiltransferasa terminal 4, factor asociado al receptor de TNF 1, miembro 12 de la subfamilia B del homólogo DnaJ, ligasa de proteína ubiquitina E3 UBR5, proteína 1 asociada a la ADN metiltransferasa 1, proteína 1 que contiene el dominio MIZ de dedo de cinc, inhibidor de la apoptosis 5, proteína ribosómica 39S L55, mitocondrial, proteína transportadora de fosfato, mitocondrial, proteína de unión a formina 1, proteína 33 solo de caja F, proteína-lisina N-metiltransferasa EEF2KMT, proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento, proteína ribosómica 60S L23, proteína del gen 1 de transformación de células neuroepiteliales, ligasa de isoleucina-ARNt, citoplasmática, proteína no caracterizada KIAA1551, proteína ribosómica 60S Proteína L30, proteína BRICK1, proteína PRRC2C, proteína tipo 2 asociada al citoesqueleto, quinasa dependiente de ciclina 12, proteína E1 que contiene el dominio de choque frío, factor de iniciación de la traducción eucariota 4H, proteína similar al ciclo de división celular 5, subunidad 1 del complejo 1 de biogénesis de orgánulos relacionados con lisosomas, proteína 1 similar a betacatenina, proteína ribosómica L37a 60S, enzima multifuncional peroxisomal tipo 2, proteína ribosómica S27a ubiquitina-40S, proteína 1 que interactúa con RAD50, proteína de unión a dinamina, difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 1, difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 2, subunidad beta' del coatómero, placofilina-4, sintetasa tipo pseudouridina de ARNt 1, proteína ERGIC-53, proteína 3 solo de caja F, complejo F1 mitocondrial de ATP sintasa factor de ensamblaje 1, ARNt (guanina(26)-N(2))-dimetiltransferasa, poli [ADP-ribosa] polimerasa 3, proteína tipo Drebrin, proteína 4 que contiene el dominio YEATS, nexina-3 de clasificación, proteína de transporte de cobre ATOX1, homólogo A de la proteína 14 asociada al ARN nucleolar pequeño U3, proteína tipo acetolactato sintasa, inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 2, proteína transmembrana 107, homólogo de la subunidad TOM5 del receptor de importación mitocondrial, proteína de biogénesis de ribosomas WDR12, proteína 74 que contiene repeticiones WD, proteína centrosomal de 104 kDa, probable ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM8, proteína UPF0769 C21orf59, homólogo de Itchy de la ligasa de proteína ubiquitina E3, ubiquilina-1, cadena pesada de ferritina, monocatenario Proteína de unión al ADN 2, proteína 2 rica en aminoácidos PERQ con dominio GYF, adaptador transcripcional 1, proteína 296 con dedo de zinc, proteína de andamiaje estimulada por UV A, proteína 63 que contiene repeticiones WD, proteína de muerte celular programada 6, proteína 62 que contiene repeticiones WD, beta-parvina, miembro 2 de la subfamilia A de homólogos de DnaJ, homólogo 1 de la proteína sel-1, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-11, receptor alfa de ácido retinoico, homólogo de la proteína 51 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, quinasa similar a deformidad 1, proteína de repetición de dipéptidos de ácido arginina-glutámico, ATPasa transportadora de manganeso 13A1, proteína 10 relacionada con miotubularina, adenosina desaminasa específica de ARN bicatenario, adenilato ciclase tipo 6, subunidad 6C de la citocromo c oxidasa, N-alfa-acetiltransferasa 30, subunidad 2 del complejo señalosoma COP9, proteína 2 asociada al ciclo de división celular, proteína 697 con dedo de zinc, proteína 1 de protección de los telómeros, pirofosfatasa de glucosa difosfato de uridina, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 48, proteína de unión a ARN EWS, proteína del gen de respuesta temprana inmediata 5, proteína 2 que contiene el dominio PCI, proteína 1 que contiene el dominio MAP7, proteína 60S ribosomal L18, proteína C2orf44 que contiene repetición WD y superenrollada, Kanadaptina, proteína de unión a ARN bicatenario homóloga de Staufen 2, proteína 11 solo de caja F, ligasa de proteína-ubiquitina E3 CHFR, proteína 2 similar a la ribonucleoproteína nuclear heterogénea, catepsina Z, activador de la quinasa MOB 1A, lisina-específica desmetilasa 5C, desmetilasa 5A específica de lisina, probable ATPasa transportadora de cationes 13A4, proteasa 5 específica de sentrina, proteína similar a SRR1, sustrato 8 de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, cadena intermedia ligera 1 de la dineína 1 citoplasmática, proteína con dedo de zinc 619, acil graso-CoA reductasa 1, proteína 1 similar a NHP2, proteína 27 de unión al ARN, proteína 26 de unión al ARN, pirofosfato sintasa de geranilgeranilo, proteína interactuante con Rho de la fosfatasa de miosina, proteína de unión a delta de la proteína quinasa C, proteína 1 de unión a nucleótidos de la triada de histidina, regulador 1 del desarrollo relacionado con el interferón, manosiltransferasa 3 de GPI, proteína 7 similar a la ubiquitina, exportina-6, homólogo letal 3 específico de machos, endonucleasa Flap 1, factor de elongación 1-alfa 1, subunidad 3 del complejo señalosoma COP9, miembro 2A de la familia de dominios HIG1, mitocondrial, proteína quinasa dependiente de 3-fosfoinosítidos 1, transportador de aminoácidos neutros acoplado a sodio 2, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 81, subunidad 3 del factor

de especificidad de escisión y poliadenilación, proteína centrosomal de 57 kDa, proteína de 20 kDa del gen estimulado por interferón, subunidad RPB2 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, proteína kintoun, proteína 20 que contiene repeticiones ricas en leucina, probable ARNr 18S (guanina-N(7))-metiltransferasa, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A3, proteína transmembrana 263, glutatión S-transferasa P, adenilosuccinato liasa, subunidad 1 del complejo proteico de membrana del RE, JmjC proteína 8 que contiene dominio, proteína 5 con dedo de zinc tipo AN1, Cullin-3, subunidad MIC27 del complejo MICOS, selenoproteína H, proteína centrómero H, subunidad alfa de beta-hexosaminidasa, proteína ELAC 2 de fosfoesterasa de zinc, subunidad BRE del complejo BRCA1-A, proteína quinasa SRSF 1, proteína 2 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2, proteína 85B que contiene dominio de bobina superenrollada, proteína centrosomal de 55 kDa, proteína 4 que contiene dominio COMM, proteína 14-3-3 theta, proteína 3 ligada al cromosoma X que contiene repetición de armadillo, proteína no caracterizada C6orf226, subunidad RPA1 de la ARN polimerasa I dirigida por ADN, proteína 1 de unión a sintaxina, ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D2, subunidad delta de la proteína 1 del complejo T, nucleofosmina, matriz repetitiva de serina/arginina proteína 2, proteína que interactúa con PC4 y SFRS1, Nardilisina (N-arginina dibásica convertasa), isoforma CRA_d, proteína del complejo Ragulator LAMTOR4, miembro 1 de la subfamilia B de Golgin, ligasa de proteína E3 SUMO PIAS3, prohibitina, maspardinina, proteína 6 de unión a ADN-helicasa-cromodominio, subunidad D de la ATPasa de protones de tipo V, taperina, coronina-1C, subunidad alfa-4 de importina, factor 19 de procesamiento de pre-ARNm, proteína de unión a ADN monocatenario, mitocondrial, proteína 33A asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, subunidad gamma del complejo STAGA 65, proteína 38 solo de caja F, proteína C-ets-1, endonucleasa de reparación de ADN XPF, cadena ligera A de clatrina, inhibidor de la proteína de crecimiento 4, homólogo de la proteína zer-1, apolipoproteína L2, Proteína 53 relacionada con serina/arginina, Factor de iniciación de la transcripción IIB, Proteína supresora Ras 1, ATPasa de protones tipo V, subunidad A de 116 kDa, isoforma 1, receptor Scavenger, miembro 1 de clase B, importina-11, homólogo de la proteína 1 del triptófano periódico, sequestosoma-1, factor de licencia de replicación de ADN MCM6, proteína La del lupus, proteína ribosomal S2 40S, subunidad RPABC4 de las ARN polimerasas I, II y III dirigidas por ADN, proteína quinasa de especificidad dual CLK3, subunidad TIM50 de la translocasa de membrana interna de importación mitocondrial, quinasa dependiente de ciclina 7, factor de unión al potenciador de interleucina 3, factor de unión a empalme de polí(U) PUF60, receptor tipo A de Fc, ribonucleoproteína nuclear heterogénea H, homólogo de la proteína 2 del complejo nucleolar, topoisomerasa 1 de ADN, factor de iniciación eucariota 4A-II, proteína del centrómero interno, interacto ZW10, epsilon-sarcoglicano, proteína disulfuro-isomerasa A6, factor de transcripción E2F7, GDP-L-fucosa sintasa, factor de transcripción 30 relacionado con Runt 3, proteína de unión a ADN-helicasa-cromodominio 4, proteína de unión a ARN que interactúa con el tallo-bucle SRA, mitocondrial, poli [ADP-ribosa] polimerasa 9, proteína de dedo de zinc 451, subunidad zeta-1 del coatómero, factor de iniciación de la traducción eucariota 4B, proteína quinasa asociada a la muerte 3, proteína 47 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína 1 de unión a guanilato, subunidad 1B del complejo de proteína 2/3 relacionada con actina, proteína de maduración del proteasoma, probable helicasa de ARN dependiente de ATP 35 DDX41, factor de transporte vesicular general p115, SH2 proteína 3C que contiene dominio, proteína 1 que interactúa con la proteína de unión a poliadenilato, histona H3.1, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX6, proteína 1 que se une a polí(rC), receptor de hormona esteroide ERR1, proteína asociada al citoesqueleto 4, integrina beta-7, subunidad A del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, proteína 7 solo de caja F, GTPasa 2 del bucle GPN, antígeno 12 asociado al melanoma, cremallera de leucina básica y proteína 2 que contiene el dominio W2, proteína 3 tipo estomatina, subunidad 1 del complejo de condensina, septina-11, sintetasa NAD(+) dependiente de glutamina, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 5, enzima activadora del modificador similar a la ubiquitina 1, homólogo B de la proteína 2 que interactúa con Disco, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, alfa A-24 cadena, subunidad 2 del complejo integrador, proteína CXorf56 UPF0428, homólogo de la proteína de reparación por escisión de nucleótidos MMS19, miembro 4 de la familia AF4/FMR2, sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionado 40 con Ras, receptor de proteína morfogenética ósea tipo 1B, proteína 8 de dominios múltiples similares al factor de crecimiento epidérmico, queratina, citoesqueleto tipo II 1, candidato a supresor tumoral 3, proteína activadora de GTPasa Rho 24, proteína de unión a ácidos nucleicos nucleares C1D, proteína 1 similar a Pecanex, antígeno de melanoma expresado preferentemente en tumores, exonucleasa de ARN 4, proteína 2 de la familia que contiene el dominio YTH, probable metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/ciclohidrolasa bifuncional 2, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa A-29, proteína similar a ubiquitina ISG15, N-acetiltransferasa 8, poda de proteínas homólogo 2, subunidad catalítica de fosfatidilinositol 4,5-bisfostato 3-quinasa isoforma delta, glutatión peroxidasa 1, dermocina, proteína 1 que contiene el dominio PRELI, mitocondrial, homólogo putativo de la familia de proteínas WAS 3, subunidad Tim23 de la translocasa de membrana interna de importación mitocondrial, miembro 6 de la familia SLAM, probable hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina FAF-Y, anexina A3, proteína asociada a microtúbulos 1B, glioxitol reductasa/hidroxipiruvato reductasa, proteína ribosómica 40S S4, isoforma Y 1, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX4, proteína 2 que contiene el dominio EH, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 45, proteína del gen 18 que contiene repetición de trinucleótidos, miembro C1 de la familia 1 de la aldo-ceto reductasa, proteína Subunidad reguladora 35 de la fosfatasa 1, Frizzled-2, E3 ubiquitina-proteína ligasa HECTD1, subunidad S1 de la ATPasa de protones de tipo V, proteína de membrana peroxisomal PEX16, pro-interleucina-16, amidofosforibosiltransferasa, proteína que interactúa con Hsc70, proteína 2 que contiene el dominio YEATS, proteína arginina N-metiltransferasa 1, proteína 2 tipo proteína de unión al elemento sensible al AMP cíclico 3, miembro 46 de la familia de transportadores de solutos 25, factor de transcripción general II-I, proteína ribosomal 40S S30, 2'-5'-oligoadenilato sintasa 1, subunidad 1 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, reticulocalbina-1, isoforma tipo 1 de la sintasa de la S-adenosilmetionina, membralina, proteína tipo dinamina de 120 kDa,

mitocondrial, proteína transmembrana inducible por hormona de crecimiento, proteína 2 relacionada con el choque térmico de 70 kDa, subunidad B del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, factor 1 de liberación de nucleótidos de guanina específico de Ras, proteína 2 del canal selectivo de aniones dependiente de voltaje, homólogo D de la proteína unc-13, proteína 1 del aparato de Golgi, factor de iniciación de la traducción 6 eucariota, probable 5 ribonucleasa ZC3H12D, proteína del complejo Ragulator LAMTOR1, subunidad M2 B de la ribonucleósido-difosfato reductasa, proteína 638 con dedo de cinc, atenuador de linfocitos B y T, antígeno CD44, proteína tipo Cordon-bleu 1, receptor de quimiocinas C-C tipo 7, proteína del complejo Ragulator LAMTOR3, subunidad grande p51 del receptor de IgG FcRn, proteína quinasa serina/treonina LATS1, E3 ubiquitina-proteína ligasa CHIP, proteína activadora de GTPasa Rho de activación de células T, molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias, miembro 22A de 10 la familia del dominio TBC1, proteína residente en el retículo endoplasmático 44, receptor de lipoproteína estimulada por lipólisis, glucosa-6-fosfato isomerasa, cistatina-C, proteína relacionada con Ras Rab-11A, receptor de tipo G de siete pasos 1 de Cadherina EGF LAG, proteína tumoral p53-inducible 11, deshidrogenasa/reductasa de cadena corta 3, proteína probable de biogénesis de ribosomas RLP24, ceruloplasmina, ceramida glucosiltransferasa, distrofina, 15 proteína no caracterizada CXorf21, proteína que contiene el dominio inhibidor de la familia MyoD, proteína similar a la obscurina 1, beta-1,4-galactosiltransferasa 1, ATPasa 1 transportadora de calcio de la membrana plasmática, proteína de membrana 3 asociada a la vesícula, homólogo de proteína CDV3, peroxirredoxina-1, proteína tipo metiltransferasa 7A, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DO, fosfatasa alfa de proteína tirosina de tipo receptor, miembro 6 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, proteína beta/alfa 14-3-3, proteína 1 que contiene 20 el dominio 8 de la glicosiltransferasa, incorporador de serina 3, proteína 2 que contiene los dominios NACHT, LRR y PYD, proteína 5 que contiene la repetición IAP baculoviral, alfa-manosidasa 2, miembro 5 de la subfamilia C del homólogo DnaJ, molécula inhibidora apoptótica Fas 3, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena alfa DM, ribonucleoproteína nuclear heterogénea similar a A1 2, proteína reguladora de la transcripción BACH2, proteína de dedo de zinc 107, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX46, quinureninasa, subunidad alfa del receptor de interleucina-4, polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 1, fibromodulina, proteína 1 del material pericentriolar, proteína L3 ribosomal 60S, proteína 1 de unión al anclaje de glicosilfosfatidilinositol, proteína 5B que 25 contiene dominio interactivo rico en AT, carbohidrato sulfotransferasa 2, proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch, proteína 1 similar a DmX, proteína 14-3-3 zeta/delta, plexina-B3, factor de elongación Tu, mitocondrial, protocadherina-9, monoglicérido lipasa, proteína de unión a afadina y alfa-actinina, glucoproteína plaquetaria 4, proteína transmembrana C16orf54, proteína 1 disociada a NEDD8 asociada a Cullin, proteína 2 rica en prolina y serina, 30 procatepsina H, proteína 1 que contiene dominios RUN y FYVE, neurofibromina, leucosialina, proteína 4 que contiene dominios arrestina, proteína 5 del gen diana TP53, proteína de unión a vitamina D, miembro 13C de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, endopeptidasa neutra reguladora de fosfato, interleucina-1 beta, receptor A de interleucina-17, proteína putativa de choque térmico de 70 kDa 7, proteína 3 dependiente del ascorbato del citocromo b, proteína 1 de membrana asociada a vesículas, proteína nGAP activadora de GTPasa Ras, proteína que interactúa con BRCA2 y CDKN1A, proteína 1 activadora de GTPasa Rab, antígeno C2 asociado a melanoma, 35 quimiocina 3 con motivo C-C, región C de la cadena Ig gamma-1, Albúmina sérica, Sulfato de heparán específico de la membrana basal proteína del núcleo de proteoglicano, proteína fosfatasa 1M, proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(T) subunidad beta-1, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa A-23, proteína de dedo de zinc ZPR1, factor de ensamblaje de citocromo c oxidasa 3 homólogo, mitocondrial, Arf-GAP con dominio Rho-GAP, proteína 1 que contiene repetición ANK y dominio PH, queratina, citoesqueleto tipo I 9, proteína de intercambio aniónico 2, proteína del gen de susceptibilidad tumoral 101, proteína de anclaje de A-quinasa 1, mitocondrial, proteína similar a la 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenasa, subunidad BPTF del factor de remodelación de nucleosomas, centrina-3, uridina-citidina quinasa 2, isovaleril-CoA deshidrogenasa, mitocondrial, alquildihidroxiacetonafosfato sintasa, 40 peroxisomal, proteína 4 de unión a poliadenilato, proteína 3 de unión a poliadenilato, bromodomio adyacente a la proteína 2B del dominio de dedo de cinc, homólogo A de la proteína unc-45, homólogo del ensamblaje de grupos de hierro y azufre 2, mitocondrial, helicasa de ARN dependiente de ATP DHX36, proteína de resistencia a múltiples fármacos 1, proteína 11 que contiene repeticiones WD, proteína 2 que contiene dominio de superenrollado rico en serina, homólogo de la proteína KRI1, proteína centrosomal de 192 kDa, proteína 829 con dedo de cinc, proteína 1 de unión a la proteína quinasa C, proteína 1A que contiene dominio interactivo rico en AT, proteína que interactúa con 45 Msx2, ligasa 1 de ácido graso de cadena larga, molécula de adhesión intercelular 3, proteína de melaza, subunidad 7A2 de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa Cw-5, HLA de clase I antígeno de histocompatibilidad, cadena alfa B-55, proteína relacionada con dihidropirimidinasa 2, desoxiuridina 5'-trifosfato nucleotidohidrolasa, mitocondrial, subunidad alfa de proteína asociada a translocon, proteína residente en retículo endoplasmático 29, alfa-glucosidasa lisosomal, proteína 8 que contiene repeticiones de armadillo, 50 homólogo de la proteína de procesamiento de pre-ARNr TSR1, proteína FAM98B, proteína ribosómica 40S S28, inhibidor de disociación de GDP de Rab alfa, glucoproteína de membrana asociada a lisosoma 2, menina, proteína no caracterizada C1orf131, homólogo de proteína MON2, proteína 10 que contiene dominio de superfamilia facilitador mayor, proteína CNPPD1, ligasa de proteína ubiquitina E3 MYCBP2, proteína 1 que interactúa con la familia NEDD4, inositol hexakisfosfato quinasa 2, subunidad delta de proteína asociada a translocon, escisión y subunidad 5 del factor 55 de especificidad de poliadenilación, proteína 281 con dedo de cinc, subunidad catalítica de calpaína-1, copina-1, antizima 1 de la ornitina descarboxilasa, proteína similar a la alfa-manosidasa que mejora la degradación del RE 1, proteína integral de membrana de la envoltura nuclear 1, subunidad 4 del complejo de proteína de membrana del RE, proteína ribosomal L17 60S, proteína 2a del cuerpo multivesicular cargado, proteína Pcf11 del complejo de escisión de pre-ARNm 2, miosina-7, subunidad 5 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, 60

- mitocondrial, proteína homóloga diáfana 3, subunidad 8 del complejo del citocromo b-c1, proteína de unión a intrones aquarius, proteína quinasa de serina/treonina 38, proteína ribosomal L43 39S, mitocondrial, proteína homóloga diáfana 1, proteína ribosomal L37 60S, proteína 4A asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína 3 que contiene el dominio COMM, miembro E de la familia del dominio anquirina POTE, proteína 43 de unión al ADN TAR, subunidad 5 delta de hemoglobina, enzima conjugadora de ubiquitina E2 D2, proteína 1 asociada a la subunidad reguladora de CDK5, factor mediador de exportación nuclear NEMF, homólogo de la proteína de la vía secretora tardía AVL9, factor de elongación 1-beta, polí(A) ARN polimerasa GLD2, subunidad 2 del complejo de elongación Little, modulador de la apoptosis 1, proteína 24 con dedo de cinc, ciclina-E2 específica de G1/S, subunidad 1 del complejo de peptidasa señal, homólogo de la proteasa Lon, mitocondrial, proteína 1 que interactúa con la terminal 10 desoxinucleotidiltransferasa, proteína 2 tipo retinoblastoma, Cullin-4B, factor 8 asociado a DDB1 y CUL4, Zyxin, homólogo de la proteína SDA1, proteína 3 tipo Muscleblind, proteína LSM7 tipo Sm asociada a snRNA U6, similar a RuvB 1, similar a la proteína 39 de unión al calcio, homólogo del componente 20 del proceso de subunidad pequeña, subunidad alfa de la peptidasa de procesamiento mitocondrial, ADN ligasa 1, similar a la proteína 1 asociada al receptor del ácido gamma-aminobutírico, proteína de membrana asociada a la cadena de translocación 1, proteína 5 15 de hierro-azufre de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], hemooxigenasa 2, proteína 35 que contiene repeticiones WD, subunidad 12 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, factor nuclear 3 relacionado con el eritroide 2, Rho GTPasa-activadora 1, cadena de tubulina alfa-1C, nexina clasificadora-4, proteína similar a CWF19 1, ligasa de metionina-ARNt, citoplasmática, proteína de unión a elementos sensibles a nucleasas 1, proteína de procesamiento del extremo 3' del pre-ARNm WDR33, desaturasa de ácidos grasos 2, proteína del locus de 20 saturación 4, proteína BIVM-ERCC5, proteína 1 que contiene el dominio C de la helicasa inducida por interferón, supresor del homólogo fusionado, fosfoproteína astrocítica PEA-15, proteína ELYS, miembro 2 de la familia 23 de transportadores de solutos, subunidad 5 del factor de empalme 3B, proteína quinasa originada en células T asesinas activadas por linfocinas, transductor de señales y activador de la transcripción 2, proteína de dedo de zinc 280C, acil-coenzima A oxidasa 3 peroxisomal, inhibidor del crecimiento inducido por estrés oxidativo 2, sensible al hierro proteína 25 de unión a elementos 2, proteína de transferencia de lípidos relacionada con StAR 7, mitocondrial, subunidad alfa-2 de la proteína de protección de F-actina, transportador/transportador de folato mitocondrial, proteína-lisina N-metiltransferasa METTL10, isoforma 1 de la subunidad 4 de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína similar a la proteína de unión a nucleótidos de guanina 3, proteína que contiene el dominio BTB relacionado con Rho 1, factor de empalme de pre-ARNm SPF27, factor de empalme rico en serina/arginina 1, homólogo de la proteína de biogénesis 30 de ribosomas BMS1, proteína asociada a BRCA1, factor alfa del factor de necrosis tumoral inducido por lipopolisacárido, proteína que contiene el dominio TraB, fosfatidilinositol 4-quinasa alfa, glutatión S-transferasa microsomal 3, prolil endopeptidasa, proteína vacuolar Homólogo de la proteína asociada a la clasificación 41, proteína activadora de GTPasa y proteína 1 que contiene el dominio VPS9, subunidad reguladora no ATPasa 4 del proteasoma 26S, homólogo de la proteína SDE2, factor 5 de ribosilación de ADP, proteína 2 que contiene el dominio de regulación 35 del pre-ARNm nuclear, translocasa ADP/ATP 3, proteína ribosómica L36 60S, miotrofina, proteína PRRC2A, cofactor p47 de NSFL1, proteína 1 de unión al factor regulador del interferón 2, proteína quinasa 4 de serina/treonina, hidrolasa de S-formilglutatión, ligasa de ubiquitina E3/ISG15 TRIM25, omega-amidasa NIT2, subunidad 8 del complejo señalosoma COP9, ligasa de asparagina-ARNt, citoplasmática, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, transgelina-2, maligna Secuencia amplificada de células T 1, homólogo de la proteína de membrana de vesícula sináptica VAT-1, 40 calnexina, parafibromina, factor de transcripción 12, sinaptotagmina-1 extendida, cadena beta de espectrina, no eritrocítica 4, homólogo de la proteína mitocondrial 2 de ensamblaje de COX, proteína citosólica de linfocitos 2, subunidad epsilon de la ADN polimerasa 3, nexina clasificadora-1, regulador de chaperona molecular de la familia BAG 3, beta-enolasa, proteína de unión a ARN 4, destrina, factor de iniciación de la traducción eucariota 1A, cromosoma Y, exorribonucleasa 5'-3' 2, nucleoporina SEH1, reticulona-4, subunidad reguladora de la proteína 26S 45 6A, proteína de choque térmico de 70 kDa 4L, proteína asociada al citoesqueleto 2, proteína que contiene dominio de bobina enrollada 124, asociada al receptor de serina-treonina quinasa proteína, subunidad reguladora no ATPasa 12 del proteasoma 26S, ataxina-3, proteína de unión a poliglutamina 1, represor transcripcional p66-alfa, proteína de hélice antipática emparejada Sin3a, ribosa-5-fosfato isomerasa, proteína 1 que contiene dominios transmembrana y superenrollados, bloque de la cadena ligera de dineína tipo 1, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 1, 50 isocitrato deshidrogenasa [NADP] citoplasmático, subunidad alfa de enzima trifuncional, mitocondrial, subunidad 2 del factor de estimulación de escisión, proteína 1 que interactúa con el factor 2 de unión a repetición telomérica, proteína de unión a ARN FUS, proteína de unión a elementos corriente arriba 3, factor asociado a proteína de unión a TATA 2N, prosaposina, proteína de unión a Myb 1A, factor de barrera a la autointegración, subunidad de partícula de reconocimiento de señal SRP68, proteína FAM219A, tripeptidil-peptidasa 1, antígeno de histocompatibilidad de clase 55 I de HLA, cadena alfa B-38, subunidad beta del proteasoma tipo 7, neudesina, cadena beta-6 de tubulina, subunidad 3 del complejo de proteína 2/3 relacionada con actina, miembro F5 de la familia de 35 transportadores de solutos, mioferlina, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-44, fructosa-bisfosfato aldolasa B, hidrolasa de éster de colesterol neutro 1, proteína que contiene dominio FERM 6, factor de transcripción dependiente de AMP cíclico ATF-4, factor de transcripción AP-1, proteína inducible por daño del ADN y detención del crecimiento GADD45 alfa, probable C-manosiltransferasa DPY19L4, integrina alfa-3, isoforma 2 de la subunidad alfa de la proteína 60 transportadora de proteínas Sec61, proteína 7 activadora de GTPasa Rho, componente del complejo de exosomas RRP42, WD proteína 48 que contiene repeticiones, proteína LDOC1, proteína KCTD4 que contiene dominio BTB/POZ, proteína de unión al ADN SATB2, homólogo de Tribbles 3, ribonucleoproteína E nuclear pequeña, proteína 3 similar al ácido glutámico que se une al dominio SH3, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta DRB1-4,

- antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa Cw-4, proteína de unión a ácidos grasos, hígado, receptor de inmunoglobulina polimérica, proteína 2 asociada a DAZ, adaptador transmembrana 1 que interactúa con Lck, proteína de unión a proteína 2 rica en cisteína, 3'-fosfoadenosina 5'-fosfatosulfato sintasa 2 bifuncional, 3'-fosfoadenosina 5'-fosfatosulfato sintasa 1 bifuncional, fosfatidilinositol 5-fosfato 4-quinasa tipo 2 alfa, calsintenina-3, 5 proteína relacionada con Ras Rab-20, subunidad SLX4 de endonucleasa de estructura específica, polipéptido ligero regulador de miosina 9, proteína asociada al centrosoma 350, proteína de transferencia de lípidos relacionada con STAR 5, subunidad 7 del complejo WASH, lisocardiolipina aciltransferasa 1, proteína similar a la aminopeptidasa sensible a la puromicina, factor potenciador específico de miocitos 2D, homólogo de la proteína de procesamiento de ARN ribosómico 36, ciclina-D3 específica de G1/S, dipeptidil peptidasa 1, histona acetiltransferasa KAT6A, helicasa de ARN dependiente de ATP putativa DHX57, histona-arginina metiltransferasa CARM1, cadena ligera reguladora de miosina 12A, subunidad NDUFA4 de la oxidasa del citocromo c, proteína relacionada con Ras Rab-5B, Dermcidin, proteína 2 que contiene el dominio transmembrana y el dedo RING, receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 3, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM56, proteína reparadora de ADN que complementa las células XP-C, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B-35, enzima conjugadora de ubiquitina E2 C, proteína del síndrome de Bardet-Biedl 2, proteína S100-A8, proteína 608 con dedo de cinc, proteína KCTD1 que contiene el dominio BTB/POZ, proteína de unión al ARN con dominio 1 rico en serina, subunidad beta-3 de laminina, UDP-N-acetilglucosamina-dolicil-fosfato N-acetilglucosaminafosfotransferasa, proteína 1 asociada a DAZ, proteína quinasa S6 ribosómica alfa-1, inositol 3,4-bisfosfato 4-fosfatasa tipo II, proteína que contiene el dominio CCHC con dedo de cinc 14, subunidad 5 de prefoldina, proteína 1 que contiene repetición de subunidad alfa de la preniltransferasa, 10 proteína de membrana peroxisomal PEX14, proteína FAM134C, dolicol quinasa, subunidad 1 del factor de liberación de cadena de péptidos eucariotas, ciclina-H, factor 1 que interactúa con CTD fosforilado, proteína que contiene PDZ asociada al aparato de Golgi y motivo de hélice enrollada, subunidad alfa de la farnesiltransferasa/geranilgeraniltransferasa tipo 1, proteína 3 que contiene dominio SPRY, subunidad alfa de la acetilhidrolasa IB del factor activador de plaquetas, proteína 1 que contiene dominio de unión a GTP del factor de elongación Tu, homólogo B de la proteína RMD5, probable ligasa de ubiquitina-proteína E3 HECTD4, proteína de unión a KIF1, ADNc FLJ25829 fis, clon TST08126, proteína de choque térmico beta-1, serpina B12, proteína 1 que contiene el dominio de unión al ARN S1, agrina, proteína 2 que contiene el dominio de abhidrolasa, musquelina, 15 subunidad catalítica delta de la ADN polimerasa, proteína 419 con dedo de cinc, angiomotina, homólogo 2 de la proteína Smaug, N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, probable C-manosiltransferasa DPY19L3, cortactina del sustrato Src, subunidad catalítica SEC11A del complejo de peptidasa señal, matrina-3, proteína 1 que contiene el dedo de cinc tipo NFX1, proteína C16orf62 UPF0505, proteína moduladora de autofagia regulada por daño del ADN 2, semaforina-4C, proteína C1 de Niemann-Pick, miembro 2 de la superfamilia transmembrana 9, quinasa dependiente de ciclina 19, 20 probable ligasa de glutamato-ARNT, mitocondrial, proteoglicano 4 de sulfato de condroitina, Carnitina O-octanoiltransferasa peroxisomal, proteína 44 que contiene repeticiones WD, subunidad 1 de la oxidasa del citocromo c, proteína 1 reguladora de la dinámica de los microtúbulos, componente PIG-S de la transamidasa GPI, ligasa de proteína ubiquitina E3C, regulador 1 de la elongación de la transcripción, nexina-9 clasificadora, N-acetilglucosamina-6-sulfatasa, timosina beta-4, proteína de membrana integral GPR155, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 122, calponina-3, proteína similar a la hidroxiesteroid deshidrogenasa inactiva 1, proteína de unión a calcicilina, proteína 31 solo de caja F, proteína 1 que contiene repeticiones MORN, miembro 8 del grupo de receptores de leucocitos, proteína quinasa de serina/treonina NLK, histona acetiltransferasa KAT6B, proteína FAM26F, proteína 2 que contiene repeticiones MORN, probable ARN helicasa dependiente de ATP YTHDC2, proteína 1 que contiene repeticiones ricas en leucina, fosfodiesterasa de esfingomielina 2, cadena ligera reguladora de miosina 12B, nexina clasificadora-6, similar a la peptidil-prolil cis-trans isomerasa 2, proteína nucleolar de unión a GTP 2, proteína quinasa serina/treonina MRCK alfa, subunidad alfa de la 2-oxoisovalerato deshidrogenasa, mitocondrial, proteína 1A de 25 mantenimiento estructural de cromosomas, enzima activadora de modificadores similar a la ubiquitina 6, modulador de transcripción similar a SAFB, proteína de choque térmico putativa HSP 90-beta 2, proteína similar a la ubiquitina 3, proteína 6 que contiene repeticiones de Kelch y dominio BTB, proteína 81 que contiene repeticiones WD, factor 13 asociado a DDB1 y CUL4, proteína similar a la proteína 11 del complejo T 1, ligasa de aspartato-ARNT, citoplasmática, proteína quinasa activada por MAP quinasa 2, proteína 11 que interactúa con el receptor de tiroides, proteína 1 asociada a clusterina, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 32, proteína 3 que contiene el dominio de clase A del receptor de lipoproteína de baja densidad, proteína quinasa 2 que interactúa con el homeodominio, proteína 318 con dedo de zinc, ligasa de proteína ubiquitina E3 BRE1B, O-acetil-ADP-ribosa desacetilasa 1, proteína 141 que contiene el dominio de bobina enrollada, Dicer endorribonucleasa, proteína similar a EVI5, proteína quinasa de serina/treonina 2 que interactúa con la quinasa MAP, nicotinamida fosforribosiltransferasa, proteína 3B que contiene el dominio de tipo III de fibronectina, alfa-catalina, miembro 4 de la familia de la caja del grupo de alta movilidad TOX, factor nuclear de la proteína quinasa activada células T 5, proteína compleja elongadora 5, Proteína FAM13A, Factor de transcripción E2F3, Proteína similar al cofactor E de chaperona específica de tubulina, escramblasa de fosfolípidos 4, proteína 30 asociada al intermedio del complejo I mitocondrial, subunidad de unión al ADN de la proteína A de replicación de 70 kDa, proteína 1 asociada a la adenililciclasa, proteína arginina N-metiltransferasa 7, dominio LIM quinasa 2, NADPH-citocromo P450 reductasa, peptidil-prolil cis-trans isomerasa D, repetición de anquirina y proteína 1 que contiene dominio IBR, modulador de señalización de proteína G pequeña 2, proteína glutamato O-metiltransferasa, 30 transportador de zinc 5, peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP8, homólogo 3 de ojos ausentes, nicotinamida ribósido quinasa 1, socio que interactúa con PCNA, beta-manosidasa, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX17, sinergina gamma, proteína Kremen 2, factor de intercambio de nucleótidos de guanina VAV3, subunidad catalítica

zeta de la ADN polimerasa, subunidad catalítica tipo B de la histona acetiltransferasa, proteína de unión al factor regulador de interferón 2, proteína YIF1B, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 8, fosfolipasa A2 del grupo XV, probable C-manosiltransferasa DPY19L1, probable ligasa de proteína ubiquitina E3 HERC1, iduronato 2-sulfatasa, lactosamina alfa-2,3-sialiltransferasa tipo 2, proteína FAM65B, proteína RCC2, ADN ligasa 3, factor asociado a FAS

5 1, subunidad alfa de la geranilgeranil transferasa tipo 2, proteína 2 de asociación con CLIP, proteína de dedo de cinc 746, proteína que contiene los motivos dominio de parche G y KOW, carboxipeptidasa de serina inducible por retinoides, proteína 15 tipo Kelch, subunidad 3 del complejo de partículas de proteína de tráfico, aminopeptidasa 1 de Xaa-Pro, homólogo 1 de proteína PMS1, proteína que interactúa con SEC23, sindetina, proteína 3 asociada a la subunidad reguladora de CDK5, endofilina B1, proteína similar a GON-4, secuencia A relacionada con el polipéptido de clase I de MHC, proteína de dedo de zinc con dominios KRAB y SCAN 5, proteína 1 del dominio PWPP de tipo CW con dedo de zinc, subunidad 6 del complejo de Golgi oligomérico conservado, miosina Va no convencional, subunidad de 70 kDa de N6-adenosina-metiltransferasa, arilamina N-acetiltransferasa 1, antígeno CD82, latosterol oxidasa, sinembryon-B, miembro 1 de la superfamilia de la enolasa mitocondrial, proteína serina/treonina quinasa N2, proteína del síndrome 1 de Hermansky-Pudlak, proteína 4.1, desmetilasa 2A específica de lisina, quinasa reguladora de TP53, cadena beta-4B de tubulina, integrina alfa-V, proteína disulfuro-isomerasa A5, oligorribonucleasa mitocondrial, proteína similar a la homóloga fury, N-alfa-acetiltransferasa 16, subunidad auxiliar NatA, trofinina, proteína 13C asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína 14 con repetición F-box/LRR, proteína 17 con repetición F-box/LRR, proteína transmembrana 218, proteína homóloga B de unc-13, proteína de unión a ARN Raly, proteína inducida por interferón con repeticiones tetratricopeptídicas 1, subunidad TOM70 del receptor de importación mitocondrial, factor 1 asociado a la ARN polimerasa II homólogo, factor similar al receptor de citocinas 3, aminopeptidasa del citosol, homólogo B de la proteína zyg-11, subunidades alfa/beta de la N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, isoforma 1 de la subunidad alfa de la proteína transportadora Sec61, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 7, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 43, proteína 627 con dedo de cinc, proteína 614 con dedo de cinc, proteína 324B con dedo de cinc, proteína de unión a S100P, antígeno endosómico temprano

10 1, scramblasa de fosfolípidos 1, sialidasa-1, inhibidor de la subunidad beta de la quinasa del factor nuclear kappa-B, desoxirribosa-fosfato aldolasa, proteína 3 que contiene el dominio BTB relacionado con Rho, proteína ribosómica S6 quinasa delta-1, nucleoporina NDC1, importina-7, proteína 1 asociada a la quinasa dependiente de ciclina 2, que contiene el dominio PAS serina/treonina-proteína quinasa, proteína 18 homóloga asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína 3 que contiene repeticiones transmembrana y TPR, proteína 17B que contiene dominio

15 20 alfa/beta hidrolasa, proteína similar al gen 5 de respuesta temprana inmediata, subunidad alfa' de la caseína quinasa II, proteína de reparación por escisión de ADN similar a ERCC-6 2, 3'(2'),5'-bisfosfato nucleotidasa 1, proteína del dominio de muerte activador de la MAP quinasa, subunidad 2 de dinactina, proteína 1 de translocación de linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, desoxirribonucleasa putativa TATDN1, factor regulador de interferón 3, subunidad 2 del complejo de tubulina poliglutamilasa, proteína 3 reguladora de la dinámica de microtúbulos, probable ligasa de histidina-ARNT, mitocondrial, proteína ribosómica 39S L52, mitocondrial, hélice beta de tectonina proteína 2 que contiene repeticiones, enzima de protección de metilfosfato de snRNA 7SK, coactivador 1 del receptor nuclear rico en prolina, proteína de biosíntesis de ubiquinona COQ9, mitocondrial, homólogo de proteína de mitocondria agrupada, proteína inducida por dexametasona, semaforina-4F, proteína de unión a ácidos grasos, epidérmica, enzima liberadora de acilaminoácidos, proteína 4 de tipo MYM con dedo de cinc, proteína 3 de la familia que contiene el dominio YTH, proteína de anclaje 6 de la quinasa A, homólogo de lambda-crystalina, componente 1 de la proteína de la telomerasa, helicasa de ADN B, presenilina-1, proteína 428 con dedo de cinc, factor represor de NF-kappa-B, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DHX35, prolil 3-hidroxilasa OGFOD1, N-alfa-acetiltransferasa 20, proteína ubiquitina E3 ligasa RNF135, Trombospondina-3, NADH-cadena 5 de la ubiquinona oxidoreductasa, represor de 52 kDa del inhibidor de la proteína quinasa, proteína quinasa 1 que interactúa con el homeodominio, proteína quinasa

20 25 serina/treonina RIO3, proteína 1 asociada a YY1, miosina-14, dominio LIM y proteína de unión a actina 1, proteína de dedo de zinc 462, proteína YIPF5, homólogo putativo de SMEK 3, proteína 4b del cuerpo multivesicular cargado, factor de transcripción asociado a la microfthalmia, homólogo de la proteína 2 de biogénesis de ribosomas no saludables, probable 28S rRNA (citosina-C(5))-metiltransferasa, proteína de membrana asociada a vesículas 7, leucil-cistinil aminopeptidasa, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa quinasa 2, proteína 4 que contiene el dominio GRAM, factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 1, proteína no caracterizada KIAA2013, lisofosfolípido aciltransferasa LPCAT4, proteína 6 relacionada con la actina, sustrato de la tirosina quinasa regulada por el factor de crecimiento de hepatocitos, proteína 74 con dedo de zinc, proteína 1 de clasificación de grupos ácidos de fosfofurina, proteína fosfatasa 2 que contiene repeticiones ricas en leucina del dominio PH, proteína 1 que contiene la caja HMG, receptor de hidrocarburos arilo, proteína 1 de dominio LIM y SH3, E3 ubiquitina-proteína sinoviolin, proteína 13D asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 25, proteína

30 35 CTR9 homóloga asociada a la ARN polimerasa, proteína 7 del cuerpo multivesicular cargado, proteína asociada al complejo RAB6A-GEF 2, UDP-glucosa:glicoproteína glucosiltransferasa 1, subunidad RPB9 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, óxido nítrico sintasa, endotelial, peptidil-prolis cis-trans isomerasa FKB3, hidrolasa 15 del extremo carboxilo terminal de ubiquitina, subunidad strumpellin del complejo WASH, proteína 2 similar a la secuencia de inserción de selenocisteína, subunidad 2 de la proteína de unión a la tapa nuclear, proteína 22 similar a la metiltransferasa, proteína 9 solo de caja F, proteína 2 similar a DmX, miembro 2 de la familia de la pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectonucleótidos, creatina quinasa de tipo B, proteína FAM91A1, proteína de caja emparejada Pax-3, integrina beta-3, homólogo de la proteína SEC13, histona-lisina N-metiltransferasa SETDB2, proteína 1 similar a Scm con cuatro dominios MBT, proteína M1 de caja Forkhead, proteína quinasa C y sustrato de

40 45

50 55

60 60

- caseína quinasa en neuronas, proteína 2, interactor de clatrina 1, proteína FAM189B, proteína 1 que interactúa con el receptor nuclear, proteína asociada a centrólos, cilios y husos, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 38, supresor de proteína de unión recombinante de células sin pelo, proteína de reconocimiento de unión de Holliday, integrina alfa-5, miembro 8 de la superfamilia de inmunoglobulinas, proteína 1 similar a la asociada a la proliferación inducida por señal, factor de iniciación de la traducción eucariota 2A, subunidad Tim17-A de la translocasa de membrana interna de importación mitocondrial, homólogo 1 de la proteína Notch de fresa, subunidad 6 del factor de empalme 3B, ligasa de glutamina-ARNt, represor transcripcional que interactúa con BRCA2 EMSY, ligasa de proteína E3 SUMO NSE2, deshidrogenasa de retina 1, alfa-N-acetilglucosaminidasa, ligasa de proteína E3 SUMO RanBP2, metalopeptidasa 1 del retículo endoplasmático, proteína 1 que interactúa con células no voladoras repetidas ricas en leucina, proteína no caracterizada C15orf41, fosfodiesterasa cíclica 3',5' de alta afinidad específica de AMPc e insensible a IBMX 8A, subunidad alfa-2 de la ATPasa transportadora de sodio/potasio, neuroplastina, leucotrieno A-4 hidrolasa, subunidad RPAC1 de las ARN polimerasas I y III dirigidas por ADN, proteína de punto de control del ensamblaje del huso mitótico MAD2A, componente del complejo de exosomas RRP4, proteína 4 que contiene el dominio SET, proteína transmembrana 70, mitocondrial, proteína de punto de control del ensamblaje del huso mitótico MAD1, akirin-2, proteína 2 que interactúa con la proteína BCL2/adenovirus E1B de 19 kDa, homólogo de la proteína 15 asociada al ARN nucleolar pequeño U3, fascina, subunidad alfa del proteasoma tipo-7, proteína epsilon 14-3-3, spindlin-3, LETM1 y proteína que contiene el dominio EF-hand 1, mitocondrial, proteína nucleolar 14, enzima conjugadora de ubiquitina E2 Z, proteína 1 del complejo elongador, proteína reparadora de ADN XRCC4, Importina-5, factor de empalme 1, subunidad beta que contiene el dominio C2 de la fosfatidilinositol 4-fosfato 3-quinasa, transportador de acetil-coenzima A 1, proteína con dedo de zinc 275, ligasa de ubiquitina-proteína E3 HACE1, proteína 2 que contiene el dominio interactivo rico en AT, tetraspanina-33, factor de ensamblaje de peroxisomas 2, proteína del síndrome oral-facial-digital 1, factor nuclear de células T activadas, citoplasmático 1, miembro 8 de la familia del dominio TBC1, proteína MEF2BNB, factor de ensamblaje del complejo I TMEM126B, mitocondrial, subunidad 3 de la ADN polimerasa delta, subunidad APH-1A de la gamma-secretasa, factor modificador de Bcl-2, específico del epidísmo alfa-manosidasa, proteína 3 que contiene el dominio de asociación Ras, proteína no caracterizada C15orf61, spindlin-1, colinasterasa, acetil-CoA carboxilasa 1, proteína transmembrana 87A, homólogo 3 de la lisil oxidasa, regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF relacionado con el miembro 1 de la subfamilia E de la cromatina, prostamida/prostaglandina F sintasa, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM4, miembro 2 de la subfamilia p55 de MAGUK, proteína de unión al elemento corriente arriba 1, dimetilanilina monooxigenasa [formadora de N-óxido] 4, dihidropirimidina deshidrogenasa [NADP(+)], proteína asociada a la espermatogénesis 20, tipo AN1proteína 6 con dedo de zinc, proteína 1 que contiene el dominio YTH, proteína 2 que contiene el dominio SUN, proteína de unión al calcio de 45 kDa, subunidad 6 del complejo integrador, homólogo 1 de líneas de proteínas, proteína 7 rica en prolina, proteína 2 que contiene el dominio MIZ con dedo de zinc, proteína de unión al ARN 5, factor de empalme 10 rico en serina/arginina, tetraspanina-4, subunidad pequeña de metiltransferasa de ARN ribosómico NEP1, presenilina-2, prolil 3-hidroxilasa 2, proteína quinasa quinasa 1 activada por mitógeno, proteína 121 que contiene el dominio de coiled-coil, factor estimulante de osteoclastos 1, proteína ribosómica 39S L35, mitocondrial, proteína 1 similar a UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilasa, proteína 39 de unión al ARN, proteína similar a tiorredoxina AAED1, subunidad K del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, homólogo atemporal de la proteína, proteína 6 que contiene el dedo de zinc y el dominio BTB, miembro 3 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, vinculina, proteína 1A asociada a microtúbulos, proteína 2 que interactúa con la quinasa aminoterminal C-Jun, plakofilina-2, proteína ribosomal 39S L34, mitocondrial, proteína relacionada con Ras Rab-27A, proteína quinasa de serina/treonina similar a tousled 1, proteína S100-A4, centriolina, represor transcripcional CTCF, miembro 3 de la subfamilia A de Golgin, obliterador inductor de muerte 1, enzima desramificadora de glucógeno, proteína transmembrana 181, proteína de anclaje A-quinasa 9, ligasa de proteína ubiquitina E3 MYLIP, subunidad alfa-2 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(i), peptidil-prolin 45 cis-trans isomerasa FKBP4, Metaxina-1, proteína no caracterizada KIAA1143, homólogo deshabilitado 2, serina/treonina-proteína quinasa similar a tousled 2, antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3, proteína de macrófagos asociada a resistencia natural 2, ARNt 4-desmetilwyosina sintasa dependiente de S-adenosil-L-metionina, aminopeptidasa sensible a puromicina, protocadherina gamma-A11, subunidad de unión a GTP del factor de liberación de cadena de péptidos eucariotas ERF3A, protocadherina Fat 1, transportador de intercambio H(+)/Cl(-) 7, proteína de dedo de cinc 407, desmoplaquina, Proteína tipo Kelch 7, transportador de intercambio H(+)/Cl(-) 3, subunidad reguladora 3C de la proteína fosfatasa 1, receptor de interleucina-17 C, miembro 18 de la familia 22 de transportadores de solutos, subunidad beta-1 de la ATPasa transportadora de sodio/potasio, miembro 8 de la subfamilia B del casete de unión a ATP, mitocondrial, proteína 2 que contiene dominios SH3 y sorbina, ligasa de histidina-ARNt, citoplasmática, probable ATPasa transportadora de cationes 13A2, miosina-lb no convencional, quinasa reguladora de afinidad de MAP/microtúbulos 3, NADH deshidrogenasa [ubiquinona] flavoproteína 2, mitocondrial, ceramida sintasa 5, factor intermediario de transcripción 1-beta, ligasa de arginina-ARNt, citoplasmática, proteína neurosecretora VGF, enzima de desprotección de snoRNA U8, proteína secretora E1 del epidísmo, subunidad alfa de la ligasa de fenilalanina-ARNt, proteína de desprotección de desprotección 536, factor de crecimiento endotelial vascular A, proteína exorribonucleasa, nexina derivada de la glía, proteína 1 que contiene el dominio PITH, subunidad beta-3 del receptor de ácido gamma-aminobutyrico, desmetilasa 3B específica de lisina, homólogo diáfano de proteína 2, homólogo de la proteína 4 de localización de proteína nuclear, miembro A3 de la familia 1 de la aldehído deshidrogenasa, proteína tipo ubiquitina 5, proteína 5 que contiene el dominio BED con dedo de cinc, proteína 5 activadora de GTPasa Rho, fosfatasa de proteína tirosina no receptora tipo 1, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX18, proteína 2 de mantenimiento estructural de cromosomas, proteína 1 relacionada con

5 dihidropirimidinasa, homólogo de la subunidad TOM20 del receptor de importación mitocondrial, factor 3 de ribosilación de ADP, proteína 26 que contiene repeticiones WD, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 3, proteína 579 con dedo de cinc, uridina fosforilasa 1, proteína asociada a la familia MORF4 1, componente 1 del complejo de exocistos, queratina, citoesqueleto tipo I 10, proteína activadora de GTPasa Rho 18, proteína quinasa de serina/treonina del punto de control mitótico BUB1, proteína transmembrana 131, ceramida sintasa 6, subunidad MIC25 del complejo MICOS, proteína ligasa de ubiquitina E3 RNF114, proteína de membrana asociada a JNK1/MAPK8, proteína 14 que contiene dominio de bobina enrollada, proteína 2 de intercambio de nucleótidos de guanina inhibida por brefeldina A, componente del complejo de exosomas MTR3, proteína 4 con dedo de zinc del dominio PR, proteína CutA, proteína similar a la subunidad 2 del complejo de partículas de proteína de tráfico, proteína 1 activada por TGF-beta y proteína de unión a MAP3K7 1, proteína 2 asociada a la quinasa dependiente de ciclina 2, Wings Homólogo de proteína similar a apart, helicasa de ARN dependiente de ATP del factor de empalme de pre-ARNm PRP16, proteína 1 de canal de calcio de dos poros, proteína de unión a ADN/ARN KIN17, proteína de unión a PTB 1 de ribonucleoproteína, proteína de unión al elemento regulador de esterol 1, factor de ensamblaje del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 4, coactivador 2 del receptor nuclear rico en prolina, proteína 526 con dedo de cinc, proteína Wiz, proteína 23 con dedo PHD, homólogo de carboximetilenobutenoildasa, subunidad reguladora 15B de la proteína fosfatasa 1, proteína putativa similar a PIP5K1A y PSMD4, tioesterasa de acil-proteína 1, alfa-1,2-manosiltransferasa ALG9, proteína 10 que contiene el dominio de repetición de anquirina, proteína de transporte de vesículas SEC20, proteína de triple dominio funcional, inositolhexakisfostato y difosfoinositol-pentakisfostato quinasa 1, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX10, proteína de dedo de cinc 292, repetición rica en leucina y proteína que contiene el dominio de homología de calponina 3, proteína de unión al calcio 39, proteína integral de membrana pequeña 15, proteína fosfatasa 1A, helicasa de ARN dependiente de ATP DHX29, proteína de mantenimiento estructural de cromosomas 6, caldesmon, correpsor REST 1, proteína tipo calmodulina 4, proteína 5 que contiene repetición F-box/WD, proteína de unión al ARN con dedo de cinc, L-aminoacidato-semialdehído deshidrogenasa-fosfopanteteinil transferasa, Horn s 5, harmonina, proteína 1 asociada a selenocisteína 1 de ARNt, proteína 35 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, argininosuccinato sintasa, proteína de unión a ARN 3, proteína ribosómica 40S S6, miosina-11, anhidrasa carbónica 12, miosina-10, polipéptido A de la ARN polimerasa II del dominio carboxiterminal, fosfatasa pequeña 2, cotransportador electrogénico de bicarbonato de sodio 1, receptor del factor de crecimiento epidérmico, proteína ribosómica 39S L49, mitocondrial, miembro 1 de la familia CAST/ELKS que interactúa con Rab6, estaterina, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX1, 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 3, proteína similar a la formina 3, proteína del complejo elongador 2, prostaglandina G/H sintasa 1, helicasa de ADN dependiente de ATP Q5, proteína nucleolar 10, proteína similar a la tiorredoxina 1, variante 3 de translocación ETS, actina, esquelético alfa músculo, subunidad 3 del complejo regulador NSL KAT8, proteína transportadora de aminoácidos neutros y básicos rBAT, proteína relacionada con miotubularina 2, glutatión S-transferasa Mu 4, proteína de unión a proteína 2 similar al factor de ribosilación de ADP, proteína 1 que interactúa con la quinasa A, nexina de clasificación-7, serina-proteína quinasa ATM, poli [ADP-ribosa] polimerasa, componente 1 del canal iónico mecanosensible de tipo piezoelectrónico, proteína 1 asociada a resistencia a múltiples fármacos, gamma-glutamilciclotransferasa 1 específica de glutatión, metaloelastasa de macrófagos, proteína 1 que contiene dominios SURP y G-patch, proteína intrón 22 del factor VIII, sacsina, receptor 1 que contiene dominio discoidina epitelial, proteína similar al homólogo de la pseudouridilato sintasa 7, proteína 1 relacionada con la adenilato quinasa 2 mitocondrial, proteína que interactúa con ATR, proteína transmembrana 41B, proteína SZT2, miembro 2 de la subfamilia V del canal de cationes de potencial transitorio del receptor, translocador de fosfatidilcolina ABCB4, proteína similar a la activadora de GTPasa Ras IQGAP2, helicasa de ADN F-box 1, molécula inhibidora apoptótica Fas 1, proteína 2 de unión al factor regulador del interferón, proteína quinasa de serina/treonina inactiva VRK3, proteína relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q 3, proteína 106 que contiene el dominio de coiled-coil, proteína 1 que contiene antígeno de células senescentes y LIM, cadena alfa del fibrinógeno, cytospin-B, subunidad RPC7 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, regulador de las transcripciones sin sentido 1, queratina, citoesqueleto tipo II 2 epidérmico, proteína asociada a Gem 4, histona-lisina N-metiltransferasa ASH1L, proteína de dedo de zinc tipo CW de la familia MORC 4, proteína de unión a la terminal C 2, proteína salival básica rica en prolina 2, fosfoproteína salival ácida rica en prolina 1/2, chaperona de histonas ASF1A, Bbclin-1, proteína putativa similar a la metiltransferasa 15P1, proteína putativa relacionada con el receptor periférico de benzodiazepinas, proteína FAM216A, subunidad beta del complejo AP-2, proteína 1 que contiene los dominios de dedo PHD y RING, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRAF7, proteína 3 del canal selectivo de aniones dependiente de voltaje, proteína 11 que contiene repetición F-box/WD, proteína O-GlcNAcase, cofactor de plegamiento de tubulina B, subunidad 1 del complejo del cointegrador de señal activador 1, proteína 2 de unión al tránsito de polipirimidina, exonucleasa 1 de 50 mantenimiento del genoma mitocondrial, proteína 2 similar a la de unión a NEDD4 1, proteína 38 que contiene dedo de zinc y dominio BTB, homólogo 3 de proteína sel-1, homólogo MAF1 del represor de la transcripción de la ARN polimerasa III, proteína del núcleo versicano, histona-lisina N-metiltransferasa 2E, proteína 1 que contiene dominio PAS endotelial, histona-lisina N-metiltransferasa NSD2, proteína similar a amiloide 2, subunidad 4 del factor de iniciación de la transcripción TFIID, proteína 1 rica en cisteína e histidina, proteína tipo formina 2, homólogo del componente del procesoma de la subunidad pequeña KRR1, isoforma 3 de la subunidad a de 116 kDa de la ATPasa de protones de tipo V, dimeclina, histona desacetilasa 4, familia 2 de transportadores de solutos, miembro 1 del transportador de glucosa facilitado, tripeptidil-peptidasa 2, probable proteína transportadora de azúcar UDP SLC35A5, probable ARN dependiente de ATP helicasa similar a DDX60, cistatina A, subunidad de 65 kDa del factor de empalme U2AF, proteasa del sitio 1 del factor de transcripción unido a la membrana, proteína 4 que contiene el dominio UBX,

55

60

proteína similar a la kinesina KIF11, proteína 2 que contiene el dominio de la quinasa FAST, proteína 2 que contiene el dominio LEM, galectina-3, miembro 6 de la familia 12 de transportadores de solutos, proteína 3 que interactúa con la proteína BCL2/adenovirus E1B de 19 kDa, isoforma gamma de la subunidad reguladora de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A de 56 kDa, proteína 4 del síndrome de Bardet-Biedl, miembro 4 de la familia de receptores de progestina y adiponectina, proteína ribosómica 40S S23, proteína de membrana peroxisomal PMP34, enfermedad renal poliquística y receptor de gelatina de huevo. proteína relacionada, proteína roja, proteína KHYN, proteína ribosomal 40S S15, metiltransferasa putativa NSUN6, componente SDS3 del complejo correpresor de la histona desacetilasa Sin3, proteína S100-A10, antígeno asociado al melanoma D4, proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina tipo IV, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF19B, girdin, testin, regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia B de la cromatina, miembro 1, proteína de captación de calcio 2, mitocondrial, proteína de repetición de tetratricopeptídicos 25, inhibidor de la proteína de crecimiento 5, homólogo 2 de Son of sevenless, proteína integral de membrana de red trans-Golgi 2, proteína de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 3, factor de transcripción SOX-8, serina/treonina-proteína quinasa DCLK2, subfamilia de Golgin miembro 5, miembro 13 de la familia de dominios TBC1, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta 5 de DR, ligasa de proteína E3 SUMO CBX4, proteína que contiene dominio PWNP MUM1, proteína transmembrana inducida por interferón 2, ADN polimerasa kappa, metionina sintasa, regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia A de cromatina que contiene DEAD/H box 1, homólogo de la proteína de translocación SEC63, proteína similar al cromodominio Y, procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 2, proteína solo de caja F 28, proteína que contiene motivo tripartito 34, ligasa de tubulina-tirosina, ADN topoisomerasa 3-beta-1, proteína del síndrome 3 de Hermansky-Pudlak, ADN glicosilasa de timina específica de desajuste G/T, proteína tipo la transducina beta 3, regulador negativo de especies reactivas de oxígeno, regulador molecular de chaperona de la familia BAG 2, activador del gangliósido GM2, proteína de unión a ARN 12B, beta-galactósido alfa-2,6-sialiltransferasa 1, subunidad 5 de dinactina, N-terminal Xaa-Pro-Lys N-metiltransferasa 1, proteína de unión a Ran 9, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF216, proteína 5 que contiene dominio SET, proteína 7 que contiene repetición F-box/WD, proteína de unión a TRIO y F-actina, miembro 2 de la familia A que contiene dominio de homología de pleckstrina, proteína similar a beta-actina 2, proteína estimuladora de genes de interferón, proteína similar a la que contiene el dominio de inmunoglobulina y el conjunto V putativo IGHV4OR15-8, región V-I de la cadena kappa de Ig HK102, araquidonato 5-lipoxigenasa, SURP asociada a snRNP U2 proteína que contiene un motivo, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-3, proteína del complejo de poro nuclear Nup50, proteína del gen 6B que contiene repetición de trinucleótidos, proteína 2 de cuatro dominios LIM y medio, proteína disulfuro-isomerasa, proteína 3 homóloga de la cabeza de radio radial, cadena alfa-3(VI) de colágeno, homólogo de sinaptobrevina YKT6, proteína 6 relacionada con miotubularina, polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2, subunidad 5B de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, Dol-P-Man:Man(7)GlcNAc(2)-PP-Dol alfa-1,6-manosiltransferasa, serglicina, UDP-ácido glucurónico descarboxilasa 1, integrina beta-2, proteína 1 que contiene el dominio asociado a Forkhead, proteína 36 con dedo de cinc, tipo C3H1 2, proteína del canal intracelular de cloruro 6, subunidad no catalítica de la proteína activadora de GTPasa Rab3, proteína 4 de unión a guanilato, homólogo de la proteína 42 de control de división celular, proteína ribosomal similar a S27 40S, septina-9, macrosialina, proteína quinasa serina/treonina RIO1, proteína 1 del factor de elongación de la transcripción A, proteína transmembrana 14A, homólogo de la proteína nepro, torsina-4A, proteína CEBPZOS, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-57, proteína relacionada con Ras M-Ras, subunidad 2 delta de la ADN polimerasa, proteína 343 con dedo de cinc, factor 6 de ribosilación de ADP, discoidina, proteína 2 que contiene dominios CUB y LCCL, desoxihiposina sintasa, lisofosfolípido aciltransferasa 5, subunidad 1 de la proteína de unión a la tapa nuclear, proteína ribosomal S27 40S, serpina H1, Proteína de repetición tetratricopeptídica 30A, proteína de anclaje de la A-quinasa similar a la proteína 8, proteína relacionada con la actina 3, inositol-tetrakisfosfato 1-quinasa, proteína adaptadora de la quinasa relacionada con STE20 alfa, grancalcina, represor transcripcional p66-beta, cadena pesada del citocromo b-245, lanosterol sintasa, subunidad reguladora 12A de la proteína fosfatasa 1, proteína FAM168A, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta DRB1-16, rotatina, histona H2A tipo 1-B/E, proteína similar a la rica en ácido glutámico que se une al dominio SH3, proteína 3 que interactúa con fosfoinosítidos del dominio de repetición WD, desmetilasa específica de lisina 6B, poli [ADP-ribosa] polimerasa 8, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 25, histona-lisina N-metiltransferasa setd3, Factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 12, homólogo de la proteína 16 del ciclo de división celular, metaloproteasa de zinc dependiente de ATP YME1L1, tioesterasa de ubiquitina OTUB1, proteína 1 que contiene homeobox, proteína FAM162A, proteína similar a la fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIB, proteína 2 de unión al dominio SH3, proteína eta 14-3-3, proteína similar al extremo N de CTTNBP2, claspina, factor de ribosilación de ADP 4, subunidad beta de la geranilgeranil transferasa tipo 1, galectina-2, homólogo de la prenil proteasa 1 de CAAX, fosfolipasa D1, subunidad RPC4 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, proteína quinasa serina/treonina MARK2, oncogén asociado 2 de FGFR1, cadena pesada del antígeno de superficie celular 4F2, proteína 8 que contiene bromodominio, transportador de coenzima A mitocondrial SLC25A42, uridiltransferasa terminal 7, hyccin, subunidad catalítica beta de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2B isoforma, factor de transcripción SOX-9, proteína F-box/repetición LRR 6, proteína receptora de adiponectina 1, proteína quinasa S6 ribosomal beta-1, proteína de dedo de zinc 655, probable aminopeptidasa NPEPL1, subunidad 1 de la proteína glicosiltransferasa de dolichodifosfooligosacárido, subunidad gamma del factor de transcripción nuclear Y, factor de transcripción 2 COUP, proteína de unión a ADN-helicasa-cromodominio 1, glucógeno fosforilasa, forma cerebral, proteína que contiene dominios de desintegrina y metaloproteinasa 23, factor de crecimiento similar a la insulina 1, proteasa específica de sentrina 2,

actina, músculo cardíaco alfa 1, factor inductor de apoptosis 1, mitocondrial, Homólogo de proteína sin dentículos, ATPasa de calcio 2 del retículo sarcoplásmico/endoplásmico, proteína de unión a ADN-helicasa de cromodomino 3, N-metiltransferasa de histona-lisina EHMT1, subunidad 6 del mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II, subunidad BAP18 de complejos de cromatina, subunidad 16 del complejo promotor de anafase, componente 6 del complejo de exocisto, subunidad NUS1 del complejo de deshidrodolícil difosfato sintasa, proteína de repetición de tetratricopéptido 27, subunidad RPB11-b2 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, tensina-1, queratina, citoesqueleto tipo I 19, proteína UPF0568 C14orf166, activador asociado a Disheveled de la morfogénesis 1, tiopurina S-metiltransferasa, tuftelina, proteína relacionada con la autofagia 9A, proteína serina/treonina subunidad C de repetición de anquirina reguladora de la fosfatasa 6, proteína 41 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína transmembrana 50A, subunidad 4 del complejo de proteína activadora de snRNA, galectina-8, miembro 1 de la familia de proteínas que interactúan con WAS/WASL, subunidad C2 del complejo de la ATP sintasa F(0), mitocondrial, proteína 1 que contiene dominio MIT, proteína 28S ribosomal S24, mitocondrial, ligasa de glicina-ARNT, ligasa de proteína ubiquitina E3A, fosfatasa/quinasa de polinucleótido bifuncional, proteína quinasa de serina/treonina PLK2, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 16, proteína de transferencia de ésteres de colesterol, inhibidor de disociación de GDP de Rho 1, proteína 19 de repetición F-box/LRR, subunidad alfa de interleucina-12, superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral Miembro 19, 2'-desoxinucleósido 5'-fosfato N-hidrolasa 1, subunidad reguladora 15A de la proteína fosfatasa 1, proteína transmembrana 140, proteína de transcripción 4 inducible por daño del ADN, proteína de repetición de tetratricopéptido 28, beta-2-sintrofina, joubertina, ribosa-fosfato pirofosfoquinasa 1, proteína quinasa de tirosina-proteína inactiva 7, proteína LYRIC, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa G, adaptador transcripcional 2-alfa, antígeno de diferenciación nuclear de células mieloídes, integrina beta-1, miembro 43 de la familia 25 de transportadores de solutos, transportador de UDP-N-acetilglucosamina, proteína de dedo de zinc 573, enzima conjugadora de ubiquitina E2 E1, todo-trans-retinol 13,14-reductasa, subunidad gamma-1 de laminina, bromodomino y proteína 1 que contiene repeticiones WD, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX51, purina 5'-nucleotidasa citosólica, proteína activadora de escisión de la proteína de unión al elemento regulador de esterol, tankirasa-1, proteína 609 con dedo de zinc, fosfatasa inductora de fase M 2, proteína no caracterizada C8orf59, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 27, motivo de unión al ARN, proteína 2 que interactúa con cadenas simples, proteína 1 asociada a la quinasa de fase S, proteína 1 del proceso de fisión mitocondrial, homólogo de la proteína SHQ1, carboxipeptidasa Q, proteína quinasa de serina/treonina 10, cardiolipina sintasa (formadora de CMP), proteína 1 reguladora de empalme rica en glutamina/lisina, miembro 7 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, proteína 1B que contiene dominio interactivo rico en AT, Subunidad beta-3 de la ATPasa transportadora de sodio/potasio, proteína RING finger 214, UDP-glucuronosiltransferasa 1-10, proteína 2 de unión a GTP regulada por el desarrollo, factor de transcripción Maf, proteína quinasa de serina/treonina 35, proteína 2 que contiene el dominio de superenrollado y GRIP, subunidad de 90 kDa del factor de transcripción IIIB, subunidad 6L del factor asociado a p300/CBP de la ARN polimerasa II similar a TAF6, subunidad B de repetición de anquirina reguladora de la proteína fosfatasa 6 de serina/treonina, proteína 27 que contiene el dominio de repetición de anquirina, proteína 148 con dedo de cinc, proteína 1 que contiene la repetición WD rica en glutamato, proteína similar a la proteína quinasa que contiene el dominio TBC, proteína 4 potenciadora de la desprotección del ARNm, proteína similar a la quinona oxidoreductasa 1, subunidad 2 del factor de iniciación de la transcripción TFIID, subunidad beta de la beta-hexosaminidasa, proteína transmembrana 234, proteína ribosomal 28S S29, mitocondrial, proteína 1 que contiene el dominio CAS1, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 4, subunidad 3 del complejo 1 de biogénesis de orgánulos relacionados con lisosomas, proteína 11 que contiene dominio de repetición de anquirina, proteína 2 de dedos de zinc y homeoboxes, factor de crecimiento derivado de hepatoma, antígeno 2 de cáncer/testículo, histona desacetilasa 6, subunidad 7 del complejo de Golgi oligomérico conservado, estriatina-4, proteína de transporte de tricarboxilato, mitocondrial, subunidad 2 del factor de transcripción general IIF, ARN desmetilasa ALKBH5, fosfatidilinositol fosfatasa SAC2, subunidad Sen34 de la endonucleasa de empalme de ARNT, Proteína que interactúa con WAS/WASL Miembro de la familia 2, protocadherina gamma-C3, proteína básica de espermática redonda similar a la proteína 1, alfa-manosidasa 2C1, factor de transcripción p65, serina proteasa 23, factor de empalme, arginina/serina-rica 15, esterasa diana de neuropatía, cadena de tubulina epsilon, subunidad MIC13 del complejo MICOS, proteína que contiene el dominio de endonucleasa 1, proteína de transporte de fosfato dependiente de sodio 4, proteína desubiquitinante VCIP135, sustrato de interacción con la quinasa D de 220 kDa, subunidad 12A del cuerpo multivesicular, ribonucleoproteína nuclear heterogénea similar a la D, gamma-aducina, factor de intercambio de nucleótidos SIL1, proteína FAM76B, proteína 1 del aparato mitótico nuclear, isoaspartil peptidasa/L-asparaginasa, homólogo de proteína Chromobox 2, proteína asociada a cilios y flagelos 97, proteína de unión al hemo 1, proteína tipo SCY1 2, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF123, factor de terminación de la transcripción 1, subunidad 4 del complejo señalosoma COP9, subunidad de 110 kDa de la UDP-N-acetilglucosamina-péptido N-acetilglucosaminiltransferasa, subunidad 2 del complejo de Golgi oligomérico conservado, proteína quinasa 2 asociada a Rho, proteína no caracterizada C1orf43, proteína FAM179B, proteína 1 de unión al elemento sensible a AMP cíclico 1, enzima convertidora de endotelina 1, proteína 1 que interactúa con torsina-1A, miembro 1 de la subfamilia E del casete de unión a ATP, exorribonucleasa 5'-3' 1, proteína asociada al gen MAX, homólogo de la proteína MAK16, Arf-GAP con dominio Rho-GAP, repetición ANK y proteína que contiene dominio PH 3, desmetilasa específica de lisina 5B, proteína de 9 kDa de partícula de reconocimiento de señales, miembro 16 de la subfamilia C de homólogos de DnaJ, proteína 1 similar a CSC1, proteína ribosomal L38 39S, mitocondrial, miembro 2 de la subfamilia A de Golgin, N-alfa-acetiltransferasa 25, subunidad auxiliar NatB, proteína 2 similar al factor de ribosilación de ADP, proteína Asterix, homólogo 1 de Dapper, proteína transmembrana 64, factor de transcripción EB, transportador de magnesio NIPAP2, miembro 8 de la subfamilia C de homólogos de DnaJ, proteína

del sitio 2 del factor de transcripción unido a la membrana, proteína 134 que contiene el dominio de coiled-coil, quinurenina 3-monooxygenasa, peptidil-prolis cis-trans isomerasa F, mitocondrial, proteína que contiene el dominio GH3, miembro 1 de la familia AF4/FMR2, partícula de proteína de tráfico subunidad compleja 9, proteína homóloga de calcineurina B 1, poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa ARH3, factor nuclear 2 que interactúa con TERF1, subunidad 2 de prefoldina, homólogo 1 de pumilio, Arf-GAP con dominio SH3, proteína 2 que contiene repetición ANK y dominio PH, proteína CMSS1, proteína 2 similar a beta-lactamasa, proteína alfa similar a ERO1, proteína SLX4IP, homólogo de proteína 8 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína 145 de dedo RING, inositol 1,4,5-trifosfato 5-fosfatasa tipo II, homólogo de proteína 1 de transformación anterior posterior transmembrana, subunidad A de glutamilo-ARNt(Gln) amidotransferasa, mitocondrial, ciclina-D2 específica de G1/S, factor de terminación de la transcripción 1, mitocondrial, esterol 26-hidroxilasa, mitocondrial, Proteína 17C que contiene el dominio alfa/beta hidrolasa, proteína 10 con dedo PHD, proteína quinasa de serina/treonina relacionada con SNF, factor de iniciación de la transcripción similar a la subunidad 1 TFIID, shootin-1, receptor de glucocorticoides, histona H2A desubiquitinasa MYSM1, antígeno CD9, ligando de ciclofilina modulador de la señal de calcio, subunidad 6 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, tirosil-ADN fosfodiesterasa 2, ribonucleoproteína SS-A/Ro de 60 kDa, enzima degradadora de insulina, 5'-nucleotidasa 3A citosólica, mediador de la subunidad 26 de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína quinasa S6 ribosómica alfa-3, ADN polimerasa eta, glicilpéptido N-tetradecanoiltransferasa 1, ARN polimerasas dirigidas por ADN I, II, y subunidad III RPABC1, subunidad LRRC8D del canal aniónico regulado por volumen, amidasa del péptido-N(4)-(N-acetil-beta-glucosaminil)asparagina, subunidad beta-1 de la proteína de unión a GA, formina-2 invertida, proteína de unión a oxisterol, glutatión peroxidasa de hidroperóxido de fosfolípidos, mitocondrial, subunidad B del factor de ensamblaje de cromatina 1, proteína de choque térmico putativa HSP 90-alfa A5, isoforma gamma de la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa, proteína activadora de GTPasa Rho 4, proteína 47 que contiene repeticiones WD, probable hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina FAF-X, aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático, proteína 1 que contiene repeticiones HEAT, fosfodiesterasa cíclica 3',5' específica de AMPc 4B, proteína que interactúa con la serina/treonina-proteína quinasa 11, atlastina-3, glicerol-3-fosfato aciltransferasa 4, coenzima A sintasa bifuncional, similar a la arginil aminopeptidasa 1, miembro A de la familia de la fosfoproteína nuclear rica en leucina ácida 32, manosil-oligosacárido glucosidasa, metiltransferasa 1 de ARNr, mitocondrial, subunidad Sen15 de la endonucleasa de empalme de ARNt, intercambiador de disulfuro-tiolo ecto-NOX 1, proteína con dedos de cinc 662, glutamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa [isomericante] 2, factor intermedio de transcripción 1-alfa, nicotinato fosforribosiltransferasa, 5-aminolevulínato sintasa, no específica, mitocondrial, proteína de unión a actina anilina, desoxirribonucleasa putativa TATDN3, proteína 61 que contiene repeticiones WD, proteína SCAF8, proteína 2 tipo MKL/miocardina, factor asociado al canal TRPM82, compañero insensible a la rapamicina de mTOR, miembro 2 del grupo C de la subfamilia 2 del receptor nuclear, aciltransferasa de lisofosfolípidos 7, factor de ensamblaje del complejo I TIMMDC1, mitocondrial, proteína 1 tipo KATNB1, helicasa de ARN dependiente de ATP putativa DHX30, proteína de unión a ARN 12, proteína transmembrana 214, proteína de dedo PHD 3, subunidad 5 del complejo signalosoma COP9, transportador de aminoácidos neutros A, subunidad beta-1 del complejo AP-5, proteína tipo proteína quinasa que contiene el dominio PX, proteína tipo anhidrasa carbónica 5B putativa inactiva, proteína integral de membrana pequeña 4, proteína de reparación de enlaces cruzados de ADN 1A, Mothers contra el homólogo decapentapléjico 2, proteína tipo TIP41, retinol deshidrogenasa 10, proteína similar a la transcripción abundante en el hipocampo 1, N-acetiltransferasa 9, activador de la quinasa MOB 3A, proteína represora transcripcional YY1, proteína 6 similar a Kelch, escualeno sintasa, N-alfa-acetiltransferasa 38, subunidad auxiliar NatC, proteína dedicada de citocinesis 2, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM11, adenosina desaminasa 1 específica de ARNt, proteína transmembrana 248, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF167, proteína no caracterizada C20orf196, proteína Polycomb EED, componente del complejo de exosomas RRP46, proteína 11 similar a Kelch, miembro 1 de la familia de dominios anquirina POTE, proteína homeobox neuroprotectora dependiente de la actividad, inhibidor de proteína de unión al ADN ID-4, Secernin-2, factor de transcripción relacionado con ETS Elf-1, poli [ADP-ribosa] polimerasa inducible por TCDD, proteína asociada a la proliferación 2G4, NudC proteína 1 que contiene dominio, proteína 2B que contiene dominio AAA de la familia ATPasa, proteína 3 con dedos de zinc y homeoboxes, mutasa de metilmalonil-CoA, mitocondrial, proteína RRNAD1, proteína activadora de fosfolipasa A-2, glicerol-3-fosfato aciltransferasa 3, proteína FAM122B, proteína no caracterizada KIAA1109, ligasa de fenilalanina-ARNt, mitocondrial, isoforma alfa de la subunidad catalítica de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2B, proteína 11 que contiene dominio de tiorredoxina, proteína asociada al cáncer de vejiga, proteína cofactor de membrana, factor nuclear de células T activadas, citoplasmático 2, proteína del gen candidato a la región cromosómica del síndrome de Smith-Magenis 8, factor similar a Krueppel 3, sustrato enzimático 1 de CDK5 y ABL1, proteína ribosómica 40S S14, fosfatidilinositol 4-fosfato 5-quinasa tipo 1 beta, quinasa dependiente de ciclina 16, ribonucleoproteína que contiene dominio SAP, proteína NDRG1, homólogo 1 de la familia de proteínas WAS, factor regulador de interferón 4, ADN/ARN polimerasa mu dirigida por ADN, proteína similar a la actina 6A, proteína dedicada de citocinesis 4, homólogo de proteína fury, proteína asociada a telómero RIF1, proteína que contiene dominio de asociación Ras 1, citocromo P450 2J2, homólogo de proteína scribble, factor de crecimiento similar a EGF de unión a proheparina, tioéster hidrolasa de coenzima A de acil citosólico, subunidad de cohesina SA-1, miomegalina, twinfilin-1, molécula de interacción estromal 1, probable proteína 11 asociada a ARN nucleolar pequeño U3, proteína E asociada al centrómero, proteína que contiene dominio C3H1 de dedo de cinc, mano EF proteína que contiene el dominio D1, queratina, citoesqueleto tipo II 8, proteína derivada de retrotransposón PEG10, quinasa dependiente de ciclina 2, proteína que contiene el dominio UBX 11, proteína similar a Pecanex 3, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 3, proteína similar al factor de ribosilación de ADP 4C, proteína de biogénesis de ribosomas BOP1, proteína que contiene el motivo KDEL 2, proteína

de mantenimiento estructural de cromosomas 5, proteína relacionada con La 4B, ceramidasa ácida, chaperona de ensamblaje de proteasoma 1, radixina, proteína de unión al retinoblastoma 5, proteína Forkhead box N2, homólogo de la proteína de procesamiento de ARNr UTP23, fosfoproteína asociada a la quinasa Src 2, subunidad LRRC8C del canal de aniones regulado por volumen, miembro 9 de la familia de la acil-CoA deshidrogenasa, mitocondrial, betasinucleína, hélice enrollada corta Proteína, cadena de colágeno alfa-2(VI), ubinucleína-2, proteína asociada a vesículas del plasmalema, mitofusina-2, proteína integral pequeña de membrana 20, molécula de interacción estromal 2, metiltransferasa de ARNr de treonilcarbamoidadenosina, proteína de unión NSF soluble en alfa, ligasa de ubiquitina-proteína E3 putativa UBR7, activador 1 de ATM asociado a BRCA1, fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIA, factor de transcripción 20, miembro 4 de la subfamilia K del canal de potasio, isoforma alfa de la caseína quinasa I, proteína activada por el receptor de bombesina C6orf89, proteína de membrana plasmática periférica CASK, proteína rica en prolina PRCC, proteína quinasa de serina/treonina SIK2, factor 1 de célula huésped, proteína potenciadora similar a la transducina 4, subunidad 6 del complejo 1 de biogénesis de orgánulos relacionados con lisosomas, que contiene Subunidad QTRTD1 de la ribosiltransferasa del ARNr, proteína 33 de unión al ARN, proteína 59 que contiene repeticiones ricas en leucina, factor de transcripción Sp3, factor de iniciación eucariota 4A-III, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF181, subunidad 7 de la transcripción de la ARN polimerasa II del mediador, factor de elongación de la transcripción SPT4, proteína homeobox TGIF2, carnitina O-palmitoiltransferasa 1, isoforma hepática, fosfodiesterasa B cíclica 3',5' inhibida por cGMP, proteína 3 que interactúa con la polimerasa delta, factor de transcripción 2 relacionado con Runt, proteína 3 que contiene el dominio THUMP, serpina B6, Interleucina-32, transportador de aminoácidos neutros acoplado al sodio 1, nucleósido difosfato quinasa A, citocromo b, proteína presuntamente no caracterizada ZNF436-AS1, beta-1-sintrofina, proteína organizadora del huso mitótico 2A, inhibidor 1 de la proteína quinasa II dependiente de calcio/calmodulina, necdina, proteína 8 que contiene el dominio FERM, isoforma beta de la subunidad catalítica de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, factor de transcripción 4, proteína transformadora de SHC 4, proteína dedicada de citocinesis 8, proteína 54 que contiene el dominio de repetición de anquirina, factor de transcripción jun-B, homólogo periódico de la proteína triptófano 2, proteína C16orf58 de la familia RUS1, pterina-4-alfa-carbinolamina deshidratasa, fosfatasa de tirosina-proteína no receptora tipo 13, proteína 5 del canal intracelular de cloruro, proteína 1 similar a la proteína de dedo PHD 20, proteína de membrana de eritrocito de 55 kDa, proteína de repetición de tetratricopeptido 4, homólogo 1 de Roundabout, metiltransferasa putativa NSUN3, receptor tipo Toll 9, proteína ligasa de ubiquitina E3 DTX3L, Arf-GAP con dominio SH3, proteína 1 que contiene repetición ANK y dominio PH, proteína adaptadora relacionada con GRB2, fructosamina-3-quinasa, factor modulador del elemento TATA, autoantígeno nuclear Sp-100, miembro 3 de la familia de transportadores de solutos 41, proteína putativa del grupo Polycomb ASXL2, proteína ZGRF1, proteína 5 que contiene el dominio transmembrana emp24, proteína ligasa de ubiquitina E3 RNF31, proteína asociada al receptor de células B 29, metiltransferasa de cap guanina-N7 de ARNm, uromodulina, transductor de señal CD24, Integrina alfa-6, modulador esencial de NF-kappa-B, proteína similar a la kinesina KIFC1, proteína asociada a la maquinaria de traducción 16, ligasa de valina-ARNt, proteína 9 que contiene el dominio COMM, proteína ribosómica 28S S21, mitocondrial, Kalirina, regulador negativo del receptor de prostaglandina F2, proteína 2 que contiene el dominio BTB/POZ, Dol-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-Dol alfa-1,3-manosiltransferasa, ARNr-dihidrouridina(20) sintasa [similar a NAD(P)+], proteína 6 del locus Surfeit, proteína 19 activadora de GTPasa Rho, factor de iniciación de la traducción eucariota 4E, quimiocina 14 del motivo C-X-C, proteína 1 de engullimiento y motilidad celular, cadena de colágeno alfa-1(XVIII), isocorismatasa proteína 2 que contiene dominio, subunidad gamma-2 del coátomero, subunidad RPC1 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, Kazrin, proteína de unión a sinaptojanina-2, proteína centrosomal de 85 kDa, proteína transmembrana 69, enzima desramificante Lariat, proteína modificadora de la actividad del receptor 2, proteína F-box only 32, proteína vestigial-like del cofactor de transcripción 4, proteína de unión al dominio SH3 1, Epsin-2, proteína quinasa 3 activada por mitógeno, proteína del complejo Ragulator LAMTOR2, proteína quinasa 9 activada por mitógeno, proteína asociada a la membrana plasmática del adipocito, [Piruvato deshidrogenasa [acetil-transfering]]-fosfatasa 1, mitocondrial, proteína ribosomal 28S S12, mitocondrial, proteína 1 que contiene dominio FYVE y repetición WD, proteína disulfuro-isomerasa A4, proteína DEPP, transportador de péptidos antigenicos 2, proteína efectora pequeña 1 CDC42, quinasa dependiente de ciclina 13, subunidad MIC10 del complejo MICOS, nicastrina, proteína FAM73A, subunidad C del subcomponente C1q del complemento, proteína ribosomal S7 28S, mitocondrial, proteína quinasa serina/treonina TAO1, proteína activadora de GTPasa Ras 3, proteína LDOC1L, 10-formiltetrahidrofolato deshidrogenasa citosólica, smoothelina, proteína de unión al dominio VVV 5, fosfatidilinositol fosfatasa SAC1, proteína ribosomal L3 39S, mitocondrial, inositol-trifosfato 3-quinasa B, proteína integral de membrana de la banda 7 de eritrocitos, miembro de la familia de transportadores de solutos de 35 E1, probable ARNr 28S (citosina(4447)-C(5))-metiltransferasa, proteína 3 de unión a Y-box, proteína 1 rica en prolina, ácido glutámico y leucina, proteína 3 de unión a HCLS1, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 37, proteína-L-isoaspartato(D-aspartato) O-metiltransferasa, activador transcripcional Myb, proteína asociada a microcefalia husillo anormal, exportina-4, GMP reductasa 1, antígeno asociado a esperma 7, proteína quinasa de tirosina Fer, coronina-1B, miembro B de la familia de la fosfoproteína nuclear 32 rica en leucina ácida, miembro 5 de la familia Schlafen, fijador de eritroblastos de macrófagos, acetiltransferasa de histonas KAT2A, proteína de punto de control de ensamblaje del huso mitótico MAD2B, proteína 1 de inestabilidad genómica mediada por RecQ, regulador al alza de la expresión celular proliferación, nucleósido difosfato quinasa, proteína de unión al promotor C-myc, transportador de anión molibdato, subunidad 5 del complejo integrador, proteína centrosomal de 170 kDa, proteína CASC5, efrina-A4, proteína 1 de unión al supresor tumoral p53, factor 1 asociado a la ATPasa proteosomal, gefirina, helicasa SKI2W, dominio de homología de pleckstrina que contiene el miembro G 2 de la familia, receptor R3 de proteína quinasa de serina/treonina, subunidad mu-1 del complejo AP-5, miembro 1 del grupo D de la

subfamilia 1 del receptor nuclear, miembro 2 de la subfamilia B del homólogo DnaJ, merlín, ashwin, proteína transmembrana 176A, proteína tipo sinaptotagmina 2, serina/treonina-proteína quinasa RIO2, subunidad beta-1 del complejo AP-3, proteína Forkhead box O1, proteína STON1-GTF2A1L, desmetilasa 7A específica de lisina, proteína 2 tipo fosfolipasa C inactiva, factor de transcripción MafG, proteína TBRG4, nesprin-1, tipo linositol 1,4,5-trifosfato 5-fosfatasa, homólogo grande de discos 3, ligasa 5 de ácido graso de cadena larga, subunidad 1 del complejo de partículas de proteína de tráfico, proteína específica de testículo de bromodomino, proteína 1 de unión a heterocromatina, histona H1.3, malectina, proteína 4 que contiene dominio de gioxalasa, proteína quinasa SRSF 2, twinfilin-2, ATPasa WRNIP1, transgelina, proteína 3 asociada a microtúbulos de equinodermo, subunidad SAP18 del complejo de histona desacetilasa, factor de transcripción silenciador de RE1, proteína tirosina fosfatasa tipo IVA 1, fosfolipasa D3, proteína asociada a microfibrillas 1, proteína putativa arginina N-metiltransferasa 9, proteína NYNRIN, NADH-citocromo b5 reductasa 1, proteína centrosomal POC5, protrudina, subunidad 8 del factor de iniciación de la transcripción TFIID, proteína 1 que contiene el dominio de espermatozoides móviles, factor de empalme 19 rico en arginina/serina, adaptador que contiene el dominio BTB/POZ para la proteína 2 de degradación de RhoA mediada por CUL3, proteasa 3 específica de sentrina, factor regulador del interferón 1, proteína ribosómica 40S S4, isoforma Y 2, proteína transmembrana 147, regulador transcripcional Kaiso, HCG2043421, isoforma CRA_c, proteína 78 que contiene repeticiones WD, 1,2-dihidroxi-3-ceto-5-metiltiopenteno dioxygenasa, familia de aldehído deshidrogenasa 16 miembro A1, proteína fosfatasa 1D, caspasa-1, CMP-N-acetilneuraminoato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 1, proteína ribosomal putativa 40S tipo S10, proteína DENND6A, N-glicosilasa/ADN liasa, proteína tipo Kelch 5, proteína de unión a ARN 40, proteína priónica principal, sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína 1 de retraso mental del cromosoma X frágil, proteína de 14 kDa de partícula de reconocimiento de señales, proteína asociada a la membrana del sarcolema, 5-formiltetrahidrofolato ciclólisis, 2',5'-fosfodiesterasa 12, proteína tirosina fosfatasa U de tipo receptor, subunidad gamma de la proteína asociada al translocón, proteína tipo 3 de unión a nucleótidos de guanina, proteína de unión a Ran 6, factor de transcripción Sp4, subunidad SAP130 del complejo de histona desacetilasa, proteína adaptadora CIKS, PDZ y proteína de dominio LIM 5, proteína que contiene dominio de repetición de anquirina 40, uroporfirinógeno descarboxilasa, homólogo 3 de la proteína de reparación de ADN RAD51, proteína 1 de unión a repetición de triplete CGG, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina BAP1, helicasa de ADN dependiente de ATP Q1, nexina clasificadora-8, proteína 6 de unión a sintaxina, sindesmos proteico, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 6, proteína 2 de unión a gametogenetina, 6-fosfofructoquinasa dependiente de ATP, tipo muscular, proteína 1 que interactúa con el factor de ribosilación de ADP tipo proteína 6, homólogo de la proteína dpy-30, miembro 11A de la familia de proteínas similares a Ras, macro-H2A.1 de histona central, homólogo de la proteína 16 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, receptor 2 de retención de proteínas del lumen del RE, enzima conjugadora de ubiquitina E2 L3, fosfatidato citidiltransferasa 1, oxidoreductasa putativa GLYR1, proteína ribosomal 39S L37, mitocondrial, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena DQ beta 1, proteína quinasa activada por mitógeno 14, proteína quinasa activada por mitógeno 7, lectina de retículo endoplasmático 1, proteína activadora de GTPasa Rho 17, inhibidor de la diferenciación que interactúa con EP300 1, codanina-1, proteína de repetición de tetratricopéptido 19, mitocondrial, transportador de aminoácidos catiónicos de alta afinidad 1, proteína homóloga 2 de la muesca de fresa, rabankirina-5, proteína 6 que contiene repeticiones HEAT, proteína de señalización antiviral mitocondrial, lirrina-alfa-1, proteína de unión a ADN-helicasa-cromodominio 9, factor liberador de nucleótido de guanina específico de Ras RalGPS2, miembro 1 de la superfamilia transmembrana 9, dipeptidil peptidasa 2, lisofosfatidilcolina aciltransferasa 1, proteína de unión a E1A p400, subunidad alfa del factor de fragmentación del ADN, proteína de reparación de desajustes del ADN Mlh1, proteína quinasa de serina/treonina 4 que interactúa con el receptor, alfa-tubulina N-acetiltransferasa 1, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B-40, proteína similar a RILP 1, aminopeptidasa B, proteína homóloga A de fem-1, subunidad catalítica alfa de la ADN polimerasa, proteína DGCR6L, histona desacetilasa 10, proteína que contiene el dominio DENN 4B, proteína transmembrana 102, homólogo de la proteína de diferenciación celular RCD1, proteína de interacción GSK3-beta, polifosfato fosfatasa de inositol múltiple 1, THAP proteína 11 que contiene dominio, proteína asociada a sinaptosomas 29, inversina, proteína integral pequeña de membrana 10, cadena ligera 1 de kinesina, subunidad Sen2 de la endonucleasa de empalme de ARNt, fosfolipasa B putativa similar a 2, subunidad gamma-1 del complejo AP-1, ligasa de proteína ubiquitina E3 RFWD2, integrina alfa-X, beta-manoisiltransferasa de quitobiosídfosfodícol, proteína 44 que contiene motivo tripartito, histona H1.4, lirrina-beta-1, proteína 2 que contiene dominio HIT de dedo de cinc, proteína 1 similar a RELT, rotequina, proteína de transporte de ácidos grasos de cadena larga 1, proteína 50 que contiene dominio de bobina enrollada, homólogo 2 de pumilio, alfa-actinina-1, proteína 54 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, erlin-1, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 28, proteína asociada a microtúbulos de equinodermo tipo 5, proteína de unión asociada a GRB2 1, proteína BANP, proteína de reparación por escisión de ADN ERCC-1, zincproteína 17 que contiene el dominio finger y BTB, proteína 16-1 relacionada con la autofagia, homólogo deshevelado de la proteína de polaridad de segmento DVL-2, proteína 1 asociada a GRIP1, proteína del reloj circadiano PASD1, proteína similar a la ciclina J, triestetraprolina, subunidad alfa-1 de la proteína activadora de GTPasa Ral, proteína 5B que contiene el dominio DENN, proteína 19 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa, factor de iniciación de la traducción eucariota 4 gamma 2, fosfolipasa DDHD1, proteína 1 que contiene el dominio de la superfamilia del facilitador mayor, beta-glucuronidasa, proteína putativa PLEKHA9, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX59, histona H2B putativa tipo 2-D, proteína transmembrana asociada a la osteopetrosis 1, subunidad de endonucleasa de estructura específica SLX1, nicalina, ligasa de proteína ubiquitina E3 XIAP, Proteína 2 que contiene dominio romboidal, homólogo de la proteína reguladora de la longitud de los telómeros TEL2, proteína quinasa 2 de serina/treonina con repetición rica en leucina, homólogo

de la proteína 18 asociada al ARN nucleolar pequeño U3, proteína enlazadora 1 que contiene el dominio CAP-Gly, proteína 13 relacionada con la autofagia, proteína 3 que contiene la repetición WD y el dominio FYVE, subunidad 4B del factor de iniciación de la transcripción TFIID, subunidad H de la fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa, proteína 2 del receptor de adiponectina, proteína GPR107, proteína tumoral p53 inducible 13, proteína 2 que estimula la apoptosis de p53, proteína 3 que contiene el dominio Kelch, proteína 1 que contiene la repetición rica en leucina y el dominio de homología de calponina, receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular, factor de transcripción E2-alfa, factor de procesamiento de pre-ARNm 17, leupaxina, proteína transmembrana 2, proteína 1 que interactúa con huntingtina, proteína tipo NIPA 3, glucosamina-6-fosfato isomerasa 2, proteína tipo Sm asociada a ARNm N U6 LSM8, chaperona de cobre para superóxido dismutasa, proteína 8 que contiene el dominio de la superfamilia del facilitador principal, subunidad 7 del complejo integrador, cadena intermedia ligera 2 de dineína 1 citoplasmática, proteína homóloga de ángel 1, proteína tipo cramped, proteína transmembrana 261, proteína ligasa 1 de ubiquitina E3 resistente a la apoptosis, endonucleasa G, mitocondrial, algo sobre la proteína silenciadora 10, calpaína-7, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX60, subunidad 1 del complejo regulador NSL KAT8, proteína NPAT, subunidad catalítica de la proteína activadora de GTPasa Rab3, proteína transmembrana 223, homólogo de la proteína 2 sintetizadora de wybutosina de ARNt, proteína 2 tipo proteína 11 del complejo T, factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA, subunidad B de la ARN polimerasa I, proteína 2A similar a Rab, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina inactiva 54, proteína de membrana nuclear interna Man1, proteína quinasa S6 ribosómica alfa-4, ligando de la proteína Numb X 2, factor 16 asociado a DDB1 y CUL4, HCG2044777, proteína 2 que interactúa con TELO2, proteína 9 que contiene bromodomio, proteína 644 con dedo de cinc, fosfatasa de proteína de especificidad dual 10, proteína 1 que se une a taxi, proteína 4 que contiene dominio THAP, ADN topoisomerasa I, mitocondrial, proteína que interactúa con NFATC2, proteína 1 que contiene dominio AAA de la familia ATPasa, homólogo 1 de proteína Hook, polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 18, proteína similar a la kinesina KIF1C, subunidad 11 del complejo de partículas de proteína de tráfico, citocromo P450 4V2, proteína 2 de hierro-azufre de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial, subunidad reguladora de la proteína quinasa dependiente de AMPc tipo II-alfa, proteína transmembrana 245, acetil-CoA acetiltransferasa, mitocondrial, subunidad sigma-1A del complejo AP-1, factor de exportación de ARNm, oncogén Ski, proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 2, ligasa de proteína E3 UFM1 1, subunidad B de la ribonucleasa H2, beta-secretasa 2, proteína 7 específica de detención del crecimiento, homólogo 2 de la proteína de larvas gigantes letal(2), subunidad 3 del complejo cointegrador de señal activador 1, proteína de dedo de zinc 532, subunidad RPB11-a de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, enzima conjugadora de ubiquitina/ISG15 E2 L6, proteína 12 similar a Kelch, ARNt-dihidrouridina(47) sintasa [similar a NAD(P)(+)], molécula activadora en proteína 1 de autofagia regulada por BECN1, proteína 1 similar a angiomotina, miembro 4 de la familia A que contiene el dominio de homología de pleckstrina, lirrina-alfa-3, proteína zeta-2 de fasciculación y elongación, proteína 3 que contiene el dominio 5'-nucleotidasa, proteína 8 específica de detención del crecimiento, proteína 2 activadora de GTPasa Rho SLIT-ROBO, enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3A, N-acetilgalactosamina quinasa, proteína LSM4 asociada a ARNm sn U6, proteína transmembrana 2 asociada a queratinocitos, ligasa de proteína ubiquitina E3 UBR1, riboflavina quinasa, subunidad XPB del complejo de factores de transcripción basal TFIID, GTPasa 3 de bucle GPN, proteína similar al regulador 3 de la permeasa de nitrógeno, proteína de unión a SH3KBP1 1, subunidad reguladora 3B de la fosfatasa 4 de serina/treonina, miosina XVIIIa no convencional, proteína similar a la activadora de GTPasa Ras IQGAP3, proteína TRIM6-TRIM34, calponina-2, proteína de unión a GTP regulada por el desarrollo 1, subunidad 1 del factor de iniciación de la transcripción TFIID, proteína 4 que contiene el dominio BED de dedo de cinc, enzima activadora del modificador similar a la ubiquitina 7, proteína C12orf4, subunidad 1 de prefoldina, fosfatidato fosfatasa LPIN1, N-acetil-lactosaminida beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa2, regulador de fisión mitocondrial 1, paladín, proteína Forkhead box J3, fosfatasa de tirosina-proteína no receptora tipo 12, miembro A de la fosfolipasa A1, homólogo 2 de ojos ausentes, proteína fosfatasa de especificidad dual 6, proteína que contiene dominio COMM 8, subunidad p105 del factor nuclear NF-kappa-B, cetosamina-3-quinasa, ligasa de proteína ubiquitina E3 RLIM, ciclina-L2, proteína 4 que interactúa con fosfoinosítidos del dominio de repetición WD, proteína 1 similar al factor 4 asociado a DDB1 y CUL4, homólogo 3 defectuoso de partición, 3-cetodihidroesfingosina reductasa, proteína de unión ascendente 1, xilósido xilosiltransferasa 1, proteína 2 que contiene dominio APC supresor, subunidad beta de proteína asociada a translocon, proteína 33B asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, miembro 3 de la familia de la glicosiltransferasa 25 probablemente inactiva, proteína 4 que contiene el dominio HMG, proteína orai-3, Copine-3, factor de crecimiento derivado de mieloides, adaptador que contiene el dominio BTB/POZ para la proteína 1 de degradación de RhoA mediada por CUL3, fosfolipasa A2-gamma independiente del calcio, antígeno específico de esperma 2, glicerol-3-fosfato aciltransferasa 1, mitocondrial, Iniciador de replicación 1, proteína no caracterizada C15orf39, proteína no caracterizada C5orf34, FAD sintasa, Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, proteína nucleolar reguladora del crecimiento celular, proteína 1 que contiene el dominio EF-hand, proteína asociada al centrosoma CEP250, proteína 1 que contiene el dominio SH3 y la repetición de tetrafunción peptídica, proteína tipo Kelch 21, cullin-90 Optineurina, proteína 10 que contiene el dominio Kelch, proteína 2 asociada a los espermatozoides con canal catiónico, miembro C2 de la familia de 35 transportadores de solutos, carboxipeptidasa D, factor de biogénesis peroxisomal 3, proteína similar a la kinesina KIF3A, regulador del tráfico lisosomal, proteína quinasa 2 que contiene el dominio aarF no caracterizado, transportina-3, mediador de la subunidad 24 de transcripción de la ARN polimerasa II, proteína enlazadora 2 que contiene el dominio CAP-Gly, miembro E4 de la familia de 35 transportadores de solutos, sestrina-3, bromodomio adyacente a la proteína 1A del dominio de dedo de zinc, miembro 1 de la familia SDR de la deshidrogenasa/reductasa, quinasa 5 similar a la ciclina, proteína 2 del factor de choque térmico, proteína quinasa serina/treonina TBK1, factor de conjugación de ubiquitina E4 B, proteína 3

similar a la banda 4.1, ADNP proteína homeobox 2, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 6, proteína 1 del punto de control del daño del ADN mediadora, factor de fisión mitocondrial, proteína GIPC1 que contiene el dominio PDZ, incorporador de serina 1, nectina-2, ligasa de fosfopantotenato-cisteína, componente 1 de Paraspeckle, miembro 6 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, proteína 29 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, EMILIN-2, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 33, subunidad 14 de la transcripción de la ARN polimerasa II mediadora, histona-lisina N-metiltransferasa 2B, coronina, proteína 1 asociada a la proliferación inducida por señal, 2-hidroxiacil-CoA liasa 1, proteína 22 similar a Kelch, homólogo de la proteína 11 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterasa gamma-1, acilglicerol quinasa, mitocondrial, proteína transmembrana 9B, proteína 1 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2, fosfatasa ácida resistente al tartrato tipo 5, proteína 18 similar a Kelch, glucógeno fosforilasa, forma hepática, Proteína Mis18-beta, Proteína de unión al nucleótido de guanina G(i) subunidad alfa-1, activador asociado a Disheveled de la morfogénesis 2, proteína homóloga VAC14, proteína similar a ubiquitina 4A, proteína de tráfico de vesículas SEC22b, proteína antiviral tipo CCCH con dedo de zinc 1, subunidad A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa, proteína 84 que contiene dominio de bobina enrollada, proteína de membrana asociada a vesículas 4, proteína UPF0606 KIAA1549L, fosfatidilglicerofosfatasa y proteína-tirosina fosfatasa 1, proteína no caracterizada C11orf24, proteína ribosomal 60S L32, proteína 7 que contiene el dominio de unión al calcio EF-hand, proteína 2 que contiene el dominio de la glucosa-fructosa oxidoreductasa, proteína nucleolar 6, NAD quinasa, proteína similar a la metiltransferasa 9, proteína 2 de unión a GTP, protocadherina beta-6, proteína 4 relacionada con la miotubularina, subunidad pequeña A de la serina palmitoiltransferasa, proteína 11 que contiene el dominio G patch, proteína 2 de unión asociada a GRB2, ATPasa 1 transportadora de cobre, proteína 2A que contiene el dominio C2 y de bobina enrollada, helicasa ARIP4, proteína no caracterizada C20orf144, proteína de unión a NSF soluble en gamma, desmetilasa 6A específica de lisina, Proteína S100-A6, cadena de colágeno alfa-2(VIII), receptor 1 de efrina tipo B, proteína 5 similar a Fer-1, cofactor sulfurasa de molibdeno, proteína 2 rica en cisteína, proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptidos 2, factor 1 de unión a Fas, motivo IQ y proteína 2 que contiene el dominio SEC7, beta-secretasa 1, receptor alfa-1 de la familia GDNF, subunidad 2 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 17, proteína no caracterizada C2orf15, Nesprina-3, proteína 35 que contiene el dominio de repetición de anquirina, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX53, proteína de unión al ADN RFX6, proteína KCTD7 que contiene el dominio BTB/POZ, proteína del grupo M de la anemia de Fanconi, cadena de colágeno alfa-4(IV), complemento C4-A, colágeno alfa-1 cadena (XIX), adaptador neuronal de fosfoinositido-3-quinasa fosforilada en tirosina 2, proteína similar a la kinesina KIF27, subunidad beta de meprina A, proteína 4 de repetición LRR/caja F, proteína 14 con dedo PHD, arilsulfatasa E, proteína 9 que contiene dominios NACHT, LRR y PYD, proteína 2 similar a Kelch, proteína RER1, L-lactato deshidrogenasa A similar 6B, diacilglicerol O-aciltransferasa 2, proteína 2B que contiene dominio PWWP, proteína de reparación de desajustes de ADN Mlh3, catepsina K, sinaptojanina-1, proteína 15 que contiene dominio MYND con dedo de cinc, histona H2A tipo 2-A, D-dopacromo descarboxilasa, proteína 1 que contiene dominio quinasa FAST, proteína 41 solo con caja F, similar a treonina sintasa 1, Beta-1,4-galactosiltransferasa 7, usherina, nucleósido difosfato quinasa B, aminopeptidasa 2 del retículo endoplasmático, Proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich, Proteína 1 de la capa intermedia del cartílago, probable fosfoglicerato mutasa 4, proteína tumoral D52, homólogo de la proteína histidina metiltransferasa 1, glutaredoxina-2, mitocondrial, policistina-1, proteína 52 asociada a cilios y flagelos, proteína 2 de unión a oxisterol, homólogo B de la proteína de reparación por escisión UV RAD23, proteína similar a boule, beta-1,3-galactosiltransferasa 6, transportador de monocarboxilato acoplado a sodio 2, rabenosyn-5, proteína 28 que contiene repeticiones ricas en leucina, familia NUAK SNF1-tipo quinasa 2, subunidad alfa-4 de laminina, otoferlina, procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 1, galectina-1, ovoquimasa-1, envoplaquina, navegador neuronal 2, péptidos VIP, receptor de activina tipo 2A, serina/treonina-proteína fosfatasa con manos EF 1, Kin de proteína similar a IRRE 3, proteína 26 que contiene dominio de repetición de anquirina, glutatión S-transferasa 1 microsomal, gamma-enolasa, proteína 5 asociada a remodelación de matriz, proteína 3 que contiene dominio HMG, seleniuro, diquinasa de agua 2, glicoproteína transmembrana NMB, cadena ligera del citocromo b-245, factor de transcripción 7-similar 2, proteína tumoral tipo p63-gen regulado 1, proteína transmembrana 141, proteína FAM188B, proteína TANC1, 5-oxoprolinasa, ligasa de ARNT-triptófano, citoplasmática, peptidasa similar a leishmanolisina, proteína similar a kinesina KIF7, proteína ribosomal 40S S12, receptor 1 de toxina de átrax, subunidad 1A del complejo de proteína 2/3 relacionada con actina, pirofosforilasa de nicotinato-nucleótido [carboxilante], caskin-2, proteína Wnt-5a, miembro 4 de la familia SDR de la deshidrogenasa/reductasa, desaturasa de ácidos grasos 1, proteína 1 que contiene el dominio Eps asociado a RalBP1, cadherina-5, proteína quinasa activada por mitógenos quinasa quinasa MLT, homólogo de la proteína de iniciación de la transcripción SPT3, proteína 5A que contiene repeticiones HEAT, miembro 6 de la familia 26 de transportadores de solutos, antígeno CD109, fosfoproteína 1 inducida por estrés, coactivador del receptor nuclear 7, liprina-alfa-4, mesodermo proteína de respuesta temprana de inducción 1, transaminasa 3 de quinurenina-oxoglutarato, regulador transcripcional tipo cremallera de leucina 1, enzima conjugadora similar a ubiquitina ATG3, proteína shisa-5, relacionada con la molécula de adhesión celular/regulada a la baja por oncogenes, proteína 3 de resistencia antiestrógeno de cáncer de mama, mutasa de fosfoacetilglucosamina, proteína relacionada con Ras Rab-14, ionotrópico del receptor de glutamato, kainato 2, subunidad RPC3 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, potenciador del homólogo 1 de polycomb, proteína nuclear 1, antígeno asociado al melanoma 11, inositol polifosfato multiquinasa, nexina clasificadora-18, poli [ADP-ribosa] polimerasa 12, enzima conjugadora de ubiquitina E2 K, repeticiones ricas en leucina y proteína de dominios similares a inmunoglobulina 2, subunidad beta de la enzima trifuncional, mitocondrial, cadena pesada 1 de dineína 2 citoplasmática, oligopeptidasa de thimet, proteína asociada a

la regulación de mTOR, proteína FAM83H, factor 12 asociado a DDB1 y CUL4, creatina quinasa de tipo M, nestina, proteína de unión al factor de ribosilación de ADP GGA1, proteína 1 que contiene el dominio DDRGK, subunidad alfa-1 de laminina, factor estimulador ascendente 1, reticulocalbina-3, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 4, proteína de dedo de zinc del dominio PR 10, glutatión S-transferasa Mu 3, proteína quinasa S6 ribosómica alfa-5, proteína CLEC16A, transportador de zinc SLC39A7, repetición de armadillo que contiene 8, isoforma CRA_g, proteína no caracterizada KIAA0355, homólogo de proteína de peptidasa B caseinolítica, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, tipo receptor tirosina-proteína fosfatasa F, rhofilina-2, E3 ubiquitina-proteína ligasa Arkadia, proteína dedicada de citocinesis 5, cadena pesada de dineína 14, axonemal, proteína ribonucleoproteína nuclear pequeña U5 de 40 kDa, factor de bloqueo inducido por progesterona 1, proteína asociada a la membrana asociada a vesículas, proteína asociada a Swi70, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1, noelina, D-3-fosfoglicerato deshidrogenasa, proteína quinasa de serina/treonina 24, serina proteasa HTRA1, proteína ribosomal 39S L12, mitocondrial, peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP9, E3 ubiquitina-proteína ligasa TRIM21, proteína quinasa similar a Wee1, hidrolasa de hidroxiacilglutatión, mitocondrial, familia de transportadores de solutos 12 miembros 4, 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterasa gamma-2, proteína similar al extremo N de la USP6, cadena de colágeno alfa-1 (XV), proteína 2 X frágil nuclear que interactúa con el retraso mental, proteína unc-119 homóloga B, componente 6B del complejo de exocistos, aminoacilasa-1, proteína 7B que contiene el dominio Kelch, proteína de procesamiento de pre-ARNr FTSJ3, receptor de rianodina 1, nucleobindina-1, estriatina-3, serina/treonina-proteína quinasa ULK4, proteína de unión a GTP Rheb, probable ubiquitina-proteína ligasa E3 HERC3, proteína dedicada de citocinesis 1, proteína rica en prolina 11, proteína de cohesión de cromátidas hermanas PDS5 homóloga B, proteína de resistencia antiestrógeno de cáncer de mama 1, proteína S dependiente de vitamina K, proteína 1 que contiene POZ, gancho AT y dedos de zinc, probable activador global de transcripción SNF2L1, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, proteína 42 que contiene repeticiones ricas en leucina, AMP desaminasa 2, proteína fosfatasa homóloga Slingshot 3, proteína quinasa de serina/treonina PLK3, proteína 3 que contiene dominio BTB/POZ, subunidad 1 del factor de transcripción general IIF, proteína SOGA1, subunidad catalítica 4 de la proteína fosfatasa de serina/treonina, proteína 3 con dedo de cinc, neurolisina mitocondrial, factor de transcripción T-box TBX3, proteína del síndrome de Bardet-Biedl 10, inositol-trifosfato 3-quinasa C, proteína fosfatasa de serina/treonina 5, fosfolipasa DDHD2, proteína 530 con dedo de cinc, fosfatasa pirofosfato inorgánico de fosfolisina fosfohistidina, proteína 1 con dominio SPRY que contiene SOCS box, supervilina, transportador de UDP-N-acetilglucosamina/UDP-glucosa/GDP-manosa, factor acelerador de la degradación del complemento, Dominios de homología de calponina y LIM que contienen proteína 1, carboxipeptidasa lisosomal Pro-X, fosfatasa CTD RPAP2 de subunidad B1 de la ARN polimerasa II putativa, proteína de choque térmico de 70 kDa 13, proteína que contiene dominio de hidrolasa alfa/beta 14B, miosina-X no convencional, mimitina, mitocondrial, proteína TALPID3, proteína centrosomal de 63 kDa, (3R)-3-hidroxiacil-CoA deshidratasa de cadena muy larga 3, subunidad 6 del complejo HAUS similar a augmina, molécula de adhesión celular neuronal L1, proteína relacionada con la proteína de unión a oxisterol 1, proteína que contiene dominio de reclutamiento de caspasa 8, proteína relacionada con Ras Rap-2c, nexina de clasificación-30, proteína quinasa de serina/treonina D3, homólogo de proteína de anquilosis progresiva, bleomicina hidrolasa, tráfico subunidad 2 del complejo de partículas proteicas, carboxilasa de piruvato, mitocondrial, coactivador 1-alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma, receptor 2 de tipo G de siete pasos de cadherina EGF LAG, proteína 9 dedicada a la citocinesis, proteína 4 que interactúa con la quinasa C-Jun-amino-terminal, ligasa de proteína-ubiquitina E3 SHPRH, alfa-manosidasa 2x, subunidad 1 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA, proteína 503 con dedo de cinc, poliglutamilasa de tubulina TTLL4, proteína relacionada con la proteína de unión a oxisterol 10, subunidad 5 del complejo de reconocimiento de origen, proteína quinasa de serina/treonina PLK4, homólogo grande de discos 5, subunidad no central del complejo de ribonucleoproteína H/ACA NAF1, prolil 3-hidroxilasa 1, proteína FAM46B, factor nuclear 1 tipo X, proteína de dominio PDZ múltiple, proteína quinasa de serina/treonina SIK3, subunidad p21 de la proteína ribonucleasa P, proteína quinasa de serina/treonina MRCK beta, isoforma alfa de la subunidad B reguladora de 55 kDa de la proteína fosfatasa 2A de serina/treonina, subunidad 1 del complejo proteico activador de snRNA, componente A 1 de la geranilgeraniltransferasa de proteínas Rab, transportador de cistina/glutamato, proteína similar a alfa-manosidasa 3 que mejora la degradación de ER, proteína 2 que contiene el dominio de la sintasa de pseudouridilato de ARN, proteína 1B que contiene el dominio DENN, sintasa de trimetilguanosina, O-metiltransferasa de catecol, ligasa de proteína ubiquitina E3 DZIP3, proteína 13 relacionada con miotubularina, hidrolasa de epóxido 1, proteína con motivo de unión a ARN, X-linked-like-2, fosfatasa de proteína tirosina no receptora tipo 9, proteína de control del punto de control del ciclo celular RAD9A, proteína de unión a UHFR1-like 1, ATPasa 4 transportadora de calcio de membrana plasmática, proteína multifuncional 1 que interactúa con el complejo aminoacil ARNt sintasa, proteína del síndrome neuronal de Wiskott-Aldrich, cadena alfa-1(VII) de colágeno, proteína 2 que contiene dominio BTB y repetición de Kelch, proteína FAM63A, proteína de unión a ARN con empalme múltiple 2, receptor 2 que contiene dominio discoidina, proteína 1 asociada al filamento de actina, homólogo 1 de proteína Smaug, paraoxonasa/arilesterasa sérica 2, proteína 2 que contiene dominio BTB/POZ y repetición de anquirina, proteína 2 que contiene dominio alcohol deshidrogenasa de unión a zinc, proteína quinasa 3 de serina/treonina, proteína relacionada con actina 10, socio preferido de lipoma, proteína de dedo de zinc RFP, enoil-CoA reductasa de cadena muy larga, homólogo de la proteína de elongación 4 (S. cerevisiae), isoforma CRA_b, fosfatasa de proteína de especificidad dual 4, anoctamina-1, proteína LIM 3 de unión a actina, proteína similar a Kelch 9, aconitato hidratasa citoplasmática, proteína FAM178B, proteína de control del ciclo celular 50A, proteína sintetizadora de wybutosina de ARNt 4, colinafosfotransferasa 1, glucógeno sintasa quinasa-3 alfa, tectonic-3, proteína de hélice anfipática emparejada Sin3b, miembro 3 de la subfamilia D del casete de unión a ATP, subunidad 4 del complejo de transcripción CCR4-NOT,

proteína de unión al complejo de mantenimiento de minicromosomas, proteína de membrana integral 2C, proteína C-ets-2, proteína de 35 kDa inducida por interferón, ARN-proteína de unión NOB1, proteína de unión a secuencia de inserción de selenocisteína 2, enoil-CoA delta isomerasa 2, mitocondrial, receptor de proteína tirosina quinasa erbB-3, homólogo B de partición defectuosa 3, proteína F-box únicamente 42, proteína 2 asociada al inhibidor de la angiogénesis 1 específico del cerebro, subunidad gamma-2 de hemoglobina, transportador de zinc 6, proteína relacionada con La 4, transportador de zinc 7, subunidad p30 de la proteína ribonucleasa P, tensina-2, subunidad LRRC8E del canal de aniones regulado por volumen, proteína similar a la kinesina KIF3B, proteína de ensamblaje de la oxidasa del citocromo c COX11, mitocondrial, proteína que contiene motivo tripartito 47, transportador de monocarboxilato 1, factor 4 asociado a DDB1 y CUL4, proteína similar a la kinesina KIF1A, proteína similar a la kinesina KIF13A, subunidad B1 del complejo ATP sintasa F(0), mitocondrial, proteína ajuba que contiene el dominio LIM, UDP-glucosa 6-deshidrogenasa, factor potenciador de la transcripción TEF-3, proteína 1 que interactúa con Midi, factor 2 de maduración de la lipasa, proteína 2 asociada a la diferenciación inducida por gangliósidos, regulador molecular de chaperona de la familia BAG 4, proteína similar a InaD, proteína de unión a ARN homóloga fox-1 2, proteína TANC2, probable ligasa de ubiquitina-proteína E3 HECTD2, acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena media, mitocondrial, prenilcisteína oxidasa 1, proteína similar a la proteína 27 inducible por interferón alfa 2, proteína de unión a ARN 38, efrina-A1, glicina deshidrogenasa (descarboxilante), mitocondrial, proteína FAM50A, ELM2 y proteína que contiene el dominio SANT 1, proteína UPF0668 C10orf76, proteína del complejo sinaptonémico SC65, subunidad catalítica alfa-1 de la proteína quinasa activada por 5'-AMP, proteína de ensamblaje de peroxisoma 26, proteína 5 que contiene el dominio de tiorredoxina, proteína 2 reguladora del ciclo celular y la apoptosis, proteína 1 de unión a X-box, proteína YIF1A, subunidad PAN2 de ribonucleasa específica de poli(A) dependiente de PAB, metionina-R-sulfóxido reductasa B1, proteína de unión a calcineurina cabina-1, proteína homóloga RTF2, proteína 2 del compartimento intermedio del retículo endoplasmático-Golgi, factor de transcripción general 3C polipéptido 3, N-acilneuramino citidiltransferasa, proteína de dedo de zinc ZXDC, proteína de unión a PRKCA, Talina-2, proteína 2 que contiene el dominio SURP y parche G, cadena pesada de kinesina-1, Sintaxina-8, proteína de unión a galectina-3, proteína 1 que contiene dominio de dedo de cinc y repetición de anquirina, ligasa de proteína ubiquitina E3 NEURL1B, factor de transcripción y exportación de ARNm ENY2, subunidad proteolipídica de 21 kDa de la ATPasa de protones de tipo V, probable proteína de unión a ARN 19, selenoproteína O, proteína 622 con dedo de cinc, subunidad 3 del complejo de reconocimiento de origen, subunidad A de repetición de anquirina reguladora de la serina/treonina-proteína fosfatasa 6, proteína ribosomal L22 39S, mitocondrial, isoforma 2 del homólogo de la proteína 8 de fidelidad de transmisión 30 cromosómica, proteína 574 con dedo de cinc, enzima conjugadora de ubiquitina E2 T, receptor 2 de la toxina del ántrax, proteína 58 asociada a cilios y flagelos, proteína 1 de unión a la proteína quinasa activada por mitógeno, glucosamina 6-fosfato N-acetiltransferasa, proteína UPF0472 C16orf72, NAD(P) transhidrogenasa, mitocondrial, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF220, cadena alfa-1(XII) de colágeno, proteína quinasa de serina/treonina OSR1, inositol-pentakisfosfato 2-quinasa, subunidad 2 del factor de transcripción general IIH, proteína RING finger del grupo Polycomb 6, subunidad alfa de la isocitrato deshidrogenasa [NAD], mitocondrial, proteína similar a MMS22, subunidad 7 del complejo similar a augmina HAUS, inhibidor 1 de la telomerasa que interactúa con PIN2/TERF1, proteína homeobox Hox-A13, proteína 4 relacionada con Tubby, proteína de membrana del aparato de Golgi TVP23 homóloga B, proteína 1 asociada a la fosforribosil pirofosfato sintasa, proteína fosfatasa metilesterasa 1, dominio aarF no caracterizado que contiene proteína quinasa 5, homólogo de la cubierta de proteína 4, transportador de zinc ZIP3, L-40 xilulosa reductasa, proteína S100-A16, proteína 8 que contiene dominio SWIM de dedo de zinc, proteína 3 del cuerpo multivesicular cargado, aspartil aminopeptidasa, proteína 4 de la familia de dominios TSC22, subunidad gamma-1 de la proteína quinasa activada por 5'-AMP, proteína similar al antígeno CD99 2, antígeno CD81, proteína que interactúa con el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato, anquirina-2, proteína de repetición rica en leucina SHOC-2, proteína similar a la angiomotina 2, proteína 580 de dedo de zinc, subunidad beta del proteasoma tipo 10, proteína 2 que interactúa con la torsina-1A, proteína centrosomal de 95 kDa, securina, subunidad reguladora 8 de la proteasa 26S, nucleoporina NUP53, mononucleótido adenililtransferasa de ácido nicotínico/nicotinamida 1, similar a la subunidad 13 del mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína FAM172A, N-acetil-D-glucosamina quinasa, proteína 1 de unión a Hsp70, homólogo A de la proteína 7 de procesamiento de ARN ribosómico, proteína de tipo D de aciduria y homocistinuria metilmalónica, mitocondrial, proteína similar a la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1, 3-cetoacil-CoA tiolasa, mitocondrial, proteína 6 que contiene el dominio COMM, subunidad de 14 kDa de la proteína de replicación A, homólogo CWC27 de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa, proteína no caracterizada C16orf45, proteína 1 similar a Ras que interactúa con el inhibidor de NF-kappa-B, proteína 2 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1, semaforina-3C, maturina, proteína de 48 kDa ribonucleoproteína nuclear pequeña U11/U12, receptor transmembrana de proteína quinasa tirosina inactiva ROR1, proteína 4B asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína UPF0469 KIAA0907, antígeno asociado al melanoma D1, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa F, proteína de dedo de zinc 506, proteína similar a la kinesina KIF22, subunidad alfa que contiene el dominio C2 de la fosfatidilinositol 4-fosfato 3-quinasa, sarcosina deshidrogenasa, mitocondrial, proteína 1 rica en glutamina y serina, alfa-parvina, proteína transmembrana 97, subunidad alfa-7 de importina, proteína ribosomal L11 60S, miembro 22B de la familia del dominio TBC1, sensor de calcio neuronal 1, subunidad C de la glutamil-ARNt(Gln) amidotransferasa, mitocondrial, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF187, proteína 5A que contiene el dominio del factor A de von Willebrand, proteína 41 de hélice-bucle-hélice básica de clase E, proteína 1 de snoRNA de caja C/D, proteína 1 de unión a la terminal C, miembro 4 de la familia de la acil-CoA sintetasa, antígeno relacionado con Fos 2, mitofusina-1, receptor gamma del ácido retinoico, proteína no caracterizada C17orf85, (3R)-3-hidroxiacil-CoA deshidratasa de cadena muy larga 1, proteína 65 que contiene motivo tripartito, tiorredoxina reductasa 1, citoplasmática, proteína

efectora 3 Cdc42, regulador de la condensación cromosómica, proteína 1 rica en glutamina, esfingosina-1-fosfato fosfatasa 1, proteína 92 que contiene repeticiones WD, miosina-IXa no convencional, subunidad 4 del complejo 1 de biogénesis de orgánulos relacionados con lisosomas, Proteína 1 similar a la neurobeaquina, fosfomanomutasa 1, probable ATPasa IIA transportadora de fosfolípidos, proteína 9 que contiene dominio de tiorredoxina, cadena pesada del inhibidor de inter-alfa-tripsina H5, ligasa de proteína ubiquitina E3 CBL, ligasa de proteína SUMO E3 PIAS1, tenascina, proteína 6 de hierro-azufre de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial, glutatión sintetasa, difosfohidrolasa 4 de trifosfato de ectonucleósido, subunidad B de la ATPasa de protones de tipo V, isoforma cerebral, miembro 14 de la familia de dominios TBC1, subunidad RPAC2 de las polimerasas I y III de ARN dirigidas por ADN, regulador de la GTPasa de retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X, proteína adaptadora de engullimiento que

5 contiene dominio PTB 1, proteína Churchill, proteína 1 que contiene dominio SUN, homólogo pellino de la ligasa de proteína ubiquitina E3 3, synembry-A, proteína de unión a SAP30, proteína 7B que contiene dedo de cinc y dominio BTB, ubinucleína-1, ligasa de cisteína-ARNt, citoplasmática, proteína FAM135A, proteína 1 rica en aminoácidos PERQ con dominio GYF, citocromo c1, proteína hemo, mitocondrial, proteína 1 que contiene dominio FUN14, subunidad gamma de isocitrato deshidrogenasa [NAD], mitocondrial, proteína 2 que se une al daño del ADN, Integrina beta-5, histona-lisina N-metiltransferasa 2A, proteína 1 que contiene motivo KN y dominio de repetición de anquirina, modificador pequeño relacionado con ubiquitina 1, Derlin-3, subunidad 3 del factor de replicación C, beta-cristalina B2, proteína 6 del complejo elongador, proteína 2 que contiene dominio Kelch, focadhesina, proteosoma 26S subunidad reguladora no ATPasa 7, proteína 2 asociada a tri-snRNP U4/U6.U5, calpaína-5, variante ex7del de ciclina E, proteína 10 que contiene el dominio BTB/POZ, proteína de unión NSF soluble en beta, proteína 2 del factor de localización del

10 complejo SMC5-SMC6, proteína 2 de unión al dominio WW, proteína 8 que contiene repetición F-box/WD, ceramida sintasa 2, proteína WRAP73 que contiene repetición WD, proteína transmembrana 165, proteína de dedo de zinc AEBP2, proteína 4a del cuerpo multivesicular cargado, adaptador transcripcional 3, proteína 2 de unión a kinesina de tráfico, isoenzima 4 de la cinasa [piruvato deshidrogenasa (acetil-transfering)], mitocondrial, subunidad Rieske del complejo citocromo b-c1, mitocondrial, proteína homóloga D bicaudal 2, nibrina, proteína 1 que contiene el dominio

15 SNW, Antígeno asociado a los espermatozooides 5, proteína 1 de la familia de dominios TSC22, correpresor que interactúa con RBPJ 1, proteína similar a la kinesina, proteína 1 que contiene el dominio de repetición del factor de transcripción general II-1, proteína de unión a ARN PNO1, homólogo de la proteína 52 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína 5 relacionada con la actina, proteína 17 de unión a Ran, huérano 2 de la familia de filamentos intermedios, enzima conjugadora de ubiquitina E2 G2, factor 1 de leucemia mieloide, poli(A) polimerasa

20 30 alfa, proteína IMPACT, receptor de proteína quinasa de tirosina protooncogén Ret, proteína 1 del factor de choque térmico, proteína 4 de dedo RING que contiene el dominio PDZ, Mothers contra el homólogo 4 decapentapléjico, proteína 113A de dedo RING, navegador neuronal 3, subunidad 3 del complejo de Golgi oligomérico conservado, proteína 2 asociada a CASP8, glutatión S-transferasa omega-1, proteína 1 que contiene dominios de hélice superenrollada y BAH, subunidad 4 de dinactina, polipéptido 1 del factor de elongación de la transcripción B, proteína

25 35 40 45 50 55 60 1 asociada a uniones estrechas, subunidad 5 del complejo promotor de anafase, helicasa/nucleasa dependiente de ATP de replicación de ADN DNA2, integrina alfa-9, sarcospan, catenina delta-1, anquicorbina, polipéptido 2 asociado a lámina, isoformas beta/gamma, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 74, proteína 8 relacionada con la actina, proteína de unión al calcio específica de neuronas hipocalcina, homólogo B del factor de procesamiento de pre-ARNm 40, proteína tumoral D54, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa quinasa 4, sustrato de quinasa C rica en alanina miristoilada, proteína cinetocórica Spc25, proteína 1 que contiene dominio B9, proteína 3 homeobox de dedo de zinc, tipo metalo-endopeptidasa de membrana 1, proteína asociada a la proteína de membrana asociada a vesícula B/C, proteína 11A que contiene el dominio CCCH de dedo de cinc, similar a la proteína L39 ribosomal 60S, subunidad 7 del factor de iniciación de la transcripción TFIID, factor de crecimiento transformante beta-1, proteína X similar a Max, ARNt pseudouridina sintasa A, mitocondrial, proteína 1 que contiene el dominio de la asparagina sintetasa, enzima de protección del ARNm, proteína SNAI2 con dedo de cinc, variante 1 de translocación de ETS, subunidad catalítica alfa-2 de la proteína quinasa activada por 5'-AMP, proteína KIFC3 similar a la kinesina, catepsina L1, aspartil/asparaginil beta-hidroxilasa, proteína 61 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína 721 con dedo de cinc, flavina reductasa (NADPH), proteína 1 del canal selectivo de aniones dependiente de voltaje, KH proteína 3 asociada a la transducción de señales que contiene dominio, unión a ARN, probable ligasa de proteína ubiquitina E3 HERC6, subunidad 3 del complejo de proteínas de membrana del RE, proteína homeobox Hox-B7, proteína 1A que contiene dominio C2HC de dedo de zinc, factor de transcripción T-box TBX15, proteína putativa de dedo de zinc 724, proteína 486 de dedo de zinc, proteína 675 de dedo de zinc, proteína 8 que contiene dominio UBX similar a prolil endopeptidasa, subunidad pi del receptor de ácido gamma-aminobutírico, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX54, desmetilasa específica de lisina 4B, protocadherina-1, proteína 490 de dedo de zinc, ligando 3 de NKG2D, proteína no caracterizada C18orf63, peptidil-prolil cis-trans isomerasa B, alfa-L-fucosidasa plasmática, homólogo de proteína Notchless 1, transportador 1 de adenosina 3'-fosfo 5'-fosfatosulfato, proteína 1 asociada al núcleo accumbens, proteína 1 similar a la biorientación de cromosomas en la división celular, sustrato enzimático 2 de CDK5 y ABL1, ARNt putativo (citidina(32)/guanosina(34)-2'-O)-metiltransferasa, subunidad Sen54 de la endonucleasa de empalme de ARNt, proteína 2 similar a beta-galactosidasa-1, proteína arqueasa, proteína 1 similar a la de unión a formina, subunidad 2 del factor de iniciación de la traducción eucariota 2, homólogo de la proteína zw10 del centrómero/cinetocoro, piridoxal quinasa, fosfatasa de proteína tirosina no receptora tipo 14, fosfatidato citidiltransferasa 2, fosfoproteína 8 de fase M, subunidad POP5 de la proteína ribonucleasa P/MRP, Proteína 5A que contiene el dominio DENN, Coactivador del receptor nuclear 6, UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilasa, mediador de la subunidad 22 de transcripción de la ARN polimerasa II, factor de transcripción COE2, proteína similar a Niban 1,

proteína similar a GREB1, proteína de membrana integral vesicular VIP36, subunidad 6 de dinactina, proteína del antígeno asociado a espermatozoides 16, proteína tirosina-quinasa 2 de Abelson, receptor del factor de crecimiento opioide, receptor de ubiquitina proteosomal ADRM1, proteína asociada al receptor del ácido gamma-aminobutírico, proteína similar a la LLC/linfoma de células B 9, proteasa aspártica similar a retroviral 1, procolágeno-lisina,2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 3, arginina desmetilasa bifuncional y lisil-hidroxilasa JMJD6, histona-lisina N-metiltransferasa SETD7, proteína 1 que contiene dominios de homología asociados a Ras y pleckstrina, proteína 2 similar al factor de mortalidad 4, proteína similar a la kinesina KIF15, miembro 1 de la familia de dominios de homología de pleckstrina B, proteína de dedo de cinc ubi-d4, proteína 1 que contiene motivos KxDL, proteína transmembrana 160, acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena muy larga, mitocondrial, subunidad beta del receptor de partículas de reconocimiento de señales, modulador 3 de la señalización de la proteína G pequeña, importador 1 de lisofosfatidilcolina dependiente de sodio, subunidad RPC5 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, proteína Tob2, proteína UPF0488 C8orf33, subunidad RPC2 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, homólogo 1 de la proteína spire, cadena beta de la espectrina, no eritrocítica 2, isoforma beta de la proteína de transferencia de fosfatidilinositol, proteína beta de unión al potenciador/CCAAT, interactor 2 de Ras y Rab, histona-lisina N-metiltransferasa 2D, ADP-ribosa pirofosfatasa, mitocondrial, peptidil-prolii cis-trans isomerasa FKBP14, factor de transcripción AP-2 alfa (proteína de unión al potenciador activador 2 alfa), isoforma CRA_c, proteína 3 del gen transformador de tumores hipofisarios putativo, proteína reguladora de transcripción que contiene el dominio WW 1, subunidad sigma-1 del complejo AP-5, homólogo A de la proteína EFR3, tubulina poliglutamilasa TTLL7, proteína 3 similar a BolA, proteína 3 de dedo de zinc de tipo CW de la familia MORC, variante tau de la subunidad 2 del factor de estimulación de escisión, miembro 5 de la familia A que contiene el dominio de homología de pleckstrina, coronina-2B, arpin, Reticulón-1, proteína centrosomal de 41 kDa, enzima conjugadora de NEDD8 Ubc12, proteína S100-A13, subunidad a de la sintetasa de ATP, proteína 3A que contiene el dominio de tipo III de fibronectina, isoforma delta de la subunidad reguladora de 56 kDa de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, factor de maduración de la lipasa 1, proteína que interactúa con la proteína del gen 1 transformador de tumores de la hipófisis, proteína 1B que contiene el dominio GRAM, topoisomerasa 3-alfa de ADN, proteína no caracterizada, dinamina-1, homólogo de la proteína 23 del ciclo de división celular, factor de empalme de pre-ARNm SYF1, quinasa de adhesión focal 1, proteína adaptadora SH2B 1, proteína similar al supresor de metástasis de cáncer de mama 1, proteína N-metiltransferasa putativa FAM86B1, proteína quinasa de especificidad dual CLK1, mantenimiento no estructural de cromosomas elemento 4 homólogo A, nefrocistina-1, ectonucleósido trifosfato difosfoidrolasa 6, proteína homóloga LSM12, proteína similar a tubulina-tirosina ligasa 12, proteína 57 que contiene repeticiones ricas en leucina, factor nuclear 1 tipo C, difosfoinositol polifosfato fosfoidrolasa 3-alfa, Ras y Rab interactor 1, miembro 10 de la familia de la acil-CoA deshidrogenasa, proteína 115 que contiene dominio de bobina enrollada, proteína serina/treonina quinasa B-raf, Arf-GAP con GTPasa, proteína 3 que contiene repetición ANK y dominio PH, proteína ribosomal 28S S15, mitocondrial, E3 ubiquitina-proteína ligasa NEDD4, C1-tetrahidrofolato sintasa monofuncional, mitocondrial, 3-hidroxibutirato deshidrogenasa tipo 2, proteína 1 rica en cisteína con dominio similar a EGF, proteína 1 de tipo MYM con dedo de zinc, proteína 2 similar a exostosina, LysM y proteína 2 que contiene un supuesto dominio de unión a peptidoglicano, proteína 2 que contiene motivo SLAIN, subunidad SMARCC1 del complejo SWI/SNF, proteína 1a del cuerpo multivesicular cargado, proteína de ensamblaje de la oxidasa del citocromo c COX14, proteína no caracterizada KIAA1522, proteína similar a la kinesina KIF2C, proteína-cisteína N-palmitoiltransferasa HHAT, desoxiguanosina quinasa mitocondrial, miembro 1 de la subfamilia G del canal dependiente de voltaje de potasio, proteína 26 asociada al factor de transcripción tiroideo 1, proteína centrosomal de 89 kDa, supresor tumoral putativo de cremallera de leucina 1, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rap 6, histona-lisina N-metiltransferasa EHMT2, grupo C de anemia de Fanconi proteína, proteína 5 que contiene dominio COBW, proteína 2 similar a MICAL, proteína 217 con dedo de cinc, proteína CASC3, GPI-anchortransamidasa, caspasa-8, centrina-1, hidrolasa 43 del extremo carboxilo terminal de ubiquitina, proteína desglisasa DJ-1, proteína 2 que contiene dominio BTB y dedo de cinc, proteína quinasa 1 activada por mitógeno de especificidad dual, proteína RhoE de unión a GTP relacionada con Rho, reticulona-3, sialina, ligando Kit, coactivador del receptor nuclear 3, proteína 2 asociada a la espectrina regulada por calmodulina, miembro 2 de la familia de proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich, histona H1x, madres contra el homólogo 6 decapentapléjico, proteína 2 que interactúa con el factor de transcripción activador 7, proteína no caracterizada C17orf112, receptor de tirosina quinasa leucocitaria, proteína 3A que contiene dominio PRELI, Intercambiador de fosfato de azúcar 3, inositol 3,4-bisfosfato 4-fosfatasa tipo I, ligasa de proteína-ubiquitina E3 TRIM38, subunidad pequeña de la ADN primasa, miembro 2 de la familia del dominio de homología similar a la pleckstrina B, proteína bifuncional endoplasmática GDH/6PGL, D-beta-hidroxibutirato deshidrogenasa, mitocondrial, isoenzima L5 de la hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina, proteína similar a CLIC del canal de cloruro 1, proteína que contiene el dominio SWIM de dedo de cinc 7, enzima de desprotección de ARNm 1A, proteína centrómero J, supresor de la vía de la proteína G 2, proteína CYR61, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 35, integrina alfa-7, coactivador transcripcional YAP1, Proteína 2 rica en serina asociada a la espermatogénesis, proteína 14 relacionada con la miotubularina, proteína 2 similar a GATS, proteína 1 rica en serina sensible al estrés oxidativo, proteína 2 derivada del elemento transponible Tigger, mediador de la subunidad 20 de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(O) subunidad gamma-12, mediador de la subunidad 25 de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína FAM84B, proteína FAN, proteína que interactúa con la óxido nítrico sintasa, estriatina, proteína similar a la fosducina, homólogo de proteína difusa, proteína 3 relacionada con Tubby, proteína 1 que contiene el dominio SEC14 y la repetición de espectrina, proteína 1 similar a NHS, desmetilasa 3A específica de lisina, quinasa 1 activada por TGF-beta y proteína 2 de unión a MAP3K7, peptidasa LON Dominio N-terminal y proteína 1 con dedo RING, proteína

- 1 de unión a la topoisomerasa 2 de ADN, proteína 3 que contiene el dominio MAP7, proteína 1 del dominio RING asociada a BRCA1, ARN polimerasa dirigida por ADN, mitocondrial, proteína 3 similar a GAS2, probable difosfatasa 8-oxo-dGTP NUDT15, proteína 2 que contiene repeticiones transmembrana y TPR, selenoproteína N, proteína 383 con dedo de zinc, miembro 3 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, proteína transmembrana 39A, tetraspanina-10, proteína quinasa serina/treonina LATS2, proteína BRF1, factor inductor de apoptosis 2, proteína similar a GLTSCR1, activador de transcripción de unión a calmodulina 1, sindecano-3, proteína no caracterizada C1orf198, homólogo de la proteína 20 del ciclo de división celular, proteína que contiene el dominio SH3 19, efrina-A5, sinfilina-1, regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF, miembro 1 de la subfamilia D de la cromatina, proteína FAM204A, proteína quinasa 3 activada por mitógeno de especificidad dual, proteína nuclear asociada al centro germinal, proteína de transporte de proteínas Sec24B, UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa putativa LOC100288842, glucogenina-2, proteína 11 que contiene el dominio de unión al calcio EF-hand, 6-fosfofructoquinasa dependiente de ATP, tipo hepático, proteína similar a la hidrolasa de hidroxiacilglutatión, proteína 13 de transferencia de lípidos relacionada con StAR, subunidad 3 de dinactina, alfa-internexina, miembro de la familia SDR de la deshidrogenasa/reductasa en el cromosoma X, subunidad 1 del factor de iniciación de la transcripción IIA, copina-2, acil-CoA:isofosfatidilglicerol aciltransferasa 1, subunidad 4 de la glicosiltransferasa de proteína dolcilibifolíglucosacárido, quinasa de serina/treonina activada por Fas, proteína 7A que contiene el dominio CCCH de dedo de cinc, golgin-45, oxidoreductasa HTATIP2, proteína relacionada con la regeneración neuronal, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM23, proteína 45 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, transportador de aniones sulfato 1, proteína no caracterizada C5orf42, ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D3, selenoproteína K, antagonista/asesino homólogo de Bcl-2, metionina sulfóxido reductasa de péptidos mitocondriales, proteína 3 de unión al factor de crecimiento transformante latente beta, proteína no caracterizada C11orf80, integrina alfa-11, proteína de anclaje de la quinasa A 12, proteína relacionada con Ras Rab-1B, carboxilasa de acetil-CoA 2, proteína con motivo de unión a ARN, ligada al cromosoma X 2, chaperona C específica de tubulina, tensina-3, proteína no caracterizada CXorf57, receptor 3 de retención de proteínas del lumen del RE, proteína que interactúa con el homólogo 2 deshabilitado, 5'-nucleotidasa específica de fosfato de 7-metilguanosina, ataxina-2, caveolina-2, transactivador sensible al calcio, melanofilina, proteína que contiene dominio de bobina enrollada 130, alfa-actinina-3, proteína quinasa de serina/treonina ULK3, factor de expresión de mielina 2, proteína similar a la subunidad TRM112 de la metiltransferasa multifuncional, proteína FAM214A, miembro 5 de la subfamilia KQT del canal dependiente de voltaje de potasio, sialato O-acetilesterasa, proteína ELFN1, proteína de unión a caja TATA, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 12, proteína que interactúa con la quinasa A Aurora, proteína de repetición de tetratricopéptido 12, factor de transcripción E2F4, proteína enlazadora que contiene dominio CAP-Gly 4, glutamina sintetasa, péptido señal peptidasa-like 2A, glucósido xilosiltransferasa 1, proteína que interactúa con GEM, proteína de dedo de zinc 277, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 14, proteína transportadora mitocondrial de unión al calcio Aralar1, N(G),N(G)-dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 1, proteína de unión a GTP Rit1, proteína Gla de matriz, glucoproteína de superficie celular MUC18, polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 5, calcifosina, proteína nuclear que contiene señal proteolítica PEST, proteína serina/treonina quinasa Nek7, calpaína-3, proteína transportadora asociada a membrana, subunidad B de la ATPasa de protones de tipo V, isoforma renal, sialidasa-4, proteína 552 con dedo de zinc, proteína similar a colipasa 2, miembro 1 de la subfamilia G del casete de unión a ATP, fumarato hidratasa, mitocondrial, Inhibidor de la proteína fosfatasa 2, proteína tirosina quinasa HCK, 2-oxoglutarato deshidrogenasa, mitocondrial, proteína no caracterizada ENSP00000382042, fosfatasa ácida testicular, fosfatasa ácida lisosomal, proteína FAM195A, inhibidor nuclear de la proteína fosfatasa 1, componente del complejo de exosomas CSL4, transportador de aminoácidos neutros acoplado a sodio 5, proteína arginina N-metiltransferasa 5, proteína peptidasa M20 que contiene dominio 2, drebrin, NAD(P)H-hidratopeptidasa, 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterasa beta-1, proteína 2 similar a DCN1, miembro 9 de la subfamilia B de homólogos de Dnaj, proteína 7 que contiene dominios NACHT, LRR y PYD, cistatina-B, aldehído graso deshidrogenasa, receptor de dopamina D(2), reticulón-2, proteína 6 que contiene dominio COBW, cadena ligera de miosina 1/3, isoforma del músculo esquelético, proteína 2 que contiene dominio de unión a Ran de dedo de cinc, peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP1A, miembro 10 de la superfamilia de inmunoglobulinas, proteína 2B similar a olfactomedina, subunidad 1 del complejo activador del proteasoma, proteína presuntamente no caracterizada C10orf113, proteína disulfuro-isomerasa TMX3, plastina-2, proteína transmembrana 14D, proteína 1 similar a Nck asociada, proteína 1 con dedo de zinc tipo CXXC, isoformas XLas de la subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(s), subunidad 10 del complejo integrador, proteína FAM217A, subunidad 8 del complejo similar a augmin de HAUS, candidato 1 para el desarrollo del mesodermo, proteína 827 con dedo de zinc, subunidad RPA49 de la ARN polimerasa I dirigida por ADN, symplekin, proteína homóloga 3 de la spinster, proteína ribosómica 28S S9, mitocondrial, receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, enteropeptidasa, poli(A) polimerasa gamma, proteína 1 de procesamiento de ARN ribosómico homóloga A, proteína 15 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteína, activador de la transcripción basal 1, ribonucleasa K6, proteína centrómero N, receptor olfativo 5K3, N-acetil-lactosaminida beta-1,6-N-acetilglucosaminil-transferasa, isoforma A, subunidad reguladora 1 de la serina/treonina-proteína fosfatasa 6, receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociada a leucocitos, proteína ribosomal L44 39S, mitocondrial, regiones C de la cadena Ig lambda-2, sialoadhesina, proteína transmembrana expresada en el oído interno, tetraspanina-18, proteína-glutamina gamma-glutamiltransferasa 4, receptor de endotelina-1, proteína FAM127A, proteína homóloga 1 del período circadiano, proteína 2 del gen de susceptibilidad al autismo, subunidad alfa-1G del canal de calcio de tipo T dependiente de voltaje, homólogo 2 de la proteína Hook, proteína 2 similar a la ciclina-Y, miembro 2 de la familia A que contiene pliegues de BPI, familia 2 de transportadores de solutos, miembro 2 del transportador de glucosa

facilitado, proteína similar a la peroxidasina, subunidad TOM6 del receptor de importación mitocondrial homólogo, cadena catalítica de la fosforilasa b quinasa gamma, isoforma músculo esquelético/corazón, inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 1, proteína 3 rica en prolina y serina, proteína 54 que contiene repeticiones WD, proteína FAM117A, carboxilesterasa 3, proteína del síndrome de Bardet-Biedl 7, componente 5 del complejo de exocistos, probable 5 ATPasa transportadora de fosfolípidos VA, proteína 1 que interactúa con el factor de transcripción de leucemia de células pre-B, proteína similar a la terminal C de MICAL, proteína de transporte de proteínas Sec24C, epiplaquina, proteína 4 similar a la hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina inactiva 17, isoforma 5A de la cadena pesada de kinesina, proteína de enlace de hialuronano y proteoglicano 2, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 46, proteína similar a la kinesina KIF21B, proteína 6B que contiene el dominio OTU, Quimiocina con motivo C-X-C 9, proteína no caracterizada CXorf23, proteína centrosomal de 170 kDa, proteína B, proteína 2 similar a la codificada por Y específica de testículos, receptor de oxisteroles LXR-beta, proteína de la región cromosómica 16 del síndrome de Williams-Beuren, proteína 559 con dedo de cinc, proteína 3 rica en glutamato, proteína 2 similar a GLIPR1, miembro 10 3 de la familia G que contiene el dominio de homología de pleckstrina, proteína 4 similar al receptor vomeronasal putativo, gamma-glutamiltransferasa 6, proteína quinasa de serina/treonina pim-3, subunidad C de la ribonucleasa H2, 15 neurexina-3, mucina-16, homólogo del elemento 1 de mantenimiento no estructural de cromosomas, fosfoproteína asociada a E2F, proteína LIM 1 de unión a actina, poli(A) ARN polimerasa no canónica PAPD7, proteína nuclear factor de unión al receptor 2, proteína similar a la integrasa del retrotransposón gitano 1, transportador de monocarboxilato 4, proteína que contiene el dominio de la hélice enrollada 60, fosfolipasa D5 inactiva, factor de reticulación de microtúbulos 1, subunidad delta de la ATP sintasa, mitocondrial, proteína que contiene el dominio del parche G 2, 20 proteína disulfuro-isomerasa A2, miembro 9 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, miosina-Ih no convencional, proteína similar a Band 4.1 1, gigaxonina, proteína que contiene el dominio de unión a acil-CoA 6, receptor del complemento tipo 2, factor de elongación eucariota 2 quinasa, homólogo de la subunidad grande GTPasa 1, homólogo de la ARNt (uracil(54)-C(5))-metiltransferasa, nectina-1, proteína con dedo de zinc 460, proteína que contiene el dominio de asociación Ras 2, proteína 3 SLIT-ROBO Rho activadora de GTPasa, proteína Elk-4 que contiene dominio 25 ETS, proteína similar a nucleoporina 2, proteína relacionada con la subunidad 2 del factor auxiliar de ribonucleoproteína nuclear pequeña U2 de 35 kDa, bestrofina-3, heparán-alfa-glucosaminida N-acetiltransferasa, proteína homóloga SGT1, colina-fosfato citidiltransferasa B, fibrilina-3, proteína 1 que contiene motivos GPALPP, proteína 1 de detención de la meiosis femenina, proteína Elk-3 que contiene dominio ETS, embigina, proteína TFG, fosfomanomutasa 2, subunidad G 1 de la ATPasa de protones de tipo V, factor de transcripción T-box TBX20, beta- 30 1,3-galactosiltransferasa 5, receptor olfativo 12D2, subunidad alfa-5 de laminina, proteína Forkhead box O3, miembro 18 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, inhibidor de la elastasa leucocitaria, miembro 9 de la familia 22 de transportadores de solutos, nucleasa EXOG, mitocondrial, miembro 4 de la familia LGI de repeticiones ricas en leucina, anosmina-1, proteína centrosomal de 152 kDa, factor de elongación específico de selenocisteína, proteína 1 relacionada con el motivo YRPW y el factor de unión al andamiaje B1, subunidad 2 del complejo del citocromo b-c1, mitocondrial, proteína 8 de repetición tetratricopeptídica, hidrolasa 1 del extremo carboxilo terminal de ubiquitina, fosfatasa 5 de fosfolípidos, proteína 623 con dedo de zinc, proteína 791 con dedo de zinc, proteína 1 con dedo de zinc con dominios KRAB y SCAN, proteína 397 con dedo de zinc, O-acetil-ADP-ribosa desacetilasa MACROD1, región BOH de la cadena V-II de Ig lambda, cadena kappa de Ig Región V-I Walker, proteína asociada a MYCBP, proteína ribosomal 60S L36a, fosfolipasa ABHD3, miembro 9 de la familia de dominios TBC1, proteína 35 activadora de GTPasa Ras 1, miembro E2B de la familia 35 de transportadores de solutos, homólogo de la flor del canal de calcio, glicoproteína de superficie específica de células T CD28, proteína 9 similar al dominio de motivo alfa estéril, proteína 2 similar a la hidroxiesteroida deshidrogenasa, proteína 26 que contiene motivo tripartito, vitamina D 25-hidroxilasa, factor de empalme de pre-ARNm SLU7, proteína 75 que contiene repetición WD, proteína 213 con dedo de zinc, proteína 845 con dedo de zinc, proteína relacionada con Ras Rab-6A, proteína 264 con dedo de zinc, 40 estradiol 17-beta-deshidrogenasa 8, fosfatasa de proteína de especificidad dual 16, homólogo C de proteína lin-7, proteína de bóveda principal, Proteína 44 inducida por interferón, regulador de pH A del aparato de Golgi, etanolamina quinasa 1, subunidad reguladora alfa de la fosfatidilinositol 3-quinasa, proteína fosfatasa 1K, mitocondrial, proteína 45 transmembrana 222, proteína 2 que contiene el dominio DC-STAMP, proteína salival básica rica en prolina 4, región V-I de la cadena kappa de Ig WAT, fibronectina, proteína 3 que contiene el dominio FERM, proteína 507 con dedo de cinc, subunidad 8 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, receptor olfativo 8I2, adaptador dual para fosfotirosina y 3-fosfotirosina y 3-fosfoinositido, subunidad 2 del factor de empalme 3A, cadena pesada 6 de díneína, axonemal, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa A-30, triptófano 2,3-dioxigenasa, proteína 1 tipo MKL/miocardina, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 5, proteína 1 que contiene el dominio similar a la proteína fosfatasa 2C, histatina-3, proteína ribosómica similar a L36a 60S, antígeno canceroso/testicular 50 47A, proteína centrosomal de 97 kDa, proteína 3 asociada al receptor de la hormona tiroidea, beta-galactosido alfa-2,6-sialiltransferasa 2, factor de transcripción ETV6, gamma-glutamiltransferasa 1, proteína supresora de tumorigenidad 18, calpaína-12, receptor 1 del neuropéptido FF, subunidad gamma 2 del complejo AP-1, proteína no caracterizada C2orf16, proteína de muerte celular programada 10, miembro 2B de la familia de dominios TBC1, proteína 55 que contiene el dominio hematopoyético SH2, proteína 7B que contiene el dominio de trombospondina tipo 1, proteína de caja pareada Pax-9, Mucin-3A, 5-fosfohidroxi-L-lisina fosfo-liasa, proteína de matriz extracelular FRAS1, proteína transmembrana 201, lipasa de monoacilglicerol ABHD12, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1B, proteína 1A que contiene el dominio DENN, proteína KIAA2018 que contiene el dominio hélice-bucle-hélice básica, receptor olfativo 5H15, proteína 16A que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína quinasa tipo 1 dependiente de calcio/calmodulina, receptor acoplado a proteína G 98, candidato a supresor tumoral 2, proteína 60

- 1 del retículo endoplásmico asociado al estrés, anexina A7, tetraspanina-8, proteína ribosomal L12 60S, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX52, ribulosa-fosfato 3-epimerasa, factor de iniciación de la traducción eucariota 5B, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 40, receptor asociado a aminas traza 6, proteína homeobox de repetición tetrapeptídica 1, subunidad reguladora 2 de la serina/treonina-proteína fosfatasa 4, homólogo de proteína capicua, fosfodiesterasa de esfingomielina 3, subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo 5, subunidad B de calcineurina tipo 2, subunidad alfa de la metilcrotonoil-CoA carboxilasa, mitocondrial, proteína 12 que contiene repetición de Kelch y dominio BTB, titina, subunidad 1 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, factor de empalme de pre-ARNm SYF2, proteína de dedo de cinc 215, cadena alfa-6(VI) de colágeno, proteína de dedo de cinc 491, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, citosólica [GTP], proteína de dedo de cinc 726, proteína 8 que contiene el dominio PDZ 8, proteína 470 con dedo de zinc, translocasa de glucosa-6-fosfato, proteína fagot, proteína que interactúa con TTC17 asociada a la ciliogénesis, heparán-sulfato 6-O-sulfotransferasa 2, estabilina-2, desmogleína-2, miembro 11 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, arginasa-1, repetina, cadena alfa 1 de la ATPasa transportadora de potasio, chaperona 1 específica de C1GALT1, proteína C18orf32 UPF0729, colesterol 24-hidroxilasa, espermidina sintasa, proteína que interactúa con TRAF con la proteína A que contiene el dominio FHA, proteína FAM173B, homólogo de la proteína de 10 kDa del tumor de células de Leydig, proteína 1 similar a la proteína 2 asociada al inhibidor de la angiogénesis 1 específico del cerebro, polipéptido 4 del factor de transcripción general 3C, sinaptojanina-2, Proteína KIAA2022, proteína asociada al factor regulador X, subunidad 3 de prefoldina, poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa, nexina clasificadora-29, hidrolasa de 3-hidroxiisobutiril-CoA, mitocondrial, proteína de unión a oxisterol 1, proteína de dominios F-BAR y SH3 dobles 2, factor de remodelación y espaciamiento 1, homólogo B de la proteína 16 del gránulo de zimógeno, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 3, factor de intercambio de nucleótidos de rap-guanina 2, cadena pesada de dineína 1, axonemal, proteína dedicada de citocinesis 3, nucleoporina p58/p45, proteína relacionada con MARCKS, proteína que contiene dominio MARVEL 2, proteína de unión al factor de ribosilación de ADP GGA2, nucleósido-trifosfatasa relacionada con el cáncer, miosina-VIIb no convencional, quinasa dependiente de ciclina similar a 5, Dol-P-Glc:Glc(2)Man(9)GlcNAc(2)-PP-Dol alfa-1,2-glucosiltransferasa, proteína 40 que contiene repeticiones ricas en leucina, miembro 13 de la familia 7 de transportadores de solutos, aromatasa, tromboxano-A sintasa, proteína 1 regulada positivamente por hipoxia, translina, proteína 11 similar al factor de ribosilación de ADP, dominio de la peptidilprolil isomerasa y proteína 1 que contiene repeticiones de WD, protooncogén vav, proteína 3 similar a mab-21, proteína 7 similar a supresora de tumorigenidad, receptor de apolipoproteína B, proteína 2 relacionada con la distrofina, receptor de orexina tipo 1, proteína nucleolar 16, proteína ribosomal 60S L29, cadena alfa 2 de la ATPasa transportadora de potasio, intercambiador de cloruro-bicarbonato impulsado por sodio, no caracterizado proteína C9orf171, proteína 1 que contiene dominio LEM y repetición de anquirina, vasohibina-2, nucleasa putativa HARB1, hialuronidasa-4, miembro A del grupo 6 de la familia C del receptor acoplado a proteína G, nucleoporina Nup43, delta(14)-esterol reductasa, ATPasa transportadora de fosfolípidos 1D, proteína 1 de unión a GTP, proteína 8 que contiene dominio de parche G, proteína 1 que contiene motivo IQ y dominio SEC7, selenoproteína S, miembro 13 de la subfamilia C de homólogos de DnaJ, proteína 4 que contiene dominio tipo III y repetición rica en leucina, cadena pesada 9 de dineína, axonemal, cadena pesada 10 de dineína, axonemal, proteína 4 similar a la asociada a microtúbulos de equinodermo, receptor de melatonina tipo 1A, CTP sintasa 2, enzima activadora de modificadores similar a ubiquitina ATG7, polipéptido A de la ARN polimerasa II de dominio carboxiterminal, fosfatasa pequeña 1, factor citosol de neutrófilos 4, cadena de colágeno alfa-2(IV), homólogo C de la proteína unc-13, miembro 4 de la familia de dominios TBC1, acil-coenzima A sintetasa ACSM5, mitocondrial, proteína 1 que contiene dominios FH1/FH2, FYVE, proteína 5 que contiene dominios RhoGEF y PH, proteína 54 asociada a cilios y flagelos, homólogo alkB de la dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato 7, mitocondrial, proteína 7 que contiene repeticiones WD, factor de transcripción SOX-30, transportador de aminoácidos catiónicos 3, proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 10, glipicano-4, proteína transmembrana con dominio metalofosfoesterasa, factor de transcripción SOX-6, ribosoma 28S proteína S14, mitocondrial, esteroide 21-hidroxilasa, proteína 5 relacionada con XK, dipeptidasa ácida alfa-ligada N-acetilada 2, mucina-17, proteína 8 similar a la butirofilina, proteína 28 con dedo de zinc, proteína 9 que contiene el dominio de la superfamilia del facilitador mayor, proteína N asociada a la ribonucleoproteína nuclear pequeña, proteína 42A que contiene el dominio de la hélice enrollada, Frizzled-4, proteína 49B que contiene el motivo tripartito putativo, receptor de quimiocina C-C tipo 9, proteína centrosomal de 72 kDa, receptor de adenosina A2b, proteína CREG1, purinorreceptor P2X 7, proteína 44 solo de caja F, proteína 7 que contiene el dominio BEN, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 11, proteína 3 similar a tumor cerebral maligno letal(3), metalorreductasa STEAP2, antígeno CD97, Proteína putativa no caracterizada ENSP00000381562, isoenzima L3 de la hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina, proteína transmembrana 114, homeobox de leucina veinte, proteína Tob1, proteína similar a la desoxirribonucleasa-1, subunidad alfa-4 del receptor de acetilcolina neuronal, antígeno linfocítico 86, fosfoproteína ácida de la matriz dentinaria 1, proteína 1 que interactúa con la estriatina, proteína 425 con dedos de zinc, proteína 1 similar a la fosfolipasa C inactiva, fosfatasa de proteína tirosina no receptora tipo 2, proteína 1 de unión al calcio modular relacionada con SPARC, proteína 4 que contiene dominios NACHT, LRR y PYD, receptor olfativo 4K1, proteína ZNF207 que interactúa con BUB3 y contiene motivos GLEBS, proteína SSX4, proteína putativa no caracterizada ENSP00000383407, proteína 5B2 que contiene el dominio A del factor von Willebrand, subunidad 8C de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína 1 que contiene el dominio gag del retrotransposón, coactivador 2 del receptor nuclear, subunidad alfa-2 de la laminina, receptor tipo toll 3, proteína 2 similar al canal transmembrana, proteína de ensamblaje de la capa de clatrina AP180, proteína RING finger 148, proteína de zinc finger ZFPM2, factor neurotrófico de dopamina cerebral, proteína 1 que contiene el dominio PAZ específico de testículos y ovarios, receptor vomeronasal tipo 1 3, proteína potenciadora de la expresión del

receptor 2, secretogranina-1, protocadherina-19, homólogo A de la proteína RMD5, proteína dopey-2, proteína FAM193A, proteína de transporte de vesículas SFT2B, receptor de quimiocina C-X-C tipo 4, siálico Lectina 9 similar a Ig que se une al ácido, proteína 2 que contiene repeticiones ricas en leucina y dominio de homología de calponina, proteína 1 del complejo regulador de dineína, subunidad delta del receptor de ácido gamma-aminobutírico, anafase-promotora de la subunidad compleja CDC26, subunidad alfa del factor de transcripción nuclear Y, miosina XV no convencional, receptor olfativo 5D18, transportador de glicina dependiente de sodio y cloruro 2, peroxirredoxina-4, proteína 26 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína que contiene repeticiones WD de Dystrophia myotonica, proteína 853 con dedo de zinc, integrina beta-6, miembro 2 de la familia AF4/FMR2, proteína 2 liberadora de guanilo RAS, proteína 8 que contiene dominio de bobina enrollada, cornulina, proteína 1 asociada a metástasis en cáncer de colon, subunidad Tim17-B de translocasa de membrana interna de importación mitocondrial, protocadherina Fat 4, proteína transmembrana 205, receptor de quimiocina CX3C 1, inositol polifosfato 5-fosfatasa K, torsina-3A, proteína 1 que interactúa con PAX, proteína G regulada inductor de crecimiento de neuritas 3, proteína básica de hélice-bucle-hélice de clase A 15, glutatión peroxidasa 7, proteína de unión a calcio EF-hand N-terminal 2, región V-II de cadena pesada de Ig MCE, proteína 3 que contiene dominio de hierro-azufre CDGSH, mitocondrial, apolipoproteína L6, sinapsina-2, proteína de transporte de cloruro 6, dCTP pirofosfatasa 1, receptor de histamina H1, componente de proteína X de piruvato deshidrogenasa, mitocondrial, endonucleasa de reparación de desajustes PMS2, antígeno CD160, miembro 3 de la familia 15 de transportadores de solutos, ARNt dimetilaliltransferasa, mitocondrial, subunidad alfa-1D del canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje, proteína relacionada con Ras Rab-30, proteína mutante de cáncer colorrectal, beta-1,4-galactosiltransferasa 6, exofilina-5, proteína de biogénesis de ribosoma homóloga TSR3, proteína asociada al filamento de actina similar a la proteína 1 2, factor de liberación de cadena de péptidos eucariotas subunidad de unión a GTP ERF3B, subunidad 5A de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína ENL, proteína de unión a la cola citoplasmática del antígeno CD2 2, neurabina-2, proteína que contiene el dominio del factor A de von Willebrand 9, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 47, homólogo 2 del transportador mitocondrial, proteína de unión a Max MNT, proteína del complejo de poro nuclear Nup85, N-alfa-acetiltransferasa 35, subunidad auxiliar NatC, GMP-AMP sintasa cíclica, quinasa 2 de la cadena ligera de miosina, músculo esquelético/cardíaco, miembro F de la familia 4 del dominio de lectina de tipo C, chaperona de ensamblaje del proteasoma 4, homólogo de la proteína de ensamblaje de la oxidasa del citocromo c COX15, R3H Proteína 2 que contiene dominio, proteína FAM46A, miembro 10 de la subfamilia C homóloga de Dnaj, androglobina, proteína 13C que contiene dominio de repetición de anquirina, homólogo 1 de Eyes ausente, histona-lisina N-metiltransferasa EZH2, bystin, dipeptidil peptidasa 3, proteína 1 eliminada en tumores cerebrales malignos, miembro 1 de la familia B que contiene dominio de homología de pleckstrina, proteína 4 asociada a resistencia a múltiples fármacos, proteína que interactúa con CapZ, mucina-20, proteína 2 similar a AFG3, obscurina, miembro J de lipasa, subunidad reguladora 14B de proteína fosfatasa 1, proteína similar a kinesina KIFC2, nexina-19 de clasificación, mucina-7, proteína presuntamente no caracterizada FLJ37218, proteína FAM78A, subunidad 7B de citocromo c oxidasa, mitocondrial, proteína ribosómica 39S L17, mitocondrial, marcapasos que interactúa con CLOCK, proteína de unión al ADN RFX7, proteína EVI2B, ATPasa transportadora de cobre 2, subunidad 8 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, mitocondrial, subunidad beta del factor de unión al núcleo, proteína 2 similar a CWF19, ligasa de proteína-ubiquitina E3 RING1, enzima conjugadora de ubiquitina E2 A, desoxirribonucleasa-2-alfa, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 80, proteína similar a yippee 3, activador de secreción dependiente de calcio 1, proteína YIPF1, 7-deshidrocolesterol reductasa, componente 6 del complejo gamma-tubulina, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 140, similar a la glicoproteína 210 de la membrana del poro nuclear, ribonucleasa 3, proteína S100-A7, proteína AF-17, proteína Fanconi proteína del grupo E de anemia, subunidad catalítica de la enzima E1 activadora de NEDD8, proteína 97 que contiene repeticiones WD, proteína 1 expresada hematológica y neurológicamente, proteína no caracterizada C20orf195, molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación putativa 1, fosfoproteína 1 nucleolar y de cuerpo enrollado, homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 88, sindecano-1, proteína 9 relacionada con XK, proteína no caracterizada C9orf78, miembro 5 de la familia cTAGE, glutaril-CoA deshidrogenasa, mitocondrial, proteína 2 específica neuronal inducible por BMP/ácido retinoico, proteína quinasa 3 que interactúa con el homeodomino, antígeno estromal 2 de médula ósea, factor potenciador específico de miocitos 2C, factor 2 derivado de células estromales, proteína de membrana restringida a linfoides, proteína de unión a miosina similar a H, proteína 5 que contiene repeticiones WD, Proteína 17 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasa, proteína 2 de malformaciones cavernosas cerebrales, enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3C, proteína FAM185A, proteína 2 de unión al elemento corriente arriba, homólogo de la proteína asociada a la clasificación de proteínas vacuolares VTA1, miembro 30 de la familia de dominios TBC1, molécula de adhesión intercelular 1, vesicular, sobreexpresada en cáncer, proteína de prosurvivencia 1, proteína de membrana asociada a la cadena de translocación 2, objetivo de Nesh-SH3, proteína quinasa de serina/treonina VRK1, proteína no caracterizada DKFZp434B061, proteína que contiene el dominio putativo de hélice en espiral, hélice en espiral CHCHD2P9, mitocondrial, ataxina-7, iniciación de la traducción eucariotasubunidad G del factor 3, subunidad reguladora A de 65 kDa de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, componente 3 del complejo de exocisto, catepsina B, ciclina-E1 específica de G1/S, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 30, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 51, proteína accesoria del receptor de interleucina-1 similar a 1, anquirina-1, proteína transmembrana 106C, isoforma alfa de la proteína de transferencia de fosfatidilinositol, transportina-2, proteína similar a polihomeótica 3, proteína 2b del cuerpo multivesicular cargado, ubiquitina D, homólogo descuidado de la proteína RING finger, proteína SMG7, ligasa de ubiquitina-proteína E3 RNF144A, subunidad 15 del mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II, subunidad 8A de la citocromo c oxidasa, mitocondrial, NADH deshidrogenasa [ubiquinona] flavoproteína 3, mitocondrial,

Calcipresina-1, ATPasa de fusión de vesículas, ARN helicasa dependiente de ATP putativa DHX33, alfa-sinucleína, anhidrasa carbónica 2, factor H del complemento, proteína 2 que contiene el dominio Eps asociada a RalBP1, semaforina-3A, macrohistona central H2A.2, melanotransferrina, correpresor transcripcional de la familia SKI 2, cadena de colágeno alfa-1 (VI), homólogo 1 de Dachshund, proteína BTG1, quinasa dependiente de ciclina 18, factor de transcripción T-box TBX2, proteína de unión a IgGFC, subunidad alfa-1C del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje, proteína 516 con dedo de zinc, subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(olf), antígeno 9 asociado a melanoma, protocadherina gamma-B2, proteína 112 de dedo anular, factor de transcripción SOX-10, proteína de ensamblaje de peroxisomas 12, cadena de colágeno alfa-1(XI), proteína que contiene motivo tripartito 67, transportador de intercambio H(+)/Cl(-) 5, probable ATPasa transportadora de fosfolípidos VB, aldosa reductasa, 5
fosfatasa de proteína tirosina de tipo receptor zeta, proteína similar a la kinesina KIF2A, arginil-ARNt-proteína transferasa 1, subunidad épsilon de la ATP sintasa mitocondrial, proteína quinasa alfa 2, supuesta hexoquinasa HKDC1, proteína asociada a metástasis MTA1, proteína 2 similar a Seizure 6, proteína del canal de cloruro 2, fosfato ciclase 3'-terminal de ARN, proteína de unión a poli(rC) 4, proteína de resistencia a la oxidación 1, cadena ligera de kinesina 4, E3 Ligasa de proteína ubiquitina TRIM33, fosfatasa de proteína tirosina de tipo receptor gamma, homólogo 10
de proteína Chromobox 8, catepsina F, integrina beta-8, miembro A de la familia 11 del dominio de lectina de tipo C, queratina, citoesqueleto tipo I 27, proteína 1A que contiene repetición de anquirina y dominio SAM, factor de iniciación de traducción eucariota 2-alfa quinasa 4, proteína inducida por factor de crecimiento transformante beta ig-h3, homólogo de proteína Jerky, guanililtransferasa de fucosa-1-fosfato, miembro 13 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, transportador de fosfato dependiente de sodio 2, similar a la proteína 2 de fibra densa externa, ciclina-D1 15
específica de G1/S, subunidad catalítica tipo 3 de la fosfatidilinositol 3-quinasa, proteína Q de la familia GTPasa relacionada con la inmunidad, proteína transmembrana O-metiltransferasa, transportador de sulfato, homólogo A de la proteína eva-1, supuesta auxilina de la fosfatasa de proteína-tirosina, repetición de anquirina y proteína de caja SOCS 11, proteína cordon-bleu, bestrofina-1, supuesto factor A de unión a ribosomas, mitocondrial, protocadherina gamma-A2, formina-1, miembro 2 del grupo D de la subfamilia 1 del receptor nuclear, receptor D de interleucina-17, 20
Rootletin, incorporador de serina 5, receptor ionotrópico de glutamato, kainato 3, plexina-A2, homólogo A de la ARNt (uracil-5-)-metiltransferasa, proteína 60 que contiene repetición WD, hemicentrina-1, ligasa de ubiquitina-proteína E3 MIB2, glicoproteína de membrana asociada a lisosoma 1, proteína 1 que contiene dominio de cadena pesada de dineína, proteína no caracterizada C17orf51, proteína UPF0669 C6orf120, proteína 7 relacionada con La, proteína de unión al ADN RFX5, alfa-1-sintrofina, proteína del síndrome de Nance-Horan, proteína 3 relacionada con Dickkopf, 25
30 subunidad alfa-1H del canal de calcio de tipo T dependiente de voltaje, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-69, proteína 18 de repetición F-box/LRR, proteína 1 que contiene el dominio arrestina, guanilato quinasa asociada a membrana, proteína 2 que contiene el dominio WW y PDZ, fosfatasa de proteína tirosina de tipo receptor mu, proteína 12 que contiene el dominio tiorredoxina, receptor A3 acoplado a proteína G de adhesión, proteína homóloga bacteriana cotranscrita con prolina sintasa, familia 52 de transportadores de soluto, transportador de riboflavina, miembro 2, regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística, proteína similar a kinesina KIF3C, receptor de endotelina B, sideroflexina-3, cadena alfa-3E de tubulina, proteína 3 con dedo RING que contiene el dominio SH3, proteína de unión a GTP Di-Ras2, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 2, pirina, proteína 6C que contiene repetición de trinucleótidos, proteína del grupo B de anemia de Fanconi, factor VIII de coagulación, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM13, receptor 1 de ácido lisofosfatídico, cadena alfa-35
40 1(XXII) de colágeno, cotransportador de sodio-glucosa de baja afinidad, proteína regulada por densidad, proteína no caracterizada C15orf52, proteína 6 con dedo de cinc que contiene el dominio SWIM, protocadherina gamma-A12, subunidad alfa-3 de importina, cubilina, homólogo deshecho de la proteína de polaridad de segmento putativo DVL1P1, proteína del núcleo de agrecano, prohibitina-2, proteína 33 activadora de GTPasa Rho, Proteína 3 relacionada con la miotubularina, fosforilasa bsubunidad reguladora de la quinasa alfa, isoforma del músculo esquelético, ligasa de biotina-proteína, fosfodiesterasa beta-4 de 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, proteína AHNAK2, pirofosfatasa de trifosfato de inosina, cadherina-2, helicasa de ADN MCM9, subunidad catalítica SEC11 B del complejo de peptidasa señal putativa, miembro 6 de la familia de proteínas que contienen repeticiones similares al calor Maestro, subunidad alfa-2 de prolil 4-hidroxilasa, proteína integral de membrana DGCR2/IDD, proteína 469 con dedo de cinc, proteína 1 que contiene dominios SH3 y sorbina, proteína 5 asociada a resistencia a múltiples fármacos, proteína 3 de la región crítica del síndrome de Down, proteína 10 similar al conjunto V y al dominio de inmunoglobulina, coronina-6, proteína similar a la kinesina KIF13B, homólogo 2 de Tribbles, proteína de unión a STAM, homeobox de unión a la caja E con dedo de cinc 2, proteína 5 que contiene dominio FERM, tropomodulina-2, factor de unión al potenciador linfoidé 1, proteína de andamiaje asociada al receptor general de fosfoinosítidos 1, proteína dedicada de citocinesis 10, proteína ITFG3, proteína de choque térmico beta-8, receptor de fosfolipasa A2 secretora, FYVE, proteína 6 que 45
50 contiene dominios RhogEF y PH, proteína que contiene dominios de repetición de anquirina SOWAHB, Nurim, proteína de membrana integral GPR137C, queratina, citoesqueleto tipo II 1b, receptor de netrina UNC5A, fosfatasa C de proteína tirosina de tipo receptor, proteína UPF0606 KIAA1549, proteína de unión a ARN Nova-1, proteína de dedo de zinc 317, lisofosfatidilcolina aciltransferasa 2, aspartato aminotransferasa, mitocondrial, histona-lisina N-metiltransferasa SETDB1, frizzled-1, subfamilia C miembro 11 del casete de unión a ATP, Arf-GAP con dominio SH3, repetición ANK y proteína 3 que contiene dominio PH, proteína de transporte de fosfato dependiente de sodio 2C, cadena ligera de dineína 4, axonemal, quinasa dependiente de ciclina 3, gamma-carboxilasa dependiente de vitamina K, proteína que contiene dominio BTB/POZ KCTD15, proteína relacionada con ciclina FAM58A, proteína que contiene motivo tripartito 2, fosfodiesterasa de nucleótido cíclico 3',5' dependiente de calcio/calmodulina 1C, subunidad beta-4 55
55 de la proteína de unión a nucleótido de guanina, enzima conjugadora similar a ubiquitina ATG10, proteína SMG8, 60
repetición ANK y proteína 3 que contiene dominio PH, proteína de transporte de fosfato dependiente de sodio 2C, cadena ligera de dineína 4, axonemal, quinasa dependiente de ciclina 3, gamma-carboxilasa dependiente de vitamina K, proteína que contiene dominio BTB/POZ KCTD15, proteína relacionada con ciclina FAM58A, proteína que contiene motivo tripartito 2, fosfodiesterasa de nucleótido cíclico 3',5' dependiente de calcio/calmodulina 1C, subunidad beta-4 de la proteína de unión a nucleótido de guanina, enzima conjugadora similar a ubiquitina ATG10, proteína SMG8,

transferasa de UDP-N-acetilglucosamina bifuncional putativa y desubiquitinasa ALG13, proteína homóloga 1 de cutícula desnuda, proteína S100-A1, antígeno paraneoplásico Ma2, proteína transmembrana 106B, hephaestin, dominio POU, clase 2, factor de transcripción 1, maltasa-glucoamilasa, intestinal, proteína 8B que contiene el dominio Kelch, proteína 1 que contiene VWFA y dominio caché, isoenzima 5 de la adenilato quinasa, proteína KCTD9 que contiene el dominio BTB/POZ, anquirina-3, miembro 8B de la familia de dominios TBC1, proteína de transporte intraflagelar 56, receptor acoplado a proteína G 56, protocadherina grasa 3, proteína de unión a cortactina 2, 5,6-dihidroxiindol-2-ácido carboxílico oxidasa, proteína 1 de extrusión de toxinas y fármacos múltiples, factor 1 de biogénesis de peroxisoma, subunidad 9 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, mitocondrial, roporina-1A, histona desacetilasa 11, cadena de colágeno alfa-1(VIII), proteína 1 que contiene el dominio HIT con dedo de cinc, quinasa interactuante con Citron Rho, proteína no caracterizada C20orf194, intercambiador de sodio/potasio/calcio 1, proteína de caja emparejada Pax-1, proteína homeobox TGIF1, miembro 4 de la superfamilia transmembrana 9, proteína 1 que contiene el dominio CUB y sushi, proteína 1 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1, proteína 1 de repetición rica en leucina, proteína FAM127B, 2-hidroxiacilesfingosina 1-beta-galactosiltransferasa, proteína 1 del gen candidato a supresor de tumores de glioma, Tectonic-1, proteína 618 con dedo de cinc, palmitoil-proteína tioesterasa 1, proteína quinasa de serina/treonina 36, proteína 31 de repetición de tetratricopéptido, neurobeachin, Adenosilhomocisteinasa 3, proteína homóloga de cola de hoz, fibrocistina, proteína similar a Mastermind 2, Frizzled-8, proteína de transporte de vesículas SFT2C, proteína similar a Pecanex 2, proteína de supresión de tumorigenidad 5, proteína 10 que contiene el dominio BTB y el dedo de zinc, metaloproteinasa de matriz-24, factor de biogénesis peroxisomal 19, proteína piccolo, prostaglandina reductasa 1, cotransportador electrogénico de bicarbonato de sodio 4, proteína 3 que contiene el dominio PAS neuronal, proteína homóloga 2 con omisión de homeobox, queratina, citoesqueleto tipo II 3, proteína Jumonji, lipoproteína lipasa, proteína 27 inducible por interferón alfa, mitocondrial, proteína 1 que contiene el dominio ZZ y el dedo de zinc tipo EF, proteína 3 de respuesta temprana de inducción de mesodermo, transportador de nucleósidos equilibrantes 1, prominin-2, proteína 39 que contiene dedo de zinc y dominio BTB, proteína de choque térmico 12A de 70 kDa, transportador de creatina dependiente de sodio y cloruro 1, proteína activadora de GTPasa Rho 23, factor neurotrófico ciliar, transportador multivitamínico dependiente de sodio, elastina, heparán sulfato bifuncional N-desacetilasa/N-sulfotransferasa 3, fosfoproteína estable al calor y al ácido de 28 kDa, fosfatasa T de tirosina-proteína de tipo receptor, subunidad beta de la proteína farnesiltransferasa, proteína 3B similar a contactina asociada, miembro 11 de la subfamilia B de homólogos de Dnaj, proteína 6B similar a actina, receptor acoplado a proteína G 143, fosforilasa de nucleósido de purina, transportador de aniones testiculares 1, interacción con discoHomólogo C de la proteína 2, transportador de zinc ZIP14, proteína 1 que contiene el dominio de la pseudouridilato sintasa de ARN, ligasa de proteína ubiquitina E3 HERC2, fosfatasa del ácido lisofosfatídico tipo 6, proteína 2 que se une al elemento modulador de glucocorticoides, receptor del complemento tipo 1, fibrilina-2, sustrato de tipo no receptor de la fosfatasa de proteína tirosina 1, miosina-IIIb, cadena de colágeno alfa-2(XI), cadena de colágeno alfa-1(III), cadena de colágeno alfa-3(IV), correpresor REST2, cadena de colágeno alfa-1(V), fosfatasa de proteína tirosina tipo no receptor 21, proteína 1 que contiene el dominio FH2, factor de ensamblaje de la quinasa activadora de CDK MAT1, alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa B, proteína-metionina sulfóxido oxidasa MICAL1, proteína de anclaje A-quinasa 8, proteína ribosomal S6 quinasa alfa-6, queratina, citoesqueleto tipo II 71, proteína que interactúa con el PH, proteína de unión a poliadenilato 2, hemicentina-2, complemento C3, biotinidasa, proteína inmunomoduladora de células T, proteína 14 que contiene el dominio CCCH de dedo de zinc, molécula de adhesión celular neuronal, roporina-1 B, proteína centrosomal C10orf90, factor de crecimiento/diferenciación 15, proteína 2 similar al peine sexual en la pata media, proteína 6 asociada a microtúbulos de equinodermo, fibrocistina-L, exonucleasa 1 similar a DIS3, anhidrasa carbónica 14, proteína de tráfico de vesículas SEC22c, proteína C10orf11 que contiene repeticiones ricas en leucina, Proteína 879 con dedo de cinc, translocador de UDP-galactosa, proteína 13 que contiene el dominio de la alfa/beta hidrolasa, homólogo de la proteína EURL, porfobilinógeno desaminasa, proteína asociada a microtúbulos 1A/1B cadena ligera 3B, proteína reguladora del crecimiento derivada del melanoma, factor de crecimiento D derivado de plaquetas, probable dimetiladenosina transferasa, proteína 5 que contiene el dominio de asociación Ras, consortina, factor de transcripción Sp1, derlina-2, miembro 35 de la familia 25 de transportadores de solutos, receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 2, manosa-6-fosfato isomerasa, proteína similar a Raly de unión a ARN, sintaxina-7, proteína 2 que contiene el dominio 3'-5' de la exonucleasa, globósido alfa-1,3-N-acetilgalactosaminiltransferasa 1, miembro 3 de la familia de la acil-CoA sintetasa de cadena corta, mitocondrial, miembro 1 de la familia H que contiene el dominio de homología de pleckstrina, 2-tiouridilasa 1 específica de ARN mitocondrial, UDP-glucosa 4-epimerasa, subunidad alfa-2/delta-2 del canal de calcio dependiente de voltaje, proteína similar a la kinesina KIF1B, proteína relacionada con la anhidrasa carbónica, homólogo 1 de Tribbles, lecitina retinol aciltransferasa, activador del plasminógeno de tipo tisular, subunidad beta-1 de laminina, proteína basonuclin-1 con dedo de cinc, proteína 1 inductora de metástasis e invasión de linfoma T, proteína 1 de unión al potenciador de adipocitos, estradiol 17-beta-deshidrogenasa 11, proteína ORF2 del elemento retrotransponible LINE-1, proteína 25 que contiene el dedo de cinc y el dominio SCAN, proteína quinasa 1 asociada a AP2, proteína 2 que interactúa con la vaina fibrosa, proteína del factor de choque térmico 4, receptor acoplado a proteína G con repeticiones ricas en leucina 6, proteína transmembrana inducida por interferón 10, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF13, canal 4 regulado por nucleótidos cílicos activados por hiperpolarización de potasio/sodio, homólogo de proteína wntless, proteína 2 que contiene repeticiones de integrina-alfa FG-GAP, neprilisina, proteína 34 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína 2 ligada al cromosoma X que contiene repeticiones de armadillo, quinasa 4 del receptor acoplado a proteína G, quinasa 6 del receptor acoplado a proteína G, cadena beta de la glucoproteína de superficie de células T CD8, nexina-13 clasificadora, cadena beta de la

metilcrotonoil-CoA carboxilasa, mitocondrial, proteína 4 del complejo elongador, regulador uniportador de calcio mitocondrial 1, proteína 382 con dedo de zinc, enzima conjugadora de ubiquitina E2 N, diacilglicerol quinasa zeta, proteína unc-119 homóloga A, alfa-2-macroglobulina, relacionada con Sprouty, proteína 1 que contiene dominio EVH1, proteína de dedo de zinc homóloga de ricino 1, proteína-metionina sulfóxido oxidasa MICAL3, subunidad reguladora 5 beta de la fosforilasa b quinasa, cadena alfa-1A de tubulina, proteína 7 asociada a resistencia a múltiples fármacos, proteína 9 de LLC/linfoma de células B, cadena alfa-1(IV) de colágeno, nebulina, factor de empalme 4 rico en serina/arginina, miosina no convencional-VIIa, proteína transportadora mitocondrial de unión al calcio SCaMC-2, proteína ribosomal 28S S2, mitocondrial, factor estimulador ascendente 2, intercambiador sodio/potasio/calcio 5, proteína sidekick-1, antígeno asociado al melanoma 6, proteína de transporte de vesículas USE1, proteína activadora 10 de GTPasa Rho SLIT-ROBO 2C, plexin-A3, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF139, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DHX58, proteína serina/treonina quinasa Sgk3, Kin de proteína similar a IRRE 1, lactoperoxidasa, proteína de unión al dominio SH3 4, proteína centrómero R, dominio de homología de pleckstrina que contiene miembro 2 de la familia M, receptor 2 del péptido natriurético auricular, subunidad beta-2 de laminina, proteína de dedo 15 de zinc ZIC 1, puratrophin-1, fosfodiesterasa 3',5'-cíclica 8B de alta afinidad específica de AMPc e insensible a IBMX, tipo treonina sintasa 2, interleucina-24, isoforma de la subunidad beta catalítica de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa, navegador neuronal 1, proteína 1 que contiene el motivo KDEL, ceramida sintasa 1, ensamblaje de COX, proteína mitocondrial homóloga, miembro 4 de la subfamilia A de homólogos de DnaJ, proteína de intercambio aniónico 3, adenilato ciclase tipo 1, plexina-D1, procolágeno galactosiltransferasa 1, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1, proteína transcripcional SWT1, copina-9, proteína HEG homóloga 1, proteína transmembrana 20 98, proteína de dedo de cinc ZIC 2, proteína quinasa de serina/treonina RAC-gamma, proteína FAM184A, factor de transcripción Dp-2, proteína quinasa de tirosina no receptora TNK1, manosiltransferasa 1 de GPI, miembro 2 de la familia 41 de transportadores de solutos, proteína con motivo de unión a ARN, cromosoma X, alfa-fetoproteína, receptor de progestina de membrana alfa, proteína centrosomal de 135 kDa, antígeno asociado al melanoma B1, proteína salvavidas 4, proteína de dedo de cinc ZFAT, proteína de dedo de zinc 92, proteína de dedo de zinc 708, homólogo del factor de expansión de órganos digestivos, proteína shisa-4, proteína similar a alfa-2-macroglobulina 1, cadena de colágeno alfa-1(XX), transportador de dicarboxilato mitocondrial, subunidad alfa-2/delta-1 del canal de calcio dependiente de voltaje, proteína 15 que contiene el dominio de tiorredoxina, subunidad catalítica de calpaína-2, proteína-glutamina gamma-glutamiltransferasa 5, subunidad 3 del complejo de transcripción CCR4-NOT, exonucleasa de ARN putativa NEF-sp, torsina-1B, subunidad 3 del factor de transcripción general IIH, proteína 1 que 25 contiene el dominio RWD, proteína similar a la quinasa N-terminal, proteína 3 que contiene el dominio transmembrana y de bobina enrollada, proteína similar a la 4 asociada a contactina, proteína de repetición de armadillo eliminada en el síndrome velo-cardiofacial, proteína 20 de unión al ARN, bobina enrollada Proteína 180 que contiene dominio, proteína Bop, proteína quinasa de serina/treonina MRCK gamma, probable palmitoiltransferasa ZDHHC24, proteína ligada al cromosoma X con dedo de cinc ZXDA, transportador de cinc ZIP1, tastina, proteína de dinámica mitocondrial 30 35 MID49, proteína transmembrana 132B, receptor 3 de tipo B de efrina, glipicano-6, proteína F-box únicamente 46, probable ligasa de proteína SUMO E3 RNF212, metaloproteinasa de matriz-17, proteína quinasa de serina/treonina 32A, receptor acoplado a proteína G de adhesión F3, nexina de clasificación-10, proteína 1 que contiene dominio BTB/POZ, fosfatidilinositol 5-fosfato 4-quinasa tipo 2 beta, coactivador constitutivo de proteína similar a PPAR-gamma 2, potasio/sodio canal 3 activado por nucleótidos cíclicos y activado por hiperpolarización, factor de transcripción que 40 contiene gancho AT, legumain, receptor de ácido retinoico RXR-beta, mucina-19, proteína que contiene dominio de ubiquitina UBFD1, proteína relacionada con Ras Rab-38, proteína que contiene bromodomino 4, ARNm específico de cap (nucleósido-2'-O-)-metiltransferasa 1, proteína asociada a ubiquitina 1, periaxina, proteína O-manosil-transferasa 1, metalofosfoesterasa MPPED2, proteína desacetilasa dependiente de NAD sirtuina-2, proteína desacetilasa dependiente de NAD sirtuina-3, mitocondrial, proteína relacionada con el coactivador del receptor activado por 45 proliferador de peroxisomas gamma 1, proteína homeobox de dedo de zinc 2, proteína transmembrana rica en prolina 3, transportador de zinc ZIP12, subunidad reguladora de la cinasa b de la fosforilasa alfa, isoforma hepática, caprina-2, proteína de dedo de zinc con dominio peptidasa específico de UFM1, protocadherina-15, dominio POU, clase 6, factor de transcripción 2, subunidad lábil ácida del complejo de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina, proteína 2 de poliposis adenomatosa coli, tiorredoxina reductasa 2, mitocondrial, proteína 29 similar a Kelch, 50 proteína de unión al ADN RFXANK, manosiltransferasa GPI 2, subunidad 6 del factor de especificidad de escisión y poliadenilación, proteína 12 relacionada con miotubularina, factor de osificación que contiene el dominio SUN, miembro 34 de la familia de transportadores de solutos 25, proteína de exportación 2 relacionada con NTF2, proteína CLN8, proteína similar a beta-galactosidasa-1, proteína quinasa 1 activada por mitógeno, proteína 3 que contiene el dominio EH, proteolípido mitocondrial de 6,8 kDa, proteína asociada a la muerte quinasa 1, proteína superenrollada inducible 55 por RB1 1, similar a exostosina 1, factor nuclear relacionado con la proteína de unión a kappa-B, proteína de dedo de cinc 512B, proteína relacionada con dihidropirimidinasa 3, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina inactiva 53, glucoproteína de membrana neuronal M6-a, proteína de unión a ADN SATB1, proteína Forkhead box C1, subunidad reguladora B de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, subunidad alfa, motivo de unión a ARN, proteína 3 que interactúa con cadenas sencillas, protocadherina gamma-A9, proteína de unión a ARN nova-2, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, específica de testículos, transportador de ácido siálico CMP, GPI etanolamina fosfato transferasa 3, homólogo B de la proteína EFR3, proteína 3 que contiene dominios CUB y sushi, factor similar a Krueppel 15, fosfatasa de proteína tirosina de tipo receptor kappa, transportador de prolina dependiente de sodio, proteína fosfatasa homóloga slingshot 1, dipeptidasa beta-Ala-His, proteína que contiene repeticiones de Sushi SRPX, proteína 3 60 asociada a la espectrina regulada por calmodulina, inhibidor de la vía del factor tisular 2, subunidad reguladora 5 de

la fosfoinosítido 3-quinasa, proteína 1 de dominios de repetición de SH3 y múltiples anquirinas, proteína homeobox SIX5, exonucleasa putativa GOR, proteína no caracterizada KIAA0556, proteína 1 que contiene repeticiones transmembrana y TPR, proteína 3A que contiene dominio SH2, sombra de proteína priónica, mucina-5B, subunidad d de la ATP sintasa,mitocondrial, proteína 2 que contiene la hélice superenrollada ácida transformante, proteína 5 transmembrana 238, proteína quinasa de serina/treonina WNK2, acrosina, proteína 18 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasa, proteína 3 asociada a BAI1, proteína quinasa de serina/treonina ICK, factor de transcripción A2 relacionado con doublesex y mab-3, proteína UPF0609 C4orf27, proteína 3 de unión al ADN monocatenario, proteína similar a enolasa ENO4, proteína dedicada de citocinesis 6, proteína de distribución nuclear similar a nudE 1, glucogenina-1, proteína M160 de tipo 1 rica en cisteína del receptor depurador, estatmina-3, proteína 10 quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa quinasa 5, proteína de transporte de proteínas Sec24D, proproteína convertasa tipo subtilisina/kexina 7, subunidad reguladora 10 de la serina/treonina-proteína fosfatasa 1, cadena pesada 8 de dineína, axonemal, miembro 2 de la familia SDR de la deshidrogenasa/reductasa, mitocondrial, factor I del complemento, ligasa de proteína-ubiquitina E3 TRIM63, lirrina-alfa-2, proteína Shroom4, miembro 2 de la 15 subfamilia H del canal dependiente de voltaje de potasio, proteína activadora de GTPasa Rho 31, proteína de repetición de tetratricopéptidos 37, proteoglicano de matriz interfotorreceptora 1, modulador nodal 1, fosfatasa de proteína-tirosina de tipo receptor delta, proteína de maduración de ribosomas SBDS, miembro 2 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, proteína de dedo de zinc 423, factor de transcripción SOX-5, proteína Forkhead box D3, proteína homóloga 2 de NipSnap, proteína no caracterizada C11orf96, cadena de colágeno alfa-2(V), factor de transcripción de alfa-globina CP2, proteína del síndrome de Ellis-van Creveld, EMILIN-1, queratina, citoesqueleto tipo 20 I 24, apolipoproteína E, proteína 2 rica en cisteína y glicina, proteína fantom, proteína homeobox Hox-B9, apolipoproteína C-II, regulador de la señalización de la proteína G 12, proteína 90 que contiene la repetición WD, proteína mitocondrial que contiene el dominio YrdC, proteína 6 que contiene el dominio BED de dedo de zinc, isopeptidasa desumoilante 1, proteína homóloga de asteroid 1, proteína transportadora de 2-oxoglutarato/malato 25 mitocondrial, proteína de membrana lisosomal glicosilada, condroitín sulfato sintasa 2, 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 2, receptor SorCS1 que contiene el dominio VPS10, proteína UPF0524 C3orf70, proteína 2 que contiene dominio similar a rodanasa/tiosulfato sulfurtransferasa, manosil-oligosacárido 1,2-alfa- manosidasa 1B, proteína 2 que contiene dominio PDZ, proteína 6 específica de detención del crecimiento, proteína homeobox Hox-A4, factor homólogo ETS, subunidad ZNF326 del complejo DBIRD, activador 1 de la quinasa dependiente de ciclina 5, subunidad 3 del complejo de peptidasa señal, homólogo 3 de la proteína Hook, receptor de 30 TGF-beta tipo 1, fosfatidilserina sintasa 1, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena beta DM, miembro 6 de la familia 22 de transportadores de solutos, mucolipina-1, proteína 5 que interactúa con la familia Rab11, subunidad alfa del factor de iniciación de la traducción eIF-2B, proteína de procesamiento de ARN ribosómico 8, Nidogen-2, grupo Polycomb RING Proteína 1 de dedo, principal autoantígeno centrómero B, proteína transmembrana 121, proteína F-box/repetición LRR 7, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa Cw-17, proteína 11 que contiene dedo 35 de cinc y dominio BTB, ribonucleoproteína nuclear heterogénea H2, proteína que interactúa con FTS y Hook, miembro 3 de la familia LGI con repetición rica en leucina, proteína 45 con dedo de cinc, proteína neuronal transmembrana 3 con repetición rica en leucina, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 13, proteína homeobox 1 de neurona motora y páncreas, factor de transcripción MafF, proteína 8 con dedo de cinc del dominio PR, proteína 1 que contiene repetición de armadillo, fosfoglucomutasa-1, subunidad reguladora B⁺ de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, 40 proteína 9 asociada a microtúbulos, miembro 3 de la superfamilia de inmunoglobulinas, similar a Sal proteína 1, proteína homeobox Hox-D9, proteína de dedo de zinc 175, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX39A, proteína fosfatasa 1J, inhibidor de la proteasa plasmática C1, subunidad reguladora 3F de la proteína fosfatasa 1, proteína similar a un canal transmembrana 4, adenilato quinasa 9, raftlina-2, factor de transcripción dependiente de AMP cíclico ATF-6 alfa, sestrina-2, proteína unida al receptor del factor de crecimiento 10, regulador de la señalización de la 45 proteína G 20, subunidad común del receptor de citocina beta, manosil-oligosacárido 1,2-alfa-manosidasa 1A, homólogo de la uracilo fosforribosiltransferasa, caspasa-4, transportador de glutamato vesicular 2, probable ATPasa IH transportadora de fosfolípidos, proteína LMBR1L, metalofosfoesterasa 1, delfilina, proteína 5 relacionada con la proteína de unión a oxisterol, metaloproteinasa de matriz-14, etanolamina quinasa 2, subunidad reguladora 21 de la proteína fosfatasa 1, homólogo 3 de la dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato alkB, proteína que contiene 50 dominio en espiral 91, proteína centrosomal de 290 kDa, factor de transcripción HIVEP3, factor de transcripción AP-2-epsilon, arilsulfatasa B, transportador de magnesio de membrana 1, proteína YIPF4, glutaminil-péptido ciclotransferasa, proteína de dedo de zinc 160, serina palmitoiltransferasa 3, aldehído deshidrogenasa mitocondrial, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 26, transportador de aminoácidos neutros dependiente de sodio B(0)AT2, miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas, repetición de triple hélice de colágeno que contiene 55 proteína 1, proteína similar a Delta 3, proteína que interactúa con RPA, proteína activadora de GTPasa Rho 32, proteína que contiene dominio CCHC de dedo de zinc 24, proteína de anclaje de quinasa A muy grande, proteína que contiene dominio diluido y asociado a Ras, proteína de linfoma de células B 6, vasoquina, receptor adrenérgico alfa-1D, similar a quinasa dependiente de ciclina 3, colagenasa de neutrófilos, proteína potenciadora similar a transducina 3, proteína LZIC, proteína 5 de dedo de zinc tipo CXXC, proteína 3 que contiene dominio CCHC de dedo de zinc, proteína 518B de dedo de zinc, proteína 1 de dedo de zinc inducible por GDNF, similar a fosfolipasa B 1, glutatión reductasa, mitocondrial, histona-lisina N-metiltransferasa SETD1B, dimetiladenosina transferasa 1, mitocondrial, proteína 2 de dedo de zinc de dominio PR, proteína supresora de tumorigenidad 7, semaforina-3D, proteína 4 que contiene el dominio gag del retrotransposón, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM58, trioquinasa/FMN ciclaza, alfa-1,6- 60 manosilglicoproteína 6-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa A, factor de intercambio de nucleótidos de guanina para

- Rab-3A, subunidad pequeña 1 del transportador de aminoácidos neutros grandes, proteína 5 de unión al dominio SH3, proteína 2 que contiene repeticiones NHL, factor 1 de unión a repeticiones teloméricas, proteína 480 con dedo de cinc, proteína 98 con dedo de cinc, histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-36 y H4 lisina-20 específicas, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, serina 9 de la proteasa transmembrana, etanolamina fosfotransferasa 1, proteína 73 que contiene repeticiones WD, dependiente de calcio activador de secreción 2, proteína RING finger 150, receptor activado por proteinasa 1, hidrolasa 2 de peptidil-ARNt, mitocondrial, fosfolíasa de etanolamina-fosfato, regulador esencial de MCU, mitocondrial, proteína 25 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, histona acetiltransferasa KAT2B, autoantígeno uveal con dominios de hélice enrollada y repeticiones de anquirina, proteína quinasa de serina/treonina ULK2, proteína que contiene repeticiones WD 5B, desmetilasa específica de lisina bifuncional e histidil-hidroxilasa NO66, enzima conjugadora de ubiquitina E2 G1, proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática 2, subunidad beta-2 del receptor de ácido gamma-aminobutírico, proteína de dedo de zinc 354B, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF169, galactosa-3-O-sulfotransferasa 4, miosina-IIIa, proteína quinasa quinasa 14 activada por mitógeno, proteína 3 similar a la asociada a la proliferación inducida por señal, factor de transcripción 1 relacionado con Runt, proteína transmembrana 9, helicasa y endonucleasa de hibridación de ADN ZRANB3, receptor de rianodina 2, diamina acetiltransferasa 1, proteína transmembrana 231, proteína ácida de cartílago 1, proteína UPF0415 C7orf25, proteína NLRC3, miembro 4 de la subclase DCC de la superfamilia de inmunoglobulinas, proteína 6 asociada a la resistencia a múltiples fármacos, cadena pesada 17 de dineína, axonemal, subunidad reguladora 12B de la proteína fosfatasa 1, proteína 2 del canal de potasio activado por calcio de conductancia pequeña, proteína FAM13B, factor de empalme 2 rico en serina/arginina, probable proteína ARNT similar a metiltransferasa 9, subunidad 7b del complejo señalosoma COP9, proteína de dedo de zinc 518A, urocortina-2, probable proteína de ensamblaje de hierro-azufre citosólico CIAO1, proteína transmembrana 94, proteína que se asocia con el dominio carboxilo-terminal de la ezrina, proteína homóloga 1 de misato, protocadherina beta-8, proteína homóloga 3 de Slit, proteína homóloga 2 de Slit, xilosiltransferasa 1, nectina-3, endoglin, familia de transportadores de solutos 2, miembro 14 del transportador de glucosa facilitado, proteína 7 que contiene el dominio COMM, diacilglicerol O-aciltransferasa 1, proteína 9 que contiene repetición F-box/WD, cadena beta de espectrina, no eritrocítica 5, transportador de piruvato mitocondrial 1, proteína de intercambio aniónico, proteína asociada a microtúbulos, subunidad pequeña 2 del transportador de aminoácidos neutros grandes, receptor F5 acoplado a proteína G de adhesión, factor de transcripción de choque térmico, ligado al cromosoma X, miembro 10 de la familia 26 de transportadores de solutos, proteína ABCB9, antígeno 55 de cáncer/testículo, proteína transportadora mitocondrial de unión al calcio SCaMC-1, N-acilglucosamina 2-epimerasa, proteína 6 que contiene el dominio UBX, proteína 55 que contiene el motivo tripartito, proteína 1 similar a la enfermedad renal poliquística 2, proteína 529 con dedo de zinc, polinucleótido 5'-hidroxi-quinasa NOL9, proteína transportadora mitocondrial renal 1, relacionada con Sprouty, proteína 2 que contiene el dominio EVH1, proteína relacionada con el gen del receptor de leptina, proteína GDP-fucosa O-fucosiltransferasa 1, miembro 2 de la familia 12 de transportadores de solutos, proteína 34 que contiene el dominio de bobina enrollada, miembro 5 de la subfamilia p55 de MAGUK, proteína SSX5, subfamilia de casetes de unión a ATP Miembro C 8, receptor de proteína quinasa de tirosina, inositol-trifosfato 3-quinasa A, proteína 16 que contiene dominio de tiorredoxina, intercambiador de bicarbonato de sodio electroneutral 1, ligasa de proteína-ubiquitina E3 TRIM36, proteína 7 que contiene repeticiones similares al heat maestro, proteína dopey-1, serina/treonina-proteína quinasa A-Raf, probable receptor acoplado a proteína G 158, proteína de dedo PHD 20, exportina-7, miembro 16 de la familia de dominios TBC1, proteína quinasa 4 que interactúa con el homeodominio, SLIT y proteína similar a NTRK 2, proteína 1 que contiene dominio de homología adyacente a bromo, protocadherina Fat 2, HLA clase lantígeno de histocompatibilidad, cadena alfa B-49, regulador de apoptosis tipo CASP8 y FADD, neurolignina-3, subunidad A1 que contiene la ATPasa p60 de Katanina, proteína FAM72C, coactivador del receptor nuclear 1, subunidad 8 del mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II, proteína de caja emparejada Pax-2, glutamyl aminopeptidasa, homólogo 3 de Egl nueve, proteína-lisina 6-oxidasa, proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina, trombospondina-1, trombospondina-2, matrilisina, proteína transmembrana 4 relacionada con la tiorredoxina, subunidad gamma de la ATP sintasa, mitocondrial, guanilato quinasa, proteína transportadora mitocondrial de unión al calcio Aralar2, proteína de homeodominio de clase Iroquois IRX-2, componente 3 de unión a Bcl-2, proteína Shroom2, LRRN4 Proteína similar a C-terminal, Receptor neuronal de pentraxina, Proteína 1 que contiene dominio similar a UBA, proteína de protección de macrófagos, malato deshidrogenasa, citoplasmática, proteína similar a Numb, transporte de vesículas a través de la interacción con el homólogo 1B de t-SNARE, homólogo de proteína SF11, inhibidor de metaloproteína 2, receptor de tirosina quinasa ALK, proteína de unión a MAD2L1, antígeno asociado a tumores de Ewing 1, proteína de unión a GTP relacionada con Rho RhoQ, similar a serina deshidratasa, proteína 2 que interactúa con el canal Kv, subunidad reguladora beta de la fosfatidilinositol 3-quinasa, tropomodulina-1, beta-1,4-glucuroniltransferasa 1, 17-beta-hidroxiesteroid deshidrogenasa 14, proteína similar a la proteína de unión a la caja TATA 1, ribonucleasa pancreática, NADPH oxidasa 5, proteína homóloga a CWC15 asociada al espliceosoma, homólogo de la proteína quinasa serina/treonina PRP4, citoglobina, homólogo de la proteína Homer 3, proteína supresora de metástasis 1, 1-acil-sn-glicerol-3-fosfato aciltransferasa gamma, proteína 4 tipo neuralizada, proteína 154 que contiene el dominio de la bobina superenrollada, supresor 3 similar a HRAS, miembro 6 de la familia de puntos de ruptura del neuroblastoma, separina, mutarotasa de fucosa, proteína SOWAHC que contiene el dominio de repetición de anquirina, homólogo de la proteína AAR2, aterina, proteína 7 que contiene el dominio de la fosfolipasa similar a la patatina, antígeno CD276, proteína 1 de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática, ligasa de proteína ubiquitina E3 MSL2, miembro 1 de la subfamilia M del canal de cationes de potencial de receptor transitorio, supresor de IKBKE 1, proteína centrosomal de 68 kDa, potenciador amino-terminal de división, proteína adaptadora

- | | | | |
|----|---|----|----|
| 5 | SH2B 3, proteína argonaute-1, inhibidor de crecimiento inducido por estrés oxidativo 1, apolipoproteína D, semaforina-5A, nefrocistina-3, proteína solo del dominio F-BAR 2, proteína de clasificación vacuolar SNF8, septina-4, subunidad J del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, proteína 1 que contiene dedos de zinc de tipo RanBP y tipo C3HC4, subunidad Tim13 de la translocasa de membrana interna de importación mitocondrial, ADNC FLJ78342, proteína 5 ligada al cromosoma X que contiene repeticiones de armadillo, transportador 2 de adenosina 3'-fosfo 5'-fosfatosulfato, proteína 37 con dedos de zinc, homólogo de la proteína 28 con dedos de zinc, proteína 13 rica en prolina, proteína accesoria del receptor de interleucina-1, ionotrópico del receptor de glutamato, NMDA 2A, miembro 1 de la familia A que contiene el dominio de homología de pleckstrina, hialuronidasa-2, colagenasa tipo IV de 72 kDa, subunidad B de calcineurina tipo 1, proteína fosfatasa 1B, delta-1-pirrolina-5-carboxilato sintasa, proteína ribosomal S22 28S, mitocondrial, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DDX58, trimetilisina dioxygenasa, mitocondrial, pantotenato quinasa 2, mitocondrial, proteína 1 que contiene R3H y dominio en espiral, miembro 5 de la familia similar a CUGBP Elav, probable fibrosina-1, proteína quinasa 4 de serina/treonina asociada a microtúbulos, proteína quinasa 2 dependiente de calcio/calmodulina, glucógeno [almidón] sintasa, músculo, proteína 1 que interactúa con EPM2A, proteína 22 que contiene dominio en espiral, homólogo de proteína 1 con dedo de zinc, Subunidad 2 del complejo regulador NSL KAT8, GTPasa KRas, ciclina-G1, regulador de transcripciones sin sentido 3B, proteína de unión a telomerasa EST1A, factor nuclear de células T activadas, citoplasmático 3, proteína tipo nucleolar 4, gamma-glutamilaminociclotransferasa, proteína 12 similar a Bcl-2, proteína 13 similar a la metiltransferasa, metiltioribosa-1-fosfato isomerasa, proteína apoptógena 1, mitocondrial, UTP-glucosa-1-fosfato uridiltransferasa, receptor acoplado a proteína G 126, proteína que contiene dominio de parche G de tipo CCCH con dedo de cinc, proteína 5 que contiene dominio C2, proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmático 4, proteína UPF0489 C5orf22, huérfano 1 de la familia de filamentos intermedios, miembro 2 del grupo A de la subfamilia 4 de receptores nucleares, monooxigenasa alfa-amidante de peptidil-glicina, etanolamina-fosfato citidiltransferasa, proteína 13 que contiene el dominio CCCH de dedo de zinc, proteína 6 putativa de unión a GTP, proteína 83 que contiene el dominio de repetición WD, proteína de reparación por escisión de ADN ERCC-8, proteína quinasa de serina/treonina N3, activador 2 de la | | |
| 10 | quinasas MOB, proteína 1 que contiene la repetición de anquirina y el dominio BTB/POZ, kaptina, caveolina-1, proteína que contiene el dominio efector de muerte, proteína 1 asociada al huso y al cinetocoro, factor de elongación G, mitocondrial, homólogo B de la proteína de unión a la coenzima Q COQ10, mitocondrial, proteína transmembrana 168, proteína 1 que interactúa con PRKR, proteína 2 similar a RIB43A con espirales, factor de ARN asociado a la proteína de unión a la caja TATAsubunidad C de la polimerasa I, proteína 4 similar a DCN1, peptidil-prolil cis-trans isomerasa H, glipicano-1, proteína 5 de la región crítica del síndrome del ojo de gato, cistationina gamma-liasa, proteína GREB1, helicasa de ADN dependiente de ATP Q4, transportador de metales CNNM3, nucleósido difosfato quinasa, mitocondrial, proteína integral pequeña de membrana 8, N-lisina metiltransferasa SMYD2, E3 ubiquitina-proteína ligasa Praja-1, factor 5 asociado al receptor de TNF, proteína similar a LIX1, renalasa, subunidad 12 del complejo de partículas de proteína de tráfico, proteína homóloga 2 de mago nashi, proteína transmembrana 150C, subunidad 11 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, proteína de unión a alfa y gamma-adaptina p34, factor liberador de ribosomas 2, mitocondrial, dedo de zinc proteína 322, miembro 3 de la familia AF4/FMR2, tipo shugoshin 2, proteína 1 de unión a NEDD4, Arf-GAP con dominio Rho-GAP, proteína 2 que contiene repetición ANK y dominio PH, pirofosfatasa NADH peroxisomal NUDT12, proteína similar al dominio de cinasa de linaje mixto, proteína de unión a MRG/MORF4L, fosfatasa de proteína tirosina no receptora tipo 3, sintetasa de prostaciclinas, proteína FAM46D, represor transcripcional NF-X1, factor de transcripción de oligodendrocito 2, proteína 1 que contiene FYVE y dominio de superenrollado, proteína 42 que contiene motivo tripartito, proteína centrosomal de 112 kDa, subunidad 3 del complejo THO, proteína no caracterizada C20orf96, proteína FOPNL que contiene dominio Lish, cinasa dependiente de ciclina 17, histona-lisina N-metiltransferasa SUV420H1, proteína serina/treonina quinasa Nek2, factor de elongación de la ARN polimerasa II ELL2, proteína serina/treonina quinasa TAO3, proteína F-box solo 34, complejo de replicación de ADN GINS proteína PSF2, homólogo de la proteína asociada al cinetocoro DSN1, inositol-3-fosfato sintasa 1, 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa [NAD(+)], proteína quinasa activada por mitógeno 8, subunidad 1 del complejo THO, proteína fosfatasa de especificidad dual 19, proteína homóloga fem-1 B, prolil endopeptidasa FAP, proteína ribosomal 28S S18b, mitocondrial, proteína serina/treonina quinasa Nek3, proteína asociada al ciclo de división celular 7, proteína quinasa de especificidad dual TTK, proteína 2 tipo alfa-manosidasa que mejora la degradación de ER, proteína 1 que contiene el dominio de dedo de zinc GATA, ceramida sintasa 4, proteína 9 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína 1 que contiene el dominio del citocromo b5, proteína 158 que contiene el dominio de superenrollado, factor potenciador de la transcripción TEF-1, proteína 7B que contiene el dominio OTU, exonucleasa 1, lactosilceramida alfa-2,3-sialiltransferasa, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa A-66, proteína 1 que contiene el motivo YLP, alfa-1,3-manosil-glicoproteína 2-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa, componente 8 del complejo de exocistos, proteína 7 que contiene el dominio Tudor, factor de empalme de pre-ARNm putativo, helicasa de ARN dependiente de ATP DHX32, quinasa desfosfo-CoA proteína que contiene dominio, factor de unión a repetición telomérica 2, proteína no caracterizada C7orf43, homólogo 5 de la quinasa de difosfato de nucleósido, alfa-aminoacílico semialdehído sintasa, mitocondrial, miembro 10A de la familia de dominios TBC1, proteína 1 que contiene el dominio GRIP y de superenrollado, Rho GTPasa mitocondrial 1, proteína 36 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, proteína transmembrana 260, subunidad 2 del complejo tipo augmina HAUS, dTDP-D-glucosa 4,6-deshidratasa, proteína 2 asociada a la quinasa de fase S, proteína de reparación de ADN que complementa las células XP-A, homólogo de la proteína LTV1, proteína UPF0462 C4orf33, alfa-centractina, proteína de unión al dominio LIM 3, miembro 7 de la subfamilia M del canal de cationes de potencial transitorio del receptor, factor de transcripción relacionado con ETS Elf-2, factor de reciclaje de ribosomas factor, mitocondrial, carnitina O- | | |
| 15 | 50 | 55 | 60 |

acetiltransferasa, serina-ARNt ligasa, mitocondrial, E3 ubiquitina-proteína ligasa RFWD3, proteína activadora de GTPasa Rho 26, regulador de empalme de pre-ARNm WTAP, proteína no caracterizada C1orf112, proteína ribosomal 28S S23, mitocondrial, fosfoproteína asociada con microdominios enriquecidos con glucoesfingolípidos 1, receptor delta activado por proliferador de peroxisomas, proteína de unión a kinesina de tráfico 1, proteína asociada al receptor nuclear 2C2, componente 7 del complejo de exocisto, quimiocina 28 con motivo C-C, quinasa de proteína-miotonina, subunidad 2 del complejo de condensina, proteína fosfatasa 1H, 5'-nucleotidasa, ADNC FLJ60317, muy similar a la aminoacilasa-1 (EC 3.5.1.14), endofilina-B2, proteína 5 que contiene el dominio de la quinasa FAST, proteína 30 que contiene el dominio de dedo de zinc y SCAN, proteína 136 que contiene el dominio de coiled-coil, proteína 2 que contiene el dominio RCC1 y BTB, regulador 1 de fosfatasa y actina, translocador nuclear del receptor de hidrocarburos arílicos 2, 2-metoxi-6-poliprenil-1,4-benzoquinol metilasa, mitocondrial, proteína 17A que contiene el dominio alfa/beta hidrolasa, proteína 2A que contiene el dominio SH3 y PX, proteína 3 de ribonucleasa P mitocondrial, proteína 2B que contiene el dominio SH3 y PX, subunidad reguladora 37 de la proteína fosfatasa 1, proteína TMEPAI, proteína quinasa quinasa 11 activada por mitógeno, componente del complejo de exosomas RRP43, cofilina-2, proteína FRA10AC1, proteína CIP2A, factor regulador CREB3, quinasa atípica 1 enriquecida con pseudopodio, subfamilia A miembro 5 del casete de unión a ATP, fosfolípido scramblasa 2, subunidad gamma del factor de iniciación de la traducción eIF-2B, proteína 8 que contiene el dominio de asociación de Ras, proteína D de unión a GTP relacionada con Ras, homólogo de la proteína 2 del punto de control de paquiteno, estradiol 17-beta-deshidrogenasa 1, proteína 1 similar a la asociada a la ubiquitina, proteína MAGEC3, proteína FAM118A, potenciador 2 de la procolágeno C-endopeptidasa, homólogo de la proteína 4 de recambio de ARNm, proteína NATD1, proteína FAM135B, proteína del síndrome de Meckel tipo 1, lactadherina, miembro A3 putativo de la subfamilia 2 de butirofilina, miembro A1 de la subfamilia 2 de butirofilina, quinasa asociada al receptor de interleucina-1 4, proteína FAM111B, subunidad de 75 kDa de la NADH-ubiquinona oxidoreductasa mitocondrial, cotransportador protón mioinositol, homólogo del componente B del factor de transcripción TFIIIB, receptor de retrovirus xenotrópico y politrópico 1, prostaglandina E sintasa 2, ribonucleoproteína de enlace a PTB 2, teneurina-4, proteína 1 similar a la proteína 1 de unión al dominio EH, proteína 4 de unión a formina, proteína 1 de unión a NGFI-A, glutamato descarboxilasa 1, ARN helicasa dependiente de ATP putativa TDRD9, proteína 5 similar a DCN1, 3 beta-hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 7, proteína de repetición de tetratricopéptido 5, diacilglicerol quinasa theta, proteína ribosomal 39S L21, mitocondrial, homólogo B2 de cabeza de radio radial 10, factor de transcripción SOX-13, miosina-IXb no convencional, factor 7 asociado a DDB1 y CUL4, proteína tirosina quinasa ABL1, proteína que interactúa con LMNA muscular, metiltransferasa 2 de ARNr, mitocondrial, nucleósido difosfato quinasa 7, proteína similar a la kinesina KIF14, antígeno asociado al melanoma C1, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa y proteína fosfatasa de especificidad dual PTEN, apolipoproteína B-100, probable ARNt (uracil-O(2)-)metiltransferasa, fosfatasa de polifosfatos, proteína argonaute-3, proteína FAM102B, probable factor de intercambio de nucleótidos de guanina MCF2L2, subunidad 1 del complejo de tubulina poliglutamilasa, nefrocistina-4, proteína similar a la proteína transmembrana 1 del labio y paladar hendido, factor 4 asociado al receptor de TNF, proteína que contiene el dominio de la oxidoreductasa dependiente de FAD 2, proteína 7A que contiene el dedo de zinc y el dominio BTB, proteína 89 que contiene la repetición WD, miembro 1 de la ATPasa transportadora de calcio tipo 2C, proteína 2 relacionada con el factor H del complemento, supresor tumoral putativo 2 de la cremallera de leucina, probable N-acetiltransferasa 16, aminotransferasa de ornitina, mitocondrial, polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 16, proteína similar a la 2'-5'-oligoadenilato sintasa, miembro 33 de la familia 25 de transportadores de solutos, proteína LSm10 similar a Sm asociada a ARNm sn U7, homólogo A de la proteína 2 relacionada con la autofagia, homólogo del inhibidor unido a la membrana de BMP y activina, desmetilasa específica de lisina bifuncional e histidil-hidroxilasa MINA, proteína no caracterizada KIAA1841, proteína 2 asociada a la membrana del estroma, proteína FAM98A, CAP-Gly proteína de enlace que contiene dominio 3, proteína SCAl, anoctamin-4, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa B-50, fitanoil-CoA dioxygenasa, peroxisomal, proteína similar a la proteína asociada a la dislexia KIAA0319, proteína ribosomal 28S S16, mitocondrial, retinol deshidrogenasa 8, proteína ribosomal 39S L41, mitocondrial, peptidasa intermedia mitocondrial, proteína FAM83D, transgén MpV17, homólogo murino, glomeruloesclerosis, isoforma CRA_f, sorcina, proteína similar a la proteína 1 putativa sin células germinales, proteína-glutamina gamma-glutamiltransferasa 6, proteína asociada al receptor del factor de crecimiento transformante beta 1, proteína similar a la peineta sexual en la pierna media 4, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7, proteína de unión a ARN putativa Luc7-like 1, transportador de monocarboxilato 5, cadherina-19, proteína de choque térmico putativa HSP 90-beta-3, quinasa 5 del receptor acoplado a proteína G, retinol deshidrogenasa 14, proteína 2A que contiene el dominio UBX, proteína A centromérica similar a la histona H3, proteína C12orf66 UPF0536, helicasa de ARN dependiente de ATP putativa TDRD12, cadena 4 de la oxidoreductasa de ubiquinona-NADH, pirofosfoquinasa 1 de tiamina, sulfotransferasa 1C2, proteína 3 que contiene el dominio SVIM de dedo de cinc, catenina delta-2, miembro 1 de la subfamilia A del canal de cationes de potencial receptor transitorio, proteína 1 del síndrome de Alstrom, cadena alfa-3C/D de tubulina, proteína ribosómica S20 40S, adenina ADN glicosilasa, proteína O-manosa ligada beta-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa 1, antígeno CD63, proteína de dedo de zinc DZIP1, proteína 1 que contiene el dominio discoidina, CUB y LCCL, homólogo de la proteína pelota, tubulina poliglutamilasa TTLL5, S-metil-5'-tioadenosina fosforilasa, antígeno 8 de cáncer de colon definido serológicamente, proteína citoplasmática NCK2, alfa-1,6-manosilglicoproteína 6-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa B, proteína homeodomínio de clase Iroquois IRX-5, subunidad de flavoproteína de succinato deshidrogenasa [ubiquinona] mitocondrial, proteína de repetición de tetratricopéptido 38, aprataxina, transportador de fosfato dependiente de sodio 1, proteína 1 que contiene el dominio similar a la oxidoreductasa, proteína P, proteína C homóloga 1 bicaudal, subunidad beta-1 del canal de potasio dependiente de voltaje, Regulador de la elongación de

los telómeros helicasa 1, probable ATPasa IIB transportadora de fosfolípidos, sideroflexina-1, fosforribosilformilglicinamidina sintasa, proteína de repetición de tetratricopeptido 39B, proteína no caracterizada KIAA1210, N-acil-aromático-L-aminoácido amidohidrolasa (formadora de carboxilato), receptor beta del factor de crecimiento transformante tipo 3, inhibidor de metaloproteinasa 4, quinasa del receptor beta-adrenérgico 2, dipeptidil peptidasa 4, proteína SMG5, miembro 5 de la familia del antígeno P, carbohidrato sulfotransferasa 9, proteína 21 que contiene el dominio SCAN y el dedo de zinc, proteína 7 con dedo de zinc, proteína 430 con dedo de zinc, dipeptidasa Xaa-Pro, proteína ECT2, proteína FAM161A, inhibidor zeta de NF-kappa-B, proteína 860 con dedo de zinc, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 40, proteína relacionada con Ras Ral-A, proteína relacionada con Ras Rab-17, pérdida de proteína de la región cromosómica 1 de heterocigosidad 12, proteína relacionada con Ras Rab-13, proteína relacionada con Ras Rab-34, proteína similar a la que interactúa con la filamina A 1, miembro 3 del grupo A de la subfamilia 4 del receptor nuclear, proteína 1 ligada al cromosoma X que contiene repetición de armadillo, antígeno CD302, proteína 141 con dedo de cinc, proteína 3 que contiene dominio Tudor, proteína 3 similar a RanBP2 y que contiene dominio GRIP, creatina quinasa tipo S, mitocondrial, cadena pesada 5 de dineína, axonemal, ligasa de proteína ubiquitina E3 UBR3, proteína 1 de unión al ADN con repetición WD y caja HMG, proteína 1 de unión al retinaldehído, enzima conjugadora de ubiquitina E2 Q1, proenzima S-adenosilmetionina descarboxilasa, proteína 2 que contiene dominios RUN y FYVE, proteína 5 del síndrome de Bardet-Biedl, treslina, proteína alfa-3 de unión en hendidura, quinasa 3 regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual, miembro 2 de la subfamilia M del canal de cationes de potencial de receptor transitorio, proteína 1 similar a MICAL, translocador nuclear del receptor de hidrocarburos arálicos, 5-desmetoxiubiquinona hidroxilasa, mitocondrial, proteína básica 1 de espermática redonda, glutatión S-transferasa theta-2B, proteína 14 que contiene el dominio de unión al calcio EF-hand, miembro 4 de la subfamilia C de homólogos de Dnaj, proteína simiato, proteína ribosomal 60S L35a, dominio N-terminal de la peptidasa LON y proteína 2 de dedo RING, quinasa bifuncional UDP-N-acetylglucosamina 2-epimerasa/N-acetylmannosamina, proteína alternativa MKKS, miembro 15 de la familia del dominio TBC1, proteína 5A que contiene el dominio similar al dedo PHD, miembro 14 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, proteína PRR5-ARHGAP8, homólogo de la proteasa de membrana interna mitocondrial ATP23, proteína relacionada con la proteína 1 que interactúa con huntingtina, subunidad alfa del proteasoma tipo 1, factor de transcripción IIIA, proteína 1 que contiene el dominio similar a PARN de la ribonucleasa específica de poli(A), cadena ligera reguladora de miosina 10, activador de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, caspasa-2, proteína activadora de GTPasa Rho SLIT-ROBO 1, miembro B de la familia de proteínas de la LLC/linfoma 7 de células B, proteína no caracterizada C10orf88, proteína ribosomal 39S L51, mitocondrial, proteína 1 que contiene motivo de unión a ARN y de tipo CCHC con dedo de cinc, helicasa de ADN MCM8, proteína similar al receptor Fc 3, proteína 35 que contiene motivo tripartito, proteína activadora de GTPasa Rho 11B, proteína ribosomal S6 quinasa alfa-2, proteína fosfatasa 3 de especificidad dual, proteína transmembrana 8A, serina proteasa 56, potenciador del conector de la supresora de quinasa de ras 3, proteína FAM167B, proteína que contiene el dominio de la hélice enrollada 77, homólogo de la proteína inductora de hidrocefalia, proteína similar a la serina beta-lactamasa LACTB, mitocondrial, miembro 1 de la familia de transportadores de solutos 40, proteína transmembrana asociada a lisosomas 4B, subunidad SAP30L del complejo de histona desacetilasa, proteína que contiene el dominio de homología de lipoxigenasa 1, alfa-1-antitrompínsina, subunidad alfa del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, probable serina carboxipeptidasa CPVL, homólogo de Teashirt 3, subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13, nexina clasificadora-21, proteína 2 que interactúa con torsina-1A, isoforma IFRG15, proteína DST, cadena catalítica de la carboxipeptidasa N, proteína 1 que contiene el dominio de la aspartato beta-hidroxilasa, proteína FAM69B, miembro 1 de la familia de la pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectonucleótidos, proteína 13 que contiene el dominio de la hélice enrollada, proteína 703 con dedo de cinc, receptor II-b de la región Fc de la inmunoglobulina gamma de baja afinidad, proteína putativa similar a la estereocilina, proteína 6 que contiene el dominio de unión al calcio EF-hand, proteína 34 que contiene el dominio BTB y el dedo de cinc, glutatión S-transferasa theta-1, proteína 1 inducida por anfoterina, receptor relacionado con el factor de crecimiento epidérmico tipo Delta y Notch, proteína 23 asociada a sinaptosomas, proteína romboide inactiva 2, timidina fosforilasa, receptor olfativo 4M2, homólogo de la proteína mago nashi, Nidogen-1, gen sobreexpresado en tumores de próstata 1 proteína, proteína similar al factor de ribosilación de ADP 5B, miembro 7 de la familia de dominios TBC1, proteína similar a SEC14 2, subunidad e de la ATP sintasa, mitocondrial, proteína 2 de unión a NGFI-A, inhibidor de la peptidasa 15, proteína alfa que contiene repeticiones tetratricopeptídicas ricas en glutamina pequeña, proteína 4C que contiene repeticiones ricas en leucina, homólogo de la proteína RTF1 asociada a la ARN polimerasa, subunidad 2 del factor de iniciación de la transcripción IIA, pseudouridina-5'-fosfatasa, proteína 583 con dedo de zinc, proteína 280D con dedo de zinc, subunidad RPC10 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, subunidad beta de ligasa de fenilalanina-ARNt, fructosa-bisfosfato aldolasa C, acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena corta/ramificada, mitocondrial, geranilgeranil transferasa tipo 2 subunidad beta, ARNT (guanina(37)-N1)-metiltransferasa, endonucleasa de unión cruzada probable EME2, subunidad alfa-3 del receptor de acetilcolina neuronal, carbohidrato sulfotransferasa 5, proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 20, proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina, proteína similar a la metiltransferasa 25, histona-lisina N-metiltransferasa SUV39H1, proteína 3 que contiene dominios PH y SEC7, proteína 37 que contiene dominios BTB y dedo de zinc, kinesina asociada a cromosomas KIF4A, subunidad beta-2 del canal de potasio dependiente de voltaje, cotransportador de sodio/mioinositol, proteína 42 similar a Kelch, proteína ubiquitina ligasa E3 putativa UNKL, subunidad alfa-1 del receptor de interleucina-13, proteína centrosomal de 295 kDa, proteína 2 que contiene el dominio de la familia Sec1, xilulosa quinasa, proteína no caracterizada KIAA0930, factor de intercambio de nucleótidos de guanina DBS, proteína homeobox 1 ALX, homólogo de la proteína 72 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares, beta-citrilglutamato

sintasa B, proteína ribosómica 60S similar a L3, proteína orai-2, proteína 3 del linfoma de células B, proteína quinasa de serina/treonina Nek9, homólogo de la proteína lin-9, N-alfa-acetiltransferasa 11, intersectina-2, proteína 1 de unión al elemento sensible a Ras, cadena intermedia 1 de dineína citoplasmática 1, proteína relacionada con Ras inducida por dexametasona 1, proteína similar a un canal transmembrana 6, proteína similar a Rab 3, proteína de reparación de desajustes de ADN Msh3, proteína de fusión POM121 y ZP3, proteína transmembrana 230, subunidad beta de la subunidad reguladora B de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, factor 10 de biogénesis de peroxisoma, proteína 1 similar a la asociada al filamento de actina 1, colina quinasa alfa, proteína no caracterizada C1orf21, proteína 1 del elemento central del complejo sinaptonémico, proteína 63 ribosomal, mitocondrial, ligasa de proteína ubiquitina E3 MEX3C que se une al ARN, proteína 4 de repetición de anquirina y SOCS, proteína 3 de transporte de ácidos grasos de cadena larga, factor 1 de exportación de ARN nuclear, miembro 3 de la subfamilia G del canal dependiente de voltaje de potasio, proteína 138 que contiene el dominio de superenrollado, proteína no caracterizada C19orf60, proteína homeobox tipo cut 1, proteína 2 que contiene repeticiones de armadillo, proteína ribosomal 28S S5, mitocondrial, subunidad A del factor de ensamblaje de cromatina 1, factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 39, homólogo del factor de transcripción SPT20, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF14, proteína 2 del gen candidato a supresor de tumores de glioma, subunidad DHDDS del complejo deshidrodolicildiftasa, proteína 3 que interactúa con el receptor nuclear, franja radical de beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa, proteína transmembrana 51, miembro 5 del receptor Scavenger de clase A, proteína FAM167A, protogenina, proteína D2 que contiene el dominio EF-hand, proteína 144A que contiene el dominio de coiled-coil, criptocromo-2, proteína similar al factor de ribosilación de ADP 4D, homólogo beta de partición defectuosa 6, HCG2002594, isoforma CRA_c, proteína 1 que contiene repeticiones ricas en leucina y repeticiones WD, proteína ribosómica L39 60S, homólogo de la proteína 1 de división nuclear meiótica, ADNc FLJ57726, muy similar a la ribonucleoproteína nuclear heterogénea H3, factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos, proteína superenrollada 2 rica en arginina/serina, citocromo P450 2U1, proteína 1 que contiene dominio THAP, Horn s 2, proteína CREG2, proteína 1 que contiene dedos de zinc de tipo FLYWCH, proteína similar a romboide, proteína quinasa de serina/treonina VRK2, acil-coenzima A tioesterasa THEM4, proteína 1 de unión a UHRF1, variante 6 de la proteína de unión a ARN EWS, proteína 1 codificada por Y específica de testículo, miembro A2 de la subfamilia 2 de butirofilina, proteína similar al extremo N de CDKN2AIP, proteína 3 que interactúa con HIRA, proteína FAM199X, subunidad 12B del cuerpo multivesicular, proteína 1 asociada al huso y al centriolo, proteína 2 que contiene el dominio COBW, glicerol quinasa, enzima conjugadora de ubiquitina E2 (independiente de E3), proteína no caracterizada KIAA1211, histona-lisina N-metiltransferasa SETMAR, proteína 1 inducida por arginina vasopresina, condroitín sulfato sintasa 3, caspasa-9, proteína transformadora de SHC 3, proteína tumoral D53, proteína 1 que contiene el dominio ENTH, proteína no caracterizada C19orf52, proteína sigma 14-3-3, miembro A de la familia de proteínas de LLC/linfoma 7 de células B, proteína 3A que contiene el dominio AAA de la familia ATPasa, proteína cargada proteína 1b del cuerpo multivesicular, factor activador de plaquetas acetilhidrolasa 2, citoplasmático, proteína activadora de GTPasa del factor de ribosilación de ADP 1, subunidad 6 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, proteína similar a la metiltransferasa 8, proteína relacionada con la folistatina 5, miembro 6 de la subfamilia B del casete de unión a ATP, mitocondrial, proteína homóloga fem-1 C, proteína que contiene dominio de repetición de anquirina 20B, proteína homóloga 1 que contiene dominio PH expresado en la zona ventricular, proteína beta-1 de unión en hendidura, subunidad 1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa, frataxina, mitocondrial, E3 ubiquitina-proteína ligasa TRIM32, proteína maestro, proteína serina/treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor, 2'-5'-oligoadenilato sintasa 2, regulador de transcripciones sin sentido 2, ATP-canal de potasio rectificador interno sensible 10, supresor tumoral asociado a microtúbulos 1, inhibidor de metaloproteinasa 3, proteína homeobox SEBOX, miembro 1 del grupo A de la subfamilia 4 de receptores nucleares, carboxipeptidasa M, proteína beta que contiene repeticiones tetratricopeptídicas ricas en glutamina pequeña, alfa-aminoacílico semialdehído deshidrogenasa, proteasa de cisteína ATG4C, variante 1 de IL6ST nirs, proteína ribosómica L38 60S, cofactor de transcripción HES-6, proteína no caracterizada C17orf98, proteína RING finger 10, cadena B de alfa-cristalina, probable helicasa de ARN dependiente de ATP DHX40, transcobalamina-1, proteína argonaute-2, proteína argonaute-4, miembro 2 de la familia A del dominio de homología de pleckstrina, proteína 1 rica en arginina/serina, chaperona E específica de tubulina, factor asociado a ELL 1, regulador de fosfatasa y actina, proteína que contiene repeticiones WD/similar a F-box TBL1XR1, osteopontina, carbohidrato sulfotransferasa 11, receptor olfativo 52E1, proteína similar a HBS1, proteína con dedo de zinc 43, proteína que contiene dominio COMM 10, proteína de unión al subcomponente Q del componente 1 del complemento, mitocondrial, subunidad 6 del factor de iniciación de la transcripción TFIID, de iniciación de la transcripción TFIID tipo subunidad 7, proteína de unión al factor de crecimiento transformante latente beta 2, proteína con dedo de zinc 280B, N-acetilglucosamina-1-fosfodiéster alfa-N-acetilglucosaminidasa, proteína B relacionada con Myb, proteína con dedo de zinc 212, proteína de captación de calcio 1, mitocondrial, proteína ubiquitina ligasa E3 ZNRF1, fosfomevalonato quinasa, ytransportador de aminoácidos básicos mitocondriales, proteína homóloga tweety 2, proteína quinasa inducible por BMP-2, histona acetiltransferasa KAT7, proteína relacionada con Ras Rab-6B, proteína 9 que contiene el dominio BTB/POZ, proteína relacionada con la fosfatasa de lípidos tipo 3, proteína del grupo A de la anemia de Fanconi, proteína activadora de GTPasa específica de Ran, proteína ribosomal 39S L48, mitocondrial, CTP sintasa 1, proteína 6 de tipo MYM con dedo de zinc, proteína homóloga tweety 3, quinasa asociada al receptor de interleucina-1, proteína de distribución nuclear homóloga nudE 1, factor similar a Krueppel 5, proteína A1 relacionada con Bcl-2, proteína efectora pequeña 2 CDC42, proteína 1A que contiene el dominio GRAM, proteína centrosomal de 131 kDa, hexakisfosfato de inositol y difosfoinositol-pentakisfosfato quinasa 2, proteína Presequence, mitocondrial, proteína de membrana no caracterizada C19orf24, proteína 1 que contiene dominios de clase A del receptor de LDL y MAM,

cadena 2 de la oxidoreductasa de NADH-ubiquinona, proteína 1 monooxigenasa similar a DBH, reductasa de biliverdina A, tetraspanina-14, cadena 4L de la oxidoreductasa de NADH-ubiquinona, canal catiónico dependiente de estrés permeable al calcio 1, proteína ribosomal L14 60S, proteína adaptadora con superenrollado que contiene dominio WW, poli [ADP-ribosa] polimerasa 11, proteína 4 que contiene motivo KN y dominio de repetición de anquirina, 5 proteína 6 del dominio de unión a metil-CpG, proteína G que contiene dominio IQ, ionotrópico del receptor de glutamato, kainato 5, proteína 1 que estimula la apoptosis de p53, homólogo beta de la proteína Transformer-2, ligasa de succinil-CoA [formadora de ADP/GDP] subunidad alfa, mitocondrial, polipéptido ligero de neurofilamento, proteína multifuncional 2 que interactúa con el complejo de la sintetasa de ARNt de aminoacilo, proteína FAM73B, subunidad 10 LRRC8B del canal aniónico regulado por volumen, receptor olfativo 51G2, hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina 15 24, integrina alfa-2, miembro 1 de la subfamilia B del homólogo de Dnaj, subtipo EP4 del receptor de prostaglandina E2, proteína transmembrana 186, proteína de unión al ARN homóloga Musashi 2, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 5-fosfatasa 2, cotransportador de sodio/yoduro, protocadherina-18, subunidad 8 del complejo de partículas de proteína 20 de tráfico, protocadherina alfa-1, inhibidor de NF-kappa-B epsilon, trans-2-enoil-CoA reductasa peroxisomal, proteína GPR108, Translocasa ADP/ATP 1, proteína no caracterizada C4orf36, proteína de anclaje de glicosilfosfatidilinositol 25 que contiene dominio MAM 1, péptidos natriuréticos A, subunidad PAN3 de ribonucleasa específica de poli(A) dependiente de PAB, proteína de dedo de zinc con dominios KRAB y SCAN 2, proteína no caracterizada C11orf63, acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena corta, mitocondrial, proteína quinasa de tirosina TXK, antígeno linfocítico 6E, glicoproteína de membrana OX-2, anexina A9, papilisina-1, tioldulfato sulfurotransferasa, ligasa de treonina-ARNt, mitocondrial, proteína de dedo de zinc 362, proteína 1 que interactúa con beta-catenina, homólogo 4 de lisil oxidasa, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa Cw-8, miosina-Vb no convencional, Miosina-XIX no convencional, GPI inositol-desacilasa, proteína 4 del dominio de unión a metil-CpG, proteína 2 del dominio PDZ y LIM, esfingosina-1-fosfato liasa 1, factor de iniciación de la traducción dependiente de CBP80/20, receptor nuclear ROR-beta, sulfhidrilo oxidasa 2, socio de Y14 y mago, plexina-A1, proteína central de sialomucina 24, proteína similar a L1 de la molécula de adhesión de células neuronales, proteína 2 de membrana del lisosoma, miembro 1 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, proteína reguladora de señales delta.

De acuerdo con realizaciones preferentes, el al menos un péptido o proteína antigenéticos codificados por la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, puede derivarse de un antígeno tumoral mutado seleccionado entre ZFH3 (R1893G), XPO1 (E571K), VHL (S111N; S65*; S68*), VHL (L89H), UBR5 (E2121K), U2AF1 (S34F), TSC2 (variante de empalme), TTRAP (S722F), TP53 (A159P; A159V; A161T; C135F; C135Y; C141Y; C176F; C176Y; C229Y; C238F; C238Y; C242A; C242F; C275F; C275Y; C277F; Español: D259Y; D281N; D281Y; E198*; E204*; E221*; E224D; E271K; E285*; E285K; E286K; E294*; E298*; E56*; F134L; G154A; G244C; G244D; G244S; G245C; G245D; G245S; G245V; G262V; G266*; G266E; G266R; G266V; H179L; H179R; H179Y; H193L; H193P; H193R; H193Y; H214R; I195T; I255F; K132E; K132N; K132R; L130F; L194R; M2371; N239*; N239S; P151H; P151S; P152L; P177R; P250L; P278A; P278L; P278R; P278S; P27L; Q104*; Q136*; Q144*; Q167*; Q192*; Q317*; Q331*; R110L; R156P; R158G; R158H; R158L; R175G; R175H; R196*; R196P; R213*; R213Q; R248Q; R248W; R249G; R249M; R249S; R249W; R267P; R273C; Y163C; Y205C; Y220C; Y234C; Y236C), STK11 (variante de empalme), STIP1 (variante de empalme), STAG2 (variante de empalme), SPOP (F133L), SPEN (R806T), SOX17 (S403I), SMO (L412F), SMARCA4 (G1232S; R1135W; T910M), SMARCA1 (variante de empalme), SMAD4 (R361C; R361H; R445*), SF3B1 (G742D; K700E), SETD2 (variante de empalme), SCA1 (Q155H), RUNX1 (R201*), 30 RRAS2 (Q72L), RQCD1 (P131L), RPSAP58 (Q111E), RNF43 (G659V), RHOA (E40Q), RHEB (Y35N), RB1 (R579*), RAC1 (P29S), PTPRB (D1778N), PTPN11 (G503V; T468M), PTEN (A328Q; P248T; Q298*; R130*; R130G; R130L; R130P; R130Q; R233*; R335*; S170N; T319*; Y27D), PPP6C (R301C; S307L), PPP2R1A (P179R; R183W), POLE (variante de empalme), PIK3R1 (G376R; K567E; N564D), PIK3CA (C420R; C901F; D350G; E110delE; E453K; E542K; E545A; E545G; E545K; E726K; E81K; G1049R; G118D; H1047L; H1047R; K111E; K111N; M1043I; M1043V; N1044K; N345K; Q546K; Q546P; Q546R; R108H; R38H; R88Q; R93Q; V344G; V344M), PBRM1 (variante de empalme), PABPC3 (A313R), NRAS (G12C; G12D; G13D; G13R; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R), NPM1 (Q289S; W288L), NOTCH1 (E2515V), NFE2L2 (D29H; E79Q; R34G), NF1 (K1661G; R440*), NCOR1 (variante de empalme), MYD88 (L265P), MYCN (P44L), MUC4 (H4205Q), MLL3 (variante de empalme), MLL2 (variante de empalme), MGA (R2435Q), MED12 (L1224F), MAX (H28R; R60Q), MAP2K4 (S184L), MAP2K1 (E203K; P124S), LRPPRC (variante de empalme), KRAS (A146T; G12A; G12C; G12D; G12F; G12R; G12S; G12V; G13C; G13D; K117N; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R), KIT (D816V), KDR (S1100F), KDM6A (Q555*), ING1 (R339*), IDH2 (R140Q; R172K), IDH1 (R132C; R132G; R132H; R132S), HRAS (G12D; G13V; Q61K; Q61R), HIST1H3B (E74K), HERC2 (variante de empalme), GNAS (R201C), GATA3 (P409A), FRG1 (E176*), FLT3 (D835Y), FGFR3 (S249C), FGFR2 (N550K; S252W), FBXW7 (G423V; R465C; R465H; R479Q; R505C; R505G), FAT1 (variante de empalme), FANCD2 (variante de empalme), ERBB4 (R711C), 40 ERBB3 (D297Y; V104L; V104M), ERBB2 (D769Y; L755S; R678Q; S310F; V842I), EP300 (D1399N), EIF2AK3 (R911E), EGFR (A289T; A289V; G598V; L858R; L861Q; R108K; R222C), EEF1B2 (S43G), DNMT3A (R882C; R882H), CUL3 (variante de empalme), CUL1 (E485K), CTNNB1 (D32N; D32Y; G34E; G34R; S33C; S33F; S33Y; S37A; S37C; S37F; Aviones no tripulados; T41I), CTCF (R448*), CSNK2A1 (H236R), CREBBP (R1446C), CR1 (E2220*; R2194*), CNOT3 (E20K), CLOCK (L123*), CLCC1 (P406Q), CLASP2 (M965W), CIC (R215W), CHD8 (variante de empalme), CHD4 (R1162W; R975H), CEP290 (I556N), CDKN2A (D84N; E120*; E88*; H83Y; P114L; P48L; Q50*; R58*; R80*; W110*), CDH1 (variante de empalme), CARM1 (A202V), BRAF (G466V; K601E; N581S; V600E; V600K), BAP1 (variante de empalme), B2M (L15F), ATRX (R1426*), ATM (variante de empalme), ARID2 (S297F), ARID1A (R1276*; R1335*; R1989*; R2158*; R693*), ARFGAP3 (N299M), APC (E1374*; F1491L; Q1367*; Q1378*; R1114*; R1450*; R213*; R216*; R302*; R564*; R805*; R876*; S1346*; T1556N), ALK (F1174L; R1275Q), 50 55 60

- AKT1 (E17K), ACVR2A (K437R), precursor específico de antígeno prostático, antígeno de cáncer de pulmón Kita-kyushu 1, trofoblasto glicoproteína, inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A, inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A, isoformas 1/2/3, supresor de tumores múltiple 1/inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 4 p16, GTPasa NRas o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichos antígenos tumorales mutados, o cualquier combinación de los mismos. (Los cambios de secuencia a nivel de proteína con un asterisco se describen como eliminación de aminoácidos que introducen un codón de parada de la traducción inmediata). De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial de acuerdo con la invención puede codificar en su al menos una región codificante al menos un péptido o proteína antigenicos que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 - 76474 o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias, preferentemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso con mayor preferencia al menos un 85%, incluso más preferiblemente al menos 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.
- Según realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial según la invención puede codificar en su al menos una región codificante al menos un péptido o proteína antigenicos que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos según las SEQ ID NO: 1 - 504 de la solicitud de patente WO2017182634 (como se enumera en la Tabla 1) o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.
- 25 Por consiguiente, la región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial según la invención puede comprender preferiblemente una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 27946 - 52172, 76495 - 76514, 52173 - 76399, 76570 - 76589, 76515 - 76549, 76590 - 76624 o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias, que preferentemente comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso con mayor preferencia al menos un 85%, incluso más preferiblemente al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.
- 30 Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial según la invención puede comprender en su al menos una región codificante al menos una secuencia de ácido nucleico según las SEQ ID NO: 505 - 4536 de la solicitud de patente WO2017182634 (como se enumera en la Tabla 1) o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene, en orden creciente de preferencia, al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70 %, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.
- 35 Según realizaciones particularmente preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede codificar en su al menos una región codificante un péptido o proteína antigenicos derivado de un antígeno tumoral seleccionado entre BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, Gastrina, VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, Survivina, MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, precursor de antígeno específico de próstata, antígeno de cáncer de pulmón Kita-kyushu 1, trofoblasto glicoproteína, quinasa dependiente de ciclina. inhibidor 2A, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A, isoformas 1/2/3, supresor tumoral múltiple 1/inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 4 p16, GTPasa NRas, o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichos antígenos tumorales, o cualquier combinación de los mismos.
- 40 Antígenos bacterianos, virales, protozoarios y fúngicos
- 45 Según otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido o proteína antigenicos derivados de un antígeno bacteriano, viral, protozoario o fúngico.
- 50 Preferiblemente, dicho al menos un péptido o proteína antigenicos codificados por la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, puede derivarse de un antígeno bacteriano, viral, protozoario o fúngico derivado de Agrobacterium tumefaciens, Ajellomyces dermatitidis ATCC 60636, Alphapapillomavirus 10, orthohantavirus Andes, virus Andes CHI-7913, Aspergillus terreus NIH2624, virus de la hepatitis E aviar, Babesia microti, Bacillus anthracis, bacterias, Betacoronavirus England 1, Blattella germanica, Bordetella pertussis, virus de la enfermedad de Borna Giessen cepa He/80, Borrelia burgdorferi B31, Borrelia

burgdorferi CA12, *Borrelia burgdorferi* N40, *Borrelia burgdorferi* ZS7, *Borrelia garinii* IP90, *Borrelia hermsii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Bos taurus*, *Brucella melitensis*, *Brugia malayi*, *Bundibugyo ebolavirus*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia pseudomallei* K96243, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter upsaliensis*, *Candida albicans*, *Cavia porcellus*, virus Chikungunya, Virus chikungunya MY/08/065, Virus chikungunya Singapur/11/2008, cepa de virus chikungunya LR2006_OPY1 IMT/Isla de la Reunión/2006, cepa de virus chikungunya S27-prototipo africano, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia trachomatis* Serovar D, *Chlamydiae*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile* BI/NAP1/027, *Clostridium tetani*, virus Convict Creek 107, *Corynebacterium diphtheriae*, virus Cowpox (Brighton Red), viruela blanca, *Coxsackievirus A16*, *Coxsackievirus A9*, *Coxsackievirus B1*, *Coxsackievirus B2*, *Coxsackievirus B3*, *Coxsackievirus B4*, orthonairovirus de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, *Cryptosporidium parvum*, virus del dengue, virus del dengue 1, virus del dengue 1 Nauru/West Pac/1974, virus del dengue 1 PVP159, virus del dengue 1 Singapur/S275/1990, virus del dengue 2, virus del dengue 2 D2/SG/05K4155DK1/2005, virus del dengue 2 Jamaica/1409/1983, virus del dengue 2 Puerto Rico/PR159-S1/1969, virus del dengue 2 cepa 43, virus del dengue 2 Tailandia/16681/84, virus del dengue 2 Tailandia/NGS-C/1944, virus del dengue 3, virus del dengue 4, virus del dengue 4 Dominica/814669/1981, virus del dengue 4 Tailandia/0348/1991, virus del dengue tipo 1 Hawaii, virus - Mayinga, Zaire, 1976, *ebolavirus*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Echovirus E11*, *Echovirus E9*, *Ehrlichia canis* str. Jake, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia chaffeensis* str. de Arkansas, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba histolytica* YS-27, *Enterococcus faecium*, *Enterovirus A*, *Enterovirus A71*, *Enterovirus C*, *Escherichia coli*, *Fasciola gigantica*, *Fasciola hepatica*, *Hantavirus de las Cuatro Esquinas*, *Francisella tularensis*, *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* LVS, *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* SCHU S4, *Gambierdiscus toxicus*, virus GB C, *Glossina morsitans morsitans*, *Gnathostoma binucleatum*, Gp160, subtipo H1N1, subtipo H5N1, *Haemophilus influenzae* NTHi 1128, *Haemophilus influenzae* serotipo B, *Haemophilus influenzae* subtipo 1H, *ortohantavirus Hantaan*, virus Hantaan 76-118, genotipo D del VHB, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* 26695, *Heligmosomoides polygyrus*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis B adr4, virus de la hepatitis B ayw/France/Tiollais/1979, genotipo D del virus de la hepatitis B, subtipo adr del virus de la hepatitis B, subtipo adw del virus de la hepatitis B, subtipo adw2 del virus de la hepatitis B, subtipo del virus de la hepatitis B adyw, virus de la hepatitis B subtipo AYR, virus de la hepatitis B subtipo ayw, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis C (aislado 1), virus de la hepatitis C (aislado BK), virus de la hepatitis C (aislado Con1), virus de la hepatitis C (aislado Glasgow), virus de la hepatitis C (aislado H), virus de la hepatitis C (aislado H77), virus de la hepatitis C (aislado HC-G9), virus de la hepatitis C (aislado HCV-K3a/650), virus de la hepatitis C (aislado japonés), virus de la hepatitis C (aislado JK049), virus de la hepatitis C (aislado NZL1), virus de la hepatitis C (aislado Taiwán), genotipo 1 del virus de la hepatitis C, genotipo 2 del virus de la hepatitis C, genotipo 3 del virus de la hepatitis C, genotipo 4 del virus de la hepatitis C, genotipo 5 del virus de la hepatitis C, genotipo 6 del virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis C HCT18, virus de la hepatitis C HCV-KF, aislado del virus de la hepatitis C HC-J1, aislado del virus de la hepatitis C HC-J6, aislado del virus de la hepatitis C HC-J8, virus de la hepatitis C JFH-1, virus de la hepatitis C subtipo 1a, virus de la hepatitis C subtipo 1a Chiron Corp., virus de la hepatitis C subtipo 1b, virus de la hepatitis C subtipo 1b AD78, aislado del virus de la hepatitis C subtipo 1b BE-11, virus de la hepatitis C subtipo 1b JK1, virus de la hepatitis C subtipo 2a, virus de la hepatitis C subtipo 2b, virus de la hepatitis C subtipo 3a, virus de la hepatitis C subtipo 5a, virus de la hepatitis C subtipo 6a, virus de la hepatitis delta, virus de la hepatitis delta TW2667, virus de la hepatitis E, virus de la hepatitis E (cepa Birmania), virus de la hepatitis E virus (cepa México), virus de la hepatitis E SAR-55, virus de la hepatitis E tipo 3 Kernow-C1, virus de la hepatitis E tipo 4 JAK-Sai, *hepatovirus A*, virus de la hepatitis B de la garza, virus del herpes simple (tipo 1/cepa 17), *Herpesviridae*, VIH-1 CRF01_AE, VIH-1 grupo O, VIH-1 M:A, VIH-1 M:B, VIH-1 M:B_89.6, VIH-1 M:B_HXB2R, VIH-1 M:B_MN, VIH-1 M:C, VIH-1 M:CRF01_AE, VIH-1 M:G, VIH-1 O_ANT70, adenovirus humano 11, adenovirus humano 2, adenovirus humano 40, adenovirus humano 5, alfaherpesvirus humano 1, alfaherpesvirus humano 2, alfaherpesvirus humano 3, betaherpesvirus humano 5, betaherpesvirus humano 6B, bocavirus 1, bocavirus humano 2, bocavirus humano 3, coronavirus humano 229E, coronavirus humano OC43, retrovirus endógeno humano, retrovirus endógeno humano H, retrovirus endógeno humano K, enterovirus humano 71 subgenogrupo C4, gammaherpesvirus humano 4, gammaherpesvirus humano 8, virus de la hepatitis A humana Hu/Australia/HM175/1976, virus del herpes humano 1 cepa KOS, virus del herpes humano 2 cepa 333, virus del herpes humano 2 cepa HG52, virus del herpes humano 3 H-551, vacuna contra el virus del herpes humano 3 cepa Oka, virus del herpes humano 4 cepa B95-8, virus del herpes humano 4 tipo 1, virus del herpes humano 4 tipo 2, virus del herpes humano 5 cepa AD169, virus del herpes humano 5 cepa Towne, virus del herpes humano 6 (cepa Uganda-1102), virus del herpes humano 7 cepa JI, virus del herpes humano 7 cepa virus de inmunodeficiencia humana 1, virus de inmunodeficiencia humana 2, virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (aislado YU2), virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (AISLADO JRCSF), virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (AISLADO NEW YORK-5), virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (AISLADO SF162), virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (AISLADO SF33), virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 BH10, metaneumovirus humano, ortopneumovirus humano, virus del papiloma humano, virus del papiloma humano tipo 11, virus del papiloma humano tipo 16, virus del papiloma humano tipo 18, virus del papiloma humano tipo 29, virus del papiloma humano tipo 31, virus del papiloma humano tipo 33, virus del papiloma humano tipo 35, virus del papiloma humano tipo 39, virus del papiloma humano tipo 44, virus del papiloma humano tipo 45, virus del papiloma humano tipo 51, Virus del papiloma humano tipo 52, Virus del papiloma humano tipo 58, Virus del papiloma humano tipo 59, Virus del papiloma humano tipo 6, Virus del papiloma humano tipo 68, Virus del papiloma humano tipo 6b, Virus del papiloma humano tipo 73, Virus para influenza 3 humano (cepa NIH 47885), Parechovirus humano 1, Parvovirus humano 4, Parvovirus humano B19, Poliovirus humano 1, Poliovirus humano 1 Mahoney, Poliovirus humano 3, Poliomavirus humano 1, Virus respiratorio sincitial humano (cepa

RSB1734), Virus respiratorio sincitial humano (cepa RSB6190), Virus respiratorio sincitial humano (cepa RSB6256), Virus respiratorio sincitial humano (cepa RSB642), Virusvirus respiratorio sincitial (subgrupo B/cepa 18537), virus respiratorio sincitial humano A, virus respiratorio sincitial humano A cepa Long, virus respiratorio sincitial humano A2, virus respiratorio sincitial humano S2, respirovirus humano 3, rinovirus humano A89, rotavirus humano A, virus 5 linfotrófico de células T humanas tipo 1 (aislado del Caribe), virus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (aislado MT-2), virus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (cepa ATK), virus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (aislado africano), virus linfotrófico de células T humanas 1, virus linfotrófico de células T humanas 2, virus de la gripe A, virus de la gripe A (A/Anhui/1/2005(H5N1)), virus de la gripe A (A/Anhui/PA-1/2013(H7N9)), virus de la gripe A (A/Argentina/3779/94(H3N2)), virus de la gripe A (A/Auckland/1/2009(H1N1)), virus de la gripe A (A/Bar-headed 10 Goose/Qinghai/61/05(H5N1)), virus de la gripe A (A/Brevig Mission/1/1918(H1N1)), virus de la gripe A (A/California/04/2009(H1N1)), virus de la gripe A (A/California/07/2009(H1N1)), virus de la gripe A (A/California/08/2009(H1N1)), virus de la gripe A (A/California/10/1978(H1N1)), virus de la gripe A (A/Christchurch/2/1988(H3N2)), virus de la gripe A (A/Cordoba/3278/96(H3N2)), virus de la gripe A (A/Francia/75/97(H3N2)), virus de la gripe A (A/Fujian/411/2002(H3N2)), virus de la gripe A (A/Hong Kong/01/2009(H1N1)), virus de la gripe A (A/Hong Kong/1/1968(H3N2)), virus de la gripe A (A/Indonesia/CDC699/2006(H5N1)), virus de la gripe A (A/Iran/1/1957(H2N2)), virus de la gripe A (A/Memphis/13/1978(H1N1)), virus de la gripe A (A/Memphis/4/1980(H3N2)), virus de la gripe A (A/Nanchang/58/1993(H3N2)), virus de la gripe A (A/New York/232/2004(H3N2)), virus de la gripe A (A/New York/15/94(H3N2)), virus de la gripe A (A/New York/17/94(H3N2)), virus de la gripe A (A/Ohio/3/95(H3N2)), 15 virus de la gripe A (A/Otago/5/2005(H1N1)), virus de la gripe A (A/Puerto Rico/8/1934(H1N1)), virus de la gripe A (A/Shangdong/5/94(H3N2)), virus de la gripe A (A/Islas Salomón/3/2006 (Paso a través de huevos)(H1N1)), virus de la gripe A (A/Carolina del Sur/1/1918(H1N1)), virus de la gripe A/swine/Hong Kong/126/1982(H3N2)), virus de la gripe A (A/swine/Iowa/15/1930(H1N1)), virus de la gripe A (similar a A/Sydney/05/97(H3N2)), virus de la gripe A (A/Texas/1/1977(H3N2)), virus de la gripe A (A/Udorn/307/1972(H3N2)), virus de la gripe A (A/Uruguay/716/2007(H3N2)), virus de la gripe A (A/USSR/26/1985(H3N2)), virus de la gripe A (A/Viet Nam/1203/2004(H5N1)), virus de la gripe A (A/Vietnam/1194/2004(H5N1)), virus de la gripe A (A/Wellington/75/2006(H1N1)), virus de la gripe A (A/Wilson-Smith/1933(H1N1)), virus de la gripe A (A/Wuhan/359/1995(H3N2)), virus de la gripe A (CEPA A/EQUINO/NUEVO MERCADO/76), virus de la gripe B, virus 20 de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis japonesa cepa Nakayama, virus de la encefalitis japonesa Vellore P20778, JC poliomavirus, Junin mammarenavirus, Klebsiella pneumoniae, virus Kumlinge, virus de Marburgo del Lago Victoria - Popp, virus Lassa mammarena, virus Lassa Josiah, Leishmania, Leishmania aethiopica, Leishmania 25 braziliensis, Leishmania braziliensis MHOM/BR/75/M2904, Leishmania chagasi, Leishmania donovani, Leishmania infantum, Leishmania major, Leishmania cepa principal Friedlin, Leishmania panamensis, Leishmania pifanoi, Leptospira interrogans, Leptospira interrogans serovar Australis, Leptospira interrogans serovar Copenhageni, Leptospira interrogans serovar Copenhageni str., Fiocruz L1-130, Leptospira interrogans serovar Lai, Leptospira interrogans serovar Lai str., HY-1, Leptospira interrogans serovar Pomona, Virus de la cereza pequeña 1, Mammarenavirus de la coriomeningitis linfocítica, Morbillivirus del sarampión, cepa del virus del sarampión Edmonston, Poliomavirus de células de Merkel, Mammarenavirus Mobala, virus vaccinia Ankara modificado, Moraxella catarrhalis O35E, Mupapillomavirus 1, micobacteria Mus, Mycobacterium abscessus, Mycobacterium avium, Mycobacterium 30 avium serovar 8, Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, Mycobacterium bovis AN5, Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium bovis BCG str., Pasteur 1173P2, Mycobacterium fortuitum subsp. fortuitum, Mycobacterium gilvum, Mycobacterium intracelular, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium leprae, Mycobacterium leprae TN, Mycobacterium marinum, Mycobacterium neoaurum, Mycobacterium phlei, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis CDC1551, Mycobacterium tuberculosis H37Ra, Mycobacterium tuberculosis H37Rv, Mycobacterium ulcerans, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae FH, Mycoplasma pneumoniae M129, Necator americanus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis serogrupo B H44/76, Henipavirus Nipah, Norovirus genogrupo 2 Camberwell 1890, Onchocerca volvulus, Orientia tsutsugamushi, Oryctolagus cuniculus, Pan troglodytes, Paracoccidioides brasiliensis, Paracoccidioides brasiliensis B339, Plasmodium falciparum, Plasmodium falciparum 3D7, Plasmodium falciparum 7G8, Plasmodium falciparum 45 FC27/Papua Nueva Guinea, Plasmodium falciparum FCR-3/Gambia, Aislado de Plasmodium falciparum BIENVENIDO, Plasmodium falciparum K1, Plasmodium falciparum LE5, Plasmodium falciparum Mad20/Papua Nueva Guinea, Plasmodium falciparum NF54, Plasmodium falciparum Palo Alto/Uganda, Plasmodium falciparum RO-33, Plasmodium reichenowi, Plasmodium vivax, Plasmodium vivax NK, Plasmodium vivax Sal-1, Plasmodium vivax cepa Belem, Plasmodium vivax-like sp., Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas gingivalis 381, Porphyromonas gingivalis OMZ 409, Prevotella sp. taxón oral 472 str., F0295, Pseudomonas aeruginosa, Puumala orthohantavirus, Puumala virus (cepa Umea/hu), Puumala virus sotkamo/v-2969/81, Pythium insidiosum, Ravn virus - Ravn, Kenya, 1987, Virus respiratorio sincitial, Rhodococcus fascians, Rhodococcus hoagii, Rubella virus, cepa del virus de la rubéola M33, cepa del virus de la rubéola Therien, cepa vacunal del virus de la rubéola RA27/3, Saccharomyces cerevisiae, Saimiriine gammaherpesvirus 2, Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhi, Salmonella 'grupo A', Salmonella 'grupo D', Salmonella sp. 'grupo B', virus de la rata Sapporo, coronavirus del SARS, coronavirus del SARS BJ01, coronavirus del SARS TJF, coronavirus del SARS Tor2, coronavirus del SARS Urbani, Schistosoma, 50 Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni, Schistosoma mansoni Puerto Rico, Orthohantavirus Sin Nombre, virus Sindbis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus subsp. aureus COL, Staphylococcus aureus subsp. aureus MRSA252, Streptococcus, Streptococcus mutans, Streptococcus mutans MT 8148, Streptococcus oralis,

- Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes serotipo M24, Streptococcus pyogenes serotipo M3 D58, Streptococcus pyogenes serotipo M5, Streptococcus pyogenes serotipo M6, Streptococcus sp. 'grupo A', Taenia crassiceps, Taenia saginata, Taenia solium, Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, Toxocara canis, Toxoplasma gondii, Toxoplasma gondii ME49, Toxoplasma gondii RH, Toxoplasma gondii tipo I, Toxoplasma gondii tipo II, Toxoplasma gondii tipo III, Toxoplasma pallidum str. gondii VEG, Treponema pallidum, Treponema pallidum subsp. pallidum str. Nichols, Trichomonas vaginalis, Triticum aestivum, Trypanosoma brucei brucei, Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma cruzi, Trypanosoma cruzi Dm28c, Trypanosoma cruzi cepa CL Brener, virus Vaccinia, virus de la estomatitis vesicular, Vibrio cholerae, virus del Nilo Occidental, virus del Nilo Occidental NY-99, Wuchereria bancrofti, virus de la fiebre amarilla 17D/Tiantan, Yersinia enterocolitica, virus del ébola de Zaire, virus del Zika, o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichos antígenos bacterianos, virales, protozoarios, fúngicos, o cualquier combinación de los mismos.
- 5 Antígenos alogénicos
- Según otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido o proteína antigenicos derivados de un antígeno alogénico.
- 10 15 Un "antígeno alogénico" o "aloantígeno" o "isoantígeno" es un antígeno que existe en formas alternativas (alélicas) en una especie y, por tanto, puede inducir aloinmunidad (o isoinmunidad) en miembros de la misma especie, por ejemplo mediante una transfusión sanguínea, un trasplante de tejidos u órganos o, a veces, durante el embarazo. Los antígenos alogénicos típicos incluyen antígenos de histocompatibilidad y antígenos de grupo sanguíneo. En el contexto 20 de la presente invención, los antígenos alogénicos son preferiblemente de origen humano. El suministro de un ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, que codifica una proteína o péptido antigenico derivado de un antígeno alogénico puede utilizarse por ejemplo para inducir tolerancia inmunitaria hacia dicho antígeno alogénico.
- 25 Preferiblemente, el al menos un péptido o proteína antigenicos codificados por la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, puede derivarse de un antígeno alogénico derivado o seleccionado de precursor de UDP-glucuronosiltransferasa 2B17, antígeno MHC clase I HLA-A2, precursor del factor VIII de coagulación, factor VIII de coagulación, precursor de trombopoyetina (factor estimulante de colonias de megacariocitos) (ligando del oncogén del virus de la leucemia mieloproliferativa) (ligando C-mpl) (ML) (factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos) (MGDF), integrina beta-3, histocompatibilidad (menor) HA-1, SMCY, timosina beta-4, cromosoma Y, histona desmetilasa UTY, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena beta DP(W2), isoforma 1 de la desmetilasa 5D específica de lisina, miosina-Ig, Probable hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina FAF-Y, Pro-catepsina H, DRB1, variante MHC DR beta DRw13, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena beta DRB1-15, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, precursor de la cadena beta DRB1-1, forma variante de la proteína de histocompatibilidad menor HMSD, HLA-DR3, cadena B, Hla-Dr1 (Dra, Drb1 0101) proteína de histocompatibilidad clase II humana (dominio extracelular) complejada con péptido endógeno, MHC clase 30 35 II HLA-DRB1, MHC clase I HLA-A, antígeno leucocitario humano B, activador de proteína RAS similar a 3, anoctamina-9, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3Y, protocadherina-11 ligada a Y, KIAA0020, anticuerpo específico de la forma leucina-33 de la glicoproteína IIIa plaquetaria región variable de cadena, caja muerta, isoforma Y, isoforma 2 de la helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3X, proteína HLA-DRB1, integrina beta 3 truncada, glicoproteína IIIa, glicoproteína de membrana plaquetaria IIb, anhidrasa carbónica 1, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, precursor de la cadena alfa A-11, antígeno A11.2 HLA-A11, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa A-68, MHC HLA-B51, antígeno HLA de clase I HLA-A30, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, variante 40 45 precursora de la cadena alfa A-1, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I B-57, antígeno MHC de clase I, antígeno MHC de clase II, glicoproteína de superficie celular MHC HLA-DR-beta, glicoproteína de cadena beta DR7, MHC DR-beta, antígeno linfocítico, colágeno tipo V alfa 1, cadena alfa-2(V) de colágeno preproteína, isoforma de la proteína del cuerpo nuclear sp110, integrina, alfa 2b (glicoproteína plaquetaria IIb del complejo IIb/IIIa, antígeno 50 55 CD41), isoforma CRA_c, proteína ribosómica 40S S4, isoforma Y 1, proteína no caracterizada KIAA1551, factor VIII, UDP-glucuronosiltransferasa 2B17, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa A-2, trombopoyetina, proteína menor de histocompatibilidad HA-1, desmetilasa específica de lisina 5D, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta 1 DP, Ig-miosina no convencional. Antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-13, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-1, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena DRB1-3, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-46, homólogo 3 de Pumilio, helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3X, integrina alfa-IIb, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-11, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-51, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-30, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-1, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-57, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-40, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-7, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, Cadena beta DRB1-12, cadena de colágeno alfa-1(V), cadena de colágeno alfa-2(V), proteína del cuerpo nuclear Sp110, o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichos antígenos alogénicos, o cualquier combinación de los mismos.
- 60 Autoantígenos

Según otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido antigénico o una proteína derivada de un autoantígeno.

- 5 Un "autoantígeno" es un "auto"antígeno endógeno que, a pesar de ser un componente normal del cuerpo, induce una reacción autoinmune en el huésped. En el contexto de la presente invención, los autoantígenos son preferiblemente de origen humano. El suministro de un ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, que codifica una proteína o un péptido antigénico derivado de un autoantígeno puede utilizarse por ejemplo para inducir tolerancia inmunitaria hacia dicho autoantígeno.
- 10 Preferiblemente, el al menos un péptido o proteína antigénicos codificados por la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, puede codificar un péptido o proteína antigénicos derivados de un autoantígeno derivado o seleccionado de chaperonina 2 de 60 kDa, lipoproteína LpqH, antígeno de melanoma reconocido por células T 1, secuencia A relacionada con el polipéptido MHC de clase I, proteína parental, poliproteína estructural, tirosinasa, proteína proteolipídica de mielina, antígeno nuclear de Epstein-Barr 1, glicoproteína de envoltura GP350, poliproteína del genoma, cadena alfa-1(II) de colágeno, proteína del núcleo de agrecano, receptor de la hormona estimulante de melanocitos, subunidad alfa del receptor de acetilcolina, proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial, histona H4, miosina-11, glutamato descarboxilasa 2, chaperonina de 60 kDa, proteína similar a PqqC, Timosina beta-10, proteína básica de mielina, antígeno nuclear de Epstein-Barr 4, proteína de melanocitos PMEL, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta 1 de DQ, proteína de membrana latente 2, integrina beta-3, nucleoproteína, proteína ribosomal 60S L10, proteína BOLF1, proteína ribosomal ácida 60S P2, proteína de membrana latente 1, cadena alfa-2(VI) de colágeno, exodesoxirribonucleasa V, gamma, proteína transactivadora BZLF1, S-arrestina, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-3, proteína CT_579, matrina-3, glucoproteína de envoltura B, metaloproteasa de zinc dependiente de ATP FtsH, ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 de 70 kDa, antígeno CD48, cadena beta de tubulina, actina citoplasmática 1, antígeno nuclear de Epstein-Barr 3, NEDD4 proteína 1 que interactúa con la familia, proteína ribosomal L28 60S, proteína temprana inmediata 2, insulina, isoforma 2, queratina, citoesqueleto tipo II 3, proteína de matriz 1, histona H2A.Z, homólogo del factor de exportación de ARNm ICP27, proteínas asociadas a ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D1, subunidad épsilon del receptor de acetilcolina, fosfatasa de la familia de repeticiones de invasina, cadena B de alfa-cristalina, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-13, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-4, componente de acetiltransferasa de residuo de dihidrolipoilisina del complejo de piruvato deshidrogenasa, mitocondrial, queratina, citoesqueleto tipo I 18, antígeno nuclear de Epstein-Barr 6, proteína Tax-1, vimentina, queratina, citoesqueleto tipo I 16, queratina, citoesqueleto tipo I 10, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa B-27, tiroglobulina, subunidad gamma del receptor de acetilcolina, proteína chaperona DnaK, proteína U24, subunidad A de la NADH-quinona reductasa translocante de Na(+), fosfoproteína de 65 kDa, probable subunidad de unión a ATP de la proteasa Clp dependiente de ATP, probable proteína de membrana externa PmpC, proteína de choque térmico de 70 kDa 1B, hemaglutinina, toxina tetánica, enolasa, proteína 1 que contiene dominios de homología asociados a Ras y pleckstrina, queratina, citoesqueleto tipo II 7, miosina-9, proteína similar a la histona H1 Hc1, glicoproteína de envoltura gp160, subunidad de ureasa beta, receptor de polipéptido intestinal vasoactivo 1, homólogo de interleucina-10 viral, histona H3.3, subunidad de 32 kDa de la proteína de replicación A, probable proteína de membrana externa PmpD, insulina-2, tautomerasa de L-dopacromo, queratina, citoesqueleto tipo I 9, glucoproteína de envoltura H, subunidad catalítica de la ADN polimerasa, beta-2-glicoproteína 1, glucoproteína de envoltura gp62, albúmina sérica, proteína principal de unión al ADN, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-2, mieloblastina, miembro I de la familia del dominio aniquirina POTE, proteína E7, proteína de eflujo predicho, activador de replicación y transcripción, poliproteína Gag-Pro-Pol, proteína de la cápside VP26, proteína principal de la cápside, regulador de apoptosis BHFR1, antígeno nuclear de Epstein-Barr 2, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-7, calreticulina, fragmento C-terminal 59 de la gamma-secretasa, insulina, glucosa-6-fosfatasa 2, polipéptido amiloide de los islotes, fosfatasa de proteína tirosina de tipo receptor N2, receptor tipo proteína tirosina fosfatasa tipo N, autoantígeno de células de los islotes 1, Bos d 6, glutamato descarboxilasa 1, proteína ribosómica 60S L29, proteína ribosómica 28S S31, mitocondrial, 50 antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta DRB1-16, cadena alfa-3(IV) de colágeno, glucosa-6-fosfatasa, glucosa-6-fosfatasa 3, cadena alfa-5(IV) de colágeno, proteína Nef, proteína ácida fibrilar glial, fibrilina-1, tenascina, estromelisina-1, colagenasa intersticial, subunidad catalítica de calpaína-2, proteoglicano 4 de sulfato de condroitina, cadena beta de fibrinógeno, proteína chaperona Dnaj, proteína similar a quitinasa-3 1, metaloproteinasa de matriz-16, topoisomerasa de ADN 1, proteína relacionada con follistatina 1, región C de la cadena gamma-1 de Ig, 55 región C de la cadena gamma-3 de Ig, cadena alfa-2(XI) de colágeno, desmogleína-3, cadena alfa de fibrinógeno, filagrina, región V de la cadena beta del receptor de células T CTL-L17, región C de la cadena beta-1 del receptor de células T, región V-I de la cadena pesada de Ig EU, cadena alfa-1 (IV) de colágeno, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa Cw-7, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-35, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-38, proteína del grupo de alta movilidad B2, región ARH-77 de la cadena pesada V-II de Ig, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena DR beta 4, región C de la cadena kappa de Ig, alfa-enolasa, proteína transmembrana asociada a lisosomas 5, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-52, ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A2/B1, región V de la cadena beta del receptor de células T YT35, región C de la cadena gamma-4 de Ig, región C de la cadena beta-2 del receptor de 60

células T, miembro 2 de la subfamilia B de homólogos de Dnaj, miembro 1 de la subfamilia A de homólogos de Dnaj, región V-IV de la cadena kappa de Ig Len, región OU de la cadena pesada V-II de Ig, región B17 de la cadena kappa de Ig, 2',3'-nucleótido cíclico 3'-fosfodiesterasa, región MCE de la cadena pesada V-II de Ig, región HIC de la cadena kappa V-III de Ig, región V-II de la cadena pesada de Ig COR, glicoproteína de oligodendrocito de mielina, región V-II de la cadena kappa de Ig RPMI 6410, región V-II de la cadena kappa de Ig GM607, polipéptido 5 similar a inmunoglobulina lambda, región V-II de la cadena pesada de Ig WAH, proteína biotina ligasa, glicoproteína de oligodendrocito-mielina, transaldolasa, proteína asociada al complejo helicasa/primasa de ADN, interferón beta, proteína básica de oligodendrocito asociada a mielina, glicoproteína asociada a mielina, glicoproteína de fusión F0, proteína de mielina P0, región V-II de la cadena lambda de Ig MGC, ADN primasa, proteína de la cápside menor L2, proteína P2 de mielina, proteína de mielina periférica 22, proteína de unión al retinol 3, miembro A1 de la subfamilia 1 de butirofilina, nucleasa alcalina, claudina-11, N-acetilmuramoyl-L-alanina amidasa CwlH, GTPasa Der, posible transposasa, transportador ABC, proteína de unión a ATP, putativa, cadena de colágeno alfa-2(IV), calpastatina, región V-III de la cadena kappa de Ig SIE, ligasa de proteína-ubiquitina E3 TRIM68, receptor ionotrópico de glutamato, NMDA 2A, cadena alfa de espectrina, no eritrocítica 1, proteína La de Lupus, subunidad A del subcomponente C1q del complemento, ribonucleoproteína nuclear pequeña A U1, ribonucleoproteína SS-A/Ro de 60 kDa, proteína de reparación de ADN XRCC4, proteína centromérica A similar a histona H3, histona H1.4, supuesta secuencia endógena relacionada con HTLV-1, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena DRB1-3, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-1, ribonucleoproteína pequeña Sm D3, miembro 6 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, fosfomanomutasa/fosfoglucomutasa, subunidad UL15 de la terminasa tripartita, subunidad beta del proteasoma tipo 3, antígeno nuclear de células en proliferación, proteína sigma-2 de la cápside interna, histona H2B tipo 1, ligasa de proteína ubiquitina E3 TRIM21, subunidad RPB1 de la ARN polimerasa II dirigida por ADN, proteína 6 de complementación cruzada de reparación por rayos X, ribonucleoproteína nuclear pequeña C U1, caspasa-8, proteína ribosomal L7 60S, receptor 4 de 5-hidroxitriptamina, proteína N asociada a ribonucleoproteína nuclear pequeña, exportina-1, proteína ribosomal ácida P0 60S, polipéptido pesado de neurofilamento, env putativo, región C de la cadena alfa del receptor de células T, región V de la cadena alfa del receptor de células T CTL-L17, ARN polimerasa Factor sigma SigA, ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D2, cadena iota de inmunoglobulina, región V-III de la cadena kappa de Ig WOL, histona H2B tipo 1-F/J/L, proteína B1 del grupo de alta movilidad, proteína 5 de complementación cruzada de reparación de rayos X, receptor muscarínico de acetilcolina M3, factor de transcripción viral principal ICP4, subunidad alfa-1A del canal de calcio de tipo P/Q dependiente de voltaje, proteína de choque térmico HSP 90-beta, ADN topoisomerasa 2-beta, histona H3.1, miembro 6 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, fosfo-N-acetilmuramoyl-pentapéptido-transferasa, subunidad alfa de la hemoglobina, apolipoproteína E, antígeno CD99, subunidad beta de la ATP sintasa, mitocondrial, subunidad delta del receptor de acetilcolina, miembro 10 de la familia de la acil-CoA deshidrogenasa, proteína 3 que contiene el motivo KN y el dominio de repetición de anquirina, proteína 1 que contiene dominios SAM y SH3, factor de elongación 1-alfa 1, proteína nuclear de unión a GTP Ran, miosina-7, proteína similar a Sal 1, proteína de unión a IgGFC, ligasa de proteína ubiquitina E3 SIAH1, proteína similar a Muscleblind 2, anexina A1, homólogo de proteína PET117, mitocondrial, sustrato nuclear ubicuo de caseína y quinasa dependiente de ciclina 1, regulador pleiotrópico 1, subunidad 3 del subcomplejo alfa de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(o), proteína 1B asociada a microtúbulos, L-serina deshidratasa/L-treonina desaminasa, proteína centrómero J, SH3 y múltiples dominios de repetición de anquirina proteína 3, fumarato hidratasa, mitocondrial, cofilina-1, proteína Rho 9 activadora de GTPasa, fosfatidato citidiltransferasa 1, polipéptido ligero de neurofilamento, calsintenina-1, componente de la transamidasa GPI PIG-T, perilipina-3, proteína unc-13 homóloga D, proteína SMU1 que contiene repeticiones WD40, polipéptido medio de neurofilamento, proteína S100-B, carboxipeptidasa E, neurexina-2-beta, proteína desacetilasa dependiente de NAD sirtuina-2, proteína que contiene motivo tripartito 40, neurexina-1-beta, anexina A11, subunidad beta de hemoglobina, gliceralehido-3-fosfato deshidrogenasa, proteína 3 de unión a nucleótidos de la triada de histidina, subunidad e de la ATP sintasa, mitocondrial, proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial, antígeno tumoral celular p53, similar a la inmunoglobulina asociada a leucocitosreceptor 1, cadena de tubulina alfa-1B, factor de empalme, rico en prolina y glutamina, receptor olfativo 10A4, histona H2B tipo 2-F, calmodulina, proteína de unión a ARN Raly, proteína 1 que interactúa con la fosfoinosítido-3-quinasa, alfa-2-macroglobulina, glucógeno fosforilasa, forma cerebral, subunidad 4 del complejo THO, proteína AHNAK asociada a la diferenciación de neuroblastos, fosfoserina aminotransferasa, transportador/transportador de folato mitocondrial, proteasa 3 específica de sentrina, factor de ensamblaje de grupos Fe-S citosólico NUBP2, histona desacetilasa 7, isoforma de la subunidad B reguladora de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A de 55 kDa, subunidad B reguladora de la serina/treonina-proteína fosfatasa 2A, gelsolina, factor de crecimiento similar a la insulina II, proteína de unión estrecha ZO-1, proteína que interactúa con Hsc70, regulador 6 del transporte de iones que contiene el dominio FXYD, subunidad mu-1 del complejo AP-1, sentrina-1, proteína hierro-azufre 7 de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial, receptor de lipoproteína de baja densidad, factor de transcripción del dominio LIM LMO4, cadena beta de la espectrina, no eritrocítica 1, miembro 2 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, subunidad C2 de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1, proteína similar a SPARC 1, subunidad alfa de la flavoproteína de transferencia de electrones, mitocondrial, glutamato deshidrogenasa 1, mitocondrial, complexina-2, proteína-serina O-palmitoleoiltransferasa puercoespín, proteína 2 que contiene el dominio plexina, similar a la treonina sintasa 2, testican-2, C-X-C receptor de quimiocina tipo 1, proteína activadora de la araquidonato 5-lipoxigenasa, neuroguidina, hidroxilasa de ácidos grasos, factor nuclear 1 tipo X, proteína similar a LanC 1, glutamina sintetasa, glucoproteína de membrana asociada a lisosoma 1, apolipoproteína A-I, alfa-aducina,

proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(T) subunidad beta-3, proteína integral de membrana GPR137B, ubiquilina-1, aldosa reductasa, cadena ligera B de clatrina, subunidad F de la ATPasa de protones de tipo V, apolipoproteína D, proteína ribosómica 40S SA, factor de transcripción asociado a Bcl-2 1, fosfatidato citidiltransferasa 2, factor de acoplamiento de la ATP sintasa 6, mitocondrial, receptor de proteína quinasa tirosina erbB-2, Proteína 5 asociada a microtúbulos de equinodermo, proteína 1 de unión a fosfatidiletanolamina, proteína 1 que interactúa con la caja Myc, proteína 1 de transferencia de fosfatidilinositol asociada a membrana, proteína 40S ribosomal S29, proteína ácida pequeña, proteína de unión a galectina-3, sintetasa de ácidos grasos, proteína 5 que contiene repeticiones IAP de baculovirus, septina-2, subunidad reguladora de la proteína quinasa tipo II-alfa dependiente de AMPc, rellina, proteína 14 similar a Bcl-2 facilitadora de apoptosis, proteína 1 que contiene dominio de nucleasa estafilocócica, proteína 2 del dominio de unión a metil-CpG, proteína asociada al dominio de transformación/transcripción, factor de transcripción HES-1, proteína de transporte de proteínas Sec23B, paralemina-2, quimiocina 15 con motivo C-C, subunidad de ATPasa transportadora de sodio/potasio alfa-1, estatmina, ribonucleoproteína nuclear heterogénea similar a L, modulador nodal 3, proteína de unión a GTP inducida por interferón Mx2, integrina alfa-D, proteína similar a la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad, factor inhibidor de la migración de macrófagos, cadena ligera de ferritina, proteína 2 relacionada con la dihidropirimidinasa, glucoproteína de membrana neuronal M6-b, miembro 5 de la subfamilia A del casete de unión a ATP, proteína 25 asociada a sinaptosomas, factor de crecimiento similar a la insulina I, proteína que contiene el dominio de repetición de anquirina 29, homólogo 3 de la proteína spinster, peflin, contactina-1, glucoproteína 3 asociada a microfibrillas, factor de von Willebrand, ribonucleoproteína nuclear pequeña G, subunidad beta-1 del receptor de interleucina-12, epóxido hidrolasa 1, subunidad 10 del complejo citocromo b-c1, lipasa monoglicérido, serotransferrina, alfa-sinucleína, dipeptidasa no específica citosólica, transgelina-2, testisina, ligando de la tirosina quinasa 3 relacionada con Fms, noelina-2, proteína quinasa de serina/treonina DCLK1, interferón alfa-2, subunidad beta del receptor de acetilcolina, histona H2A tipo 1, receptor adrenérgico beta-2, putrescina aminotransferasa, interferón alfa-1/13, proteína NEDD1, miembro 1 de la subfamilia B del homólogo Dnaj, cadena beta-6 de tubulina, proteína cromosómica no histona HMG-17, poliproteína, componente 10 del exosoma, ligando 1 del receptor 3 desencadenante de citotoxicidad natural, poliproteína Gag, proteína transportadora de aniones Band 3, proteasa, ligasa de histidina-ARNt, citoplasmática, cadena alfa-1(XVII) de colágeno, envoplaquina, tipo histona H2B 1-C/E/F/G/I, diaminopimelato descarboxilasa, histona H2B tipo 2-E, citocromo P450 2D6, componente succiniltransferasa de residuo de dihidrolipoilisina del complejo 2-oxoglutarato deshidrogenasa, histona H2B tipo 1-H, peroxidasa tiroidea, proteína transmembrana rica en prolina 2, periplaquina, integrina alfa-6, distonina, desmoplaquina, histona H2B tipo 1-J, histona H2B tipo 1-B, 6,7-dimetil-8-ribitilluminazina sintasa, receptor de tirotropina, integrina alfa-IIb, glicoproteína 210 de la membrana del poro nuclear, proteína U2, proteína DST, plectinaa, proteína SII0397, Bos d 10, proteína de la cápside externa VP4, 5,6-dihidroxiindol-2-ácido carboxílico oxidasa, O-fosfoseril-ARNt(Sec) selenio transferasa, proteasa Clp dependiente de ATPsubunidad proteolítica, proteína del gen 3 de activación de linfocitos, fosfoproteína 85, proteína L1, actina, músculo esquelético alfa, dihidrolipoil deshidrogenasa, componente de succiniltransferasa de residuo de dihidrolipoilisina del complejo de 2-oxoglutarato deshidrogenasa, mitocondrial, carboxilesterasa hepática 1, componente de acetiltransferasa de residuo de dihidrolipoilisina del complejo de piruvato deshidrogenasa, componente de acetiltransferasa del complejo de piruvato deshidrogenasa, componente de proteína X de piruvato deshidrogenasa, mitocondrial, dihidrolipoamida acetiltransferasa, proteína disulfuro-isomerasa A3, flotilina-2, beta-galactosidasa, proteína TSHR, componente de lipoamida aciltransferasa del complejo de alfa-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, mitocondrial, autoantígeno nuclear Sp-100, desmogleína-1, receptor de glucagón, glucoproteína de membrana US8, cotransportador de sodio/yoduro, ORF2, proteína de la cápside, proteína no caracterizada LF3, formimidoiltransferasa-ciclodesaminasa, proteína puente núcleo-cápside, factor de neurovirulencia ICP34.5, probable proteína de unión a ARN, enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol, mitocondrial, histona H1.0, proteína cromosómica no histona HMG-14, histona H5, proteína ribosomal ácida 60S P1, subunidad alfa del componente de la piruvato deshidrogenasa E1, forma somática, mitocondrial, leiomodina-1, proteína no caracterizada RP382, proteína no caracterizada U95, proteína de ensamblaje de pilus (tipo IV) PilB, ligasa de 2-succinilbenzoato-CoA, proteína TAZ, tafazzin, supuesta proteína específica de la lactosa sistema de fosfotransferasa (PTS), componente IIBC, Claudin-17, proteína de material pericentriolar 1, proteína L de translocación de proteínas Yop, subunidad alfa-1 de laminina, A desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 13, queratina, citoesqueleto tipo I 14, factor de coagulación VIII, queratina, citoesqueleto tipo I 17, defensina de neutrófilos 1, región C de la cadena alfa-1 de Ig, proteína 1 del dominio RING asociado a BRCA1, proteína del gen 6A que contiene repeticiones de trinucleótidos, trombopoyetina, proteína de unión al plasminógeno PgbA, esteroide 17-alfa-hidroxilasa/17,20 liasa, helicasa nucleolar de ARN 2, histona H2B tipo 1-N, esteroide 21-hidroxilasa, UreB, receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, polipéptido Rh(CE) del grupo sanguíneo, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta 1 de DP, cadena alfa de la glucoproteína Ib de plaquetas, receptor de acetilcolina muscarínico M1, glucoproteína VP7 de la cápside externa, fibronectina, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-8, AhpC, proteína asociada al citoesqueleto 5, sacarasa-isomaltasa, intestinal, receptor 2 de leucotrieno B4, glutatión peroxidasa 2, cadena alfa-1(VII) de colágeno, proteína de ensamblaje de nucleosomas 1 similar a 4, ligasa de alanina-ARNt, citoplasmática, receptor extracelular de detección de calcio, autoantígeno B del centrómero principal, proteína denedilasa de tegumento grande, polipéptido Rh(D) del grupo sanguíneo, quininógeno-1, peroxirredoxina-2, e兹rina, proteína de replicación y reparación del ADN RecF, queratina, citoesqueleto tipo II 6C, factor desencadenante, serpina B5, proteína de choque térmico beta-1, proteína arginina deiminasa tipo 4, cadena alfa 1 de la ATPasa transportadora de potasio, subunidad beta de la ATPasa transportadora

- de potasio, proteína Forkhead box E3, subunidad D3 del complejo de condensina-2, proteína quinasa de miotonina, transportador de zinc 8, transportador ABC, proteína de unión al sustrato, putativo, acuaporina-4, proteína de la capa intermedia del cartílago 1, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta 5 de DR, ribonucleoproteína nuclear pequeña F, ribonucleoproteína nuclear pequeña E, región L7 de la cadena kappa V-V de Ig, cadena pesada 5 Mem5 de Ig, región J606 de la cadena pesada V-III de Ig, subunidad delta de hemoglobina, cadena alfa-1(XV) de colágeno, proteína regulada por glucosa de 78 kDa, proteína ribosómica L22 60S, alfa-1-glicoproteína ácida 1, malato deshidrogenasa, mitocondrial, proteína ribosomal 60S L8, serina proteasa HTRA2, mitocondrial, proteína ribosomal 60S L23a, complemento C3, cadena alfa-1(XII) de colágeno, angiotensinógeno, proteína S100-A9, anexina A2, alfa-actinina-4, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena alfa 1 DQ, apolipoproteína A-IV, actina, músculo liso aórtico, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena alfa 1 DP, creatina quinasa de tipo B, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta 3 DR, histona H1x, proteína 2 similar a ribonucleoproteína nuclear heterogénea, proteína central de proteoglicano de heparán sulfato específica de la membrana basal, cadherina-5, proteína ribosomal 40S S13, alfa-1-antitripsina, multimerina-2, proteína centrómero F, proteína ribosomal 40S S18, proteína ribosomal 40S S25, cofactor regulador del intercambio Na(+)/H(+) NHE-RF1, actina citoplasmática 2, 10 subunidad gamma-1 de hemoglobina, subunidad gamma-2 de hemoglobina, proteína homóloga NipSnap 3A, catepsina D, 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterasa épsilon-1, proteína ribosomal 40S S17, apolipoproteína B-100, histona H2B tipo 1-K, cadena alfa-1(I) de colágeno, cadena alfa-2(I) de colágeno, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa tipo-2, proteína ribosomal L27 60S, histona H1.2, nidogen-2, cadherina-1, proteína ribosomal L27a 15 60S, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena alfa DR, Dipeptidil peptidasa 1, proteína ribosómica ubiquitina-40SS27a, citrato sintasa, mitocondrial, proteína de unión a taxi 1, mieloperoxidasa, proteína que contiene dominio plexina 1, glucógeno sintasa, [piruvato deshidrogenasa [acetil-transfering]]-fosfatasa 1, mitocondrial, proteína 1 inducida por forbol-12-miristato-13-acetato, peroxirredoxina-5, mitocondrial, proteína 14-3-3 zeta/delta, subunidad d 20 de la ATP sintasa, mitocondrial, vitronectina, proteína de unión a lipopolisacáridos, región V-III de la cadena pesada de Ig GAL, proteína CREG1, proteína ribosomal L6 60S, estabilina-1, inhibidor de la proteasa plasmática C1, región V-III de la cadena kappa de Ig VG, cadena pesada H4 del inhibidor de inter-alfa-tripsina, alfa-1B-glicoproteína, 25 fosfatasa ácida resistente al tartrato tipo 5, sulfhidrilo oxidasa 1, componente C6 del complemento, glucógeno fosforilasa, forma muscular, proteína 3 similar a la rica en ácido glutámico que se une al dominio SH3, proteína transformante RhoA, albúmina, isoforma CRA_k, subunidad G 1 de la ATPasa de protones de tipo V, flavina reductasa (NADPH), proteína de choque térmico cognada de 71 kDa, lipoproteína lipasa, plasminógeno, anexina, sintaxina-7, 30 glucoproteína transmembrana NMB, cadena A del factor XIII de coagulación, apolipoproteína A-II, N-acetilglucosamina-6-sulfatasa, subunidad B del subcomponente C1q del complemento, proteína S100-A10, glucoproteína 4 asociada a microfibrillas, colagenasa tipo IV de 72 kDa, cadena alfa-1 (XI) de colágeno, catepsina B, proteína palmitoil-tioesterasa 1, macrosialina, histona H1.1, histona H1.5, fibromodulina, trombospondina-1, inhibidor de la disociación de Rho GDP 2, alfa-galactosidasa A, superóxido dismutasa [Cu-Zn], antígeno de histocompatibilidad 35 de clase I de HLA, cadena alfa E, fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa, leguminosa, receptor II-c de la región gamma Fc de inmunoglobulina de baja afinidad, fructosa-bisfosfato aldolasa A, subunidad 8A de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, piruvato quinasa PKM, endoglinina, diana Nesh-SH3, subunidad 5A de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína de matriz extracelular similar a la fibulina que contiene EGF 2, proteína secretora del epidídimos E1, catepsina S, anexina A5, factor inflamatorio del aloinjerto 1, decorina, subcomponente del complemento C1s, 40 receptor II-b de la región Fc de inmunoglobulina gamma de baja afinidad, alfa-2-glicoproteína rica en leucina, alfa-glucosidasa lisosomal, proteína 9 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasa, transtiretina, malato deshidrogenasa, citoplasmática, filamina-A, proteína 1 de respuesta al receptor de ácido retinoico, glicoproteína de superficie de células T CD4, procolágeno-lisina,2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 1, cadena gamma de fibrinógeno, cadena alfa-2(V) de colágeno, cistatina-B, proteína protectora lisosomal, granulininas, cadena alfa-1(XIV) de colágeno, 45 proteína C reactiva, beta-1,4-galactosiltransferasa 1, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1, región 23 de la cadena pesada de Ig V-III, fosfoglicerato quinasa 1, alfa-2-antiplasmina, V-set y dominio de inmunoglobulina que contiene proteína 4, probable carboxipeptidasa de serina CPVL, NEDD8, activador de gangliósido GM2, clusterina, alfa-2-HS-glicoproteína, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B-37, adenosina desaminasa CECR1, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase II, cadena beta DRB1-11, antígeno 50 de diferenciación de monocitos CD14, proteína integral de membrana de banda 7 de eritrocitos, profilina-1, proteína ligasa de ubiquitina E3 TRIM9, proteína que contiene motivo tripartito 67, factor asociado al receptor TNF 1, cadena alfa-cristalina A, proteína serina/treonina quinasa de punto de control mitótico BUB1, factor asociado a proteína de unión a TATA 2N, ciclina-F, proteína centrómero C, regulador de apoptosis Bcl-2, subunidad beta de 2-oxoisovalerato deshidrogenasa, mitocondrial, coilina, nucleoplasmina-3p Proteína homeobox Hox-A1, proteína serina/treonina quinasa Chk1, proteína de punto de control mitótico BUB3, desoxirribonucleasa-1, fibrilarina de la ARNr 2'-O-metiltransferasa, histona H1.3, subunidad RPC1 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, subunidad RPC2 de la ARN polimerasa III dirigida por ADN, proteína E asociada al centrómero, proteína similar a la kinesina KIF11, proteína tipo G similar a la histona H4, tirosina 3-monooxigenasa, transportador ABC, proteína de unión a ATP/permeasa, factor 55 de iniciación de la traducción IF-1, proteína FAN, receptor del reticulón-4, antígeno de diferenciación nuclear de células mieloides, glucosa-6-fosfato isomerasa, receptor I de inmunoglobulina gamma Fc de alta afinidad, triptófano 5-hidroxilasa 1, triptófano 5-hidroxilasa 2, receptor de fosfolipasa A2 secretora, aquaporina TIP4-1, histona H2B tipo F-S, histona H2AX, histona H2A tipo 1-C, canal de potasio rectificador interno sensible a ATP 10, pVII, proteína hipotética TTV27_gp4, proteína hipotética TTV25_gp2, receptor adrenérgico alfa-ID, receptor adrenérgico alfa-1B, proteína de empaquetamiento 3, proteína hipotética TTV14_gp2, homólogo del componente del procesoma de la subunidad 60

pequeña KRR1, bestrofina-4, receptor adrenérgico alfa-2C, proteína ORF3 no caracterizada, receptor beta del ácido retinoico, receptor alfa del ácido retinoico, proteína 3 del linfoma de células B, carbohidrato sulfotransferasa 8, harmonina, receptor del péptido liberador de prolactina, receptor 1 de esfingosina 1-fosfato, proteína 5 que contiene el dominio de unión a acil-CoA, ORF1, proteína hipotética TTMV3_gp2, membrana interna de importación mitocondrial subunidad de translocasa Tim17-B, proteína hipotética TTV2_gp2, ausente en proteína de melanoma 1, proteína hipotética TTV28_gp1, proteína hipotética TTV26_gp2, proteína hipotética TTV4_gp2, proteína hipotética TTV28_gp4, factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos, proteína hipotética TTMV7_gp2, proteína hipotética TTV19_gp2, pORF1, nucleoproteína similar a prehistona, proteína hipotética TTV8_gp4, proteína hipotética TTV16_gp2, proteína hipotética TTV15_gp2, proteína ORF2/4, purinoceptor P2X 2, glicoproteína de membrana E3 CR1-beta, receptor de dopamina D(2), receptor tipo Toll 9, proteína de transferencia de fosfatidilcolina, factor de transcripción HIVEP2, probable peptidil-arginina deiminasa, proteína ribosomal L9 60S, integrina beta-4, queratina, citoesqueleto tipo II 1, cromogranina-A, histona H3.1t, subunidad alfa-1D del canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje, proteína de choque térmico de 70 kDa similar a la proteína 1, relacionada con el transportador ABC, UDP-N-acetilglucosamina pirofosforilasa, proteína GREB1, aldo/ceto reductasa, componente del complejo TOM (translocasa de la membrana externa), proteína del dominio de la subunidad C de la excinucleasa ABC, fosfoenolpiruvato carboxilasa, arilacetamida desacetilasa similar a la 4, cadena pesada dineína 10, axonemal, uracilo-ADN glicosilasa putativa, proteína de germinación de esporas PE, teneurina-1, deshidrogenasa putativa, proteína de biosíntesis de polisacáridos, VCBS, Proteína permeasa del sistema de transporte de glutamato/aspartato GltK, Noggin, esclerostina, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA, cadena alfa A-30, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA, cadena alfa A-69, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA, cadena alfa B-15, receptor ionotrópico de glutamato, NMDA 1, NarH, proteína ribosomal 40S S21, ceruloplasmina, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, proteína ribosomal 60S L30, cadena gamma del antígeno de histocompatibilidad de clase II HLA, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA, cadena alfa Cw-6, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA, cadena alfa Cw-16, alfa-manosidasa lisosomal, proteína de choque térmico HSP 90-alfa, histona H3.2, histona H2A.J, canal de calcio de tipo T dependiente de voltaje subunidad alfa-1G, sincitina-1, péptido antimicrobiano de catelicidina, cadena beta-3 de tubulina, proteína Stress-70, mitocondrial, enzima ramificadora probable de 1,4-alfa-glucano Rv3031, proteína de unión a elementos sensibles a la nucleasa 1, proteína 1 relacionada con el factor H del complemento, glutaredoxina-1, gamma-enolasa, receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas, cadena alfa-1(VIII) de colágeno, metaloproteinasa de matriz-25, factor regulador del interferón 5, subunidad 7C de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico, proteína 1 rica en cisteína, flavoproteína 2 de la NADH deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial, glutatión S-transferasa P, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa A-68, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, DM cadena beta, fructosa-bisfosfato aldolasa C, microglobulina beta-2, subunidad 5B de la oxidasa del citocromo c, mitocondrial, proteína 13 de choque térmico de 70 kDa, proteína 8 de la ATP sintasa, proteína ribosomal L13a 60S, enzima de la familia de las nucleotidiltransferasas de ARNt, glutamato sintasa 2 dependiente de ferredoxina, fosfatasa alcalina, isozima no específica de tejido, miembro 5 de la familia SLAM, proteína homóloga 3 de Slit, proteína inducida por el factor de crecimiento transformante beta ig-h3, proteína C de unión a manosa, subunidad catalítica de la calpaína-1, actina, músculo liso gamma entérico, creatina quinasa tipo M, proteína THEM6, histona-lisina N-metiltransferasa ASH1L, proteína 4A que contiene el dominio dependiente de calcio C2, proteína 10 que contiene el dominio de asociación Ras, molécula de adhesión celular de hepatocitos, proteína 5 similar a ADAMTS, antígeno de histocompatibilidad HLA clase II, cadena beta DRB1-15, anocamina-2, fosfoglicerato mutasa 1, proteína del sistema de secreción Por porV (Pg27, IptO), beta-enolasa, antígeno receptor A, 3-oxoacil-[proteína transportadora de acilo] sintasa 2, proteína de choque térmico putativa HSP 90-beta 2, radixina, cadena beta-1 de tubulina, proteína asociada a la clasificación de proteínas vacuolares 26A, proteína serina/treonina fosfatasa 5, catalasa, transacetolasa, proteína S100-A1, alfa-centractina, cadena beta-4A de tubulina, beta-centractina, probable fosfoglicerato mutasa 4, proteína similar a beta-actina 2, cadena beta-4B de tubulina, fosfoglicerato mutasa 2, Alfa-internexina, cadena beta-2A de tubulina, proteína 3 relacionada con la dihidropirimidinasa, proteína de choque térmico putativa HSP 90-beta-3, fructosa-bisfosfato aldolasa B, proteína P, endoplasmina, subunidad O de la ATP sintasa, mitocondrial, proteína de choque térmico de 70 kDa 6, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, específica de testículos, subunidad alfa-2 del complejo asociado al polipéptido naciente, anhidrasa carbónica 2, anexina A6, ligasa de proteína ubiquitina E3 RNF13, factor de crecimiento derivado de mieloides, sustrato de tipo no receptor de la tirosina-proteína fosfatasa 1, subunidad gamma-1 de laminina, tricohialina, trombospondina-2, sialoadhesina, miembro 1 de la familia IMAP de la GTPasa, cadena alfa de la proteína de unión a C4b, proteína 1 del canal selectivo de aniones dependiente de voltaje, hemopexina, complemento C5, FYVE, RhoGEF y proteína 2 que contiene el dominio PH, haptoglobina, citocromo P450 1B1, titina, proteína 2 del gen sobreexpresado en mieloma, proteína 1 de unión al potenciador de adipocitos, proteína-glutamina gamma-glutamiltransferasa 2, proteína Trim21, proteína 3 similar a ADAMTS, N-alfa-acetiltransferasa 16, subunidad auxiliar NatA, factor de crecimiento transformante beta-1, elastina, proteína disulfuro-isomerasa A5, plastina-2, miembro 1 de la subfamilia B del receptor similar a la inmunoglobulina leucocitaria, receptor H2 de histamina, factor de elongación 2, caveolina-1, región C de la cadena gamma-2 de Ig, proteína repetida rica en leucina que contiene la superfamilia de inmunoglobulinas, proteína ribosómica 40S S9, subunidad alfa-1 de la prolil 4-hidroxilasa, proteína 1 del compartimento intermedio del retículo endoplasmático-Golgi, ttranectina, serina proteasa HTRA1, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, proteína 3 similar a la fosducina, Región EB4 de la cadena V-VI de Ig lambda, proteína 1 que contiene el dominio de fibronectina tipo III, queratina, epidermis del citoesqueleto tipo II 2, cadena pesada de ferritina, proteína 3 de unión a la caja Y, complemento C4-B, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa

Cw-15, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-42, cadena alfa-1(V) de colágeno, antígeno de histocompatibilidad de clase I de HLA, cadena alfa B-73, proteína integral de membrana 2B, glucoproteína de membrana asociada a lisosoma 3, proteoglicano 4, proteína quinasa S6 ribosómica alfa-6, inhibidor de metaloproteinasa 2, antígeno de histocompatibilidad de clase II de HLA, cadena beta DRB1-12, canal de potasio rectificador interno sensible a ATP 15, proteína de unión a vitamina D, osteopontina, proteína 2 que interactúa con la terminal desoxinucleotidiltransferasa, receptor olfativo 5K4, quinasa 2 de la cadena ligera de miosina, músculo esquelético/cardíaco, proteína de unión a octámero que no contiene dominio POU, ubiquilina-2, antígeno de histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B-51, antígeno menor de histocompatibilidad H13, glicoforina-C, proteína catiónica de eosinófilos, subunidad SMARCC2 del complejo SWI/SNF, receptor de manosa de macrófagos 1, homólogo de la ligasa de empalme de ARNt RtcB, reticulocalbina-2, ribonucleoproteína nuclear heterogénea L, proteína ribosómica 40S S30, cadena alfa-3(VI) de colágeno, metaloproteinasa de matriz-14, antitrombina-III, proteína ribosómica 60S L10a, proteína de unión a retinol 4, ribonucleoproteína nuclear heterogénea R, litostatina-1-alfa, proteína similar al dedo Ret 2, zinc-alfa-2-glicoproteína, carboxipeptidasa Q, antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa B-56, condroadherina, proteína rica en cisteína 2, prosaposina, componente del complemento C9, apolipoproteína C-II, protocadherina-16, miembro 4 de la subfamilia B del receptor similar a la inmunoglobulina leucocitaria, galactoquinasa, factor H del complemento, proteína no caracterizada YEL014C, glicerofosfocolina fosfodiesterasa GPCPD1, proteína asociada a microtúbulos de equinodermo tipo 6, o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichos autoantígenos, o cualquier combinación de los mismos.

Alérgenos

20 Según otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido o proteína antigenicos derivados de un alérgeno. Un "alérgeno" es cualquier sustancia, en particular una proteína o un péptido, que induce alergia, una reacción inmune anormal del cuerpo a una sustancia extraña (previamente encontrada) típicamente introducida por inhalación, ingestión, inyección o contacto con la piel.

25 Preferiblemente, el al menos un péptido o proteína antigenicos codificados por la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, puede derivarse de un alérgeno derivado o seleccionado de alérgeno Pen n 18, antígeno Name, alérgeno Ara h 2.01, antígeno de melanoma reconocido por células T 1, precursor de proteína de transferencia de lípidos no específico (LTP) (alérgeno Mal d 3), ovoalbúmina, parvalbúmina beta, precursor de alérgeno de polen Lol p VA, precursor de alérgeno de polen Phi p 5b, pru p 1, alérgeno de polen Phi p 5a, precursor de alérgeno Der p 1, precursor de alérgeno de polen KBG 60, alérgeno principal Tur c1 - Turbo cornutus, precursor de alérgeno de ácaros del grupo 2 Lep d 2, precursor de Lep D 2, alérgeno principal de látex Hev b 5, alérgeno principal Cor a 1.0401, precursor principal del alérgeno de polen Art v 1, alérgeno principal del polen Bet v 1-A, precursor de beta-lactoglobulina, precursor del inhibidor de la alfa-amilasa 0,28 (CIII) (WMAI-1), precursor del alérgeno del grupo V Phi p 5.0203, precursor de la poligalacturonasa, alérgeno del polen Phi pl, alérgeno Der f 2, probable precursor de la proteína 2 de transferencia de lípidos no específica, precursor del alérgeno del veneno 5, precursor del alérgeno del polen Phi p 1, alérgeno del grupo V, cadena A, estructura cristalina del alérgeno del polen que se une al calcio Phi P 7 (Polcalcina) a 1,75 angstroem, alérgeno Tri r 2, precursor de la proteína relacionada con la patogénesis, precursor de la globina CTT-III, alérgeno principal Alt a 1, precursor de la proteína 3 de almacenamiento de semillas de globulina 13S (proteína 3 similar a la leguminosa) (alérgeno Fag e 1), tropomiosina Lit v 1, proteína del factor de elongación de caucho, precursor ovomucoide, proteína de partículas de caucho pequeñas, Mag3, alérgeno Ara h 1, precursor del clon P41B, precursor de la proteína de almacenamiento de semillas de globulina 13S 1 (proteína similar a la leguminosa 1), precursor del alérgeno del polen Lol p 1, precursor principal del alérgeno Jun a 1, precursor de la proteína básica Sugi, profilina, precursor de la globina CTT-IV, serina proteasa alcalina, glicinina, precursor de la conglutina-7, proteína 2S 1, precursor de la globina CTT-VI, precursor de la ribonucleasa mitogilina, alérgeno principal del polen Cyn d 1, receptor de la hormona estimulante de melanocitos, probable precursor de la tiol proteasa P34, proteína similar a la vicilina, precursor principal del alérgeno Equ c 1, alérgeno principal Bet v 1, precursor principal del alérgeno Can f 1, Bd 30K (34 kDa proteína de semilla madura), alérgeno principal del polen, precursor principal del alérgeno Hol l1, precursor de la kappa-caseína, alérgeno principal Dau c 1/1, proteína inducida por estrés SAM22, alérgeno principal Api g 1, precursor de la glicinina G2, alérgeno Ara3/Arah4, alérgeno Der f 1, precursor de la peptidasa 1 (alérgeno del grupo 1 de ácaros Eur m 1) (alérgeno Eur m l), precursor de orizina, caseína alfa S1, alérgeno principal del polen precursor de Cha o 1, proteína de transferencia de lípidos no específica 1, colágeno, tipo I, alfa 2, Der P 1, precursor de la peptidasa 1 (alérgeno fecal principal de ácaros Der p 1) (alérgeno Der p l), alérgeno del polen Bet v 1, precursor de la fosfolipasa A2, alérgeno del grupo 2 de ácaros Der p 2, alérgeno Mag, precursor principal de la proteína urinaria, precursor de la cadena polipeptídica 2 del alérgeno I, alérgeno Pen a 1, Fag e 1, precursor de la albúmina sérica, alérgeno de polen Amb a 3, inhibidor putativo de la alfa-amilasa 0,28, proteína de almacenamiento de semilla de albúmina, precursor de proteína de almacenamiento de semilla rica en azufre 2S (alérgeno Ber e 1), proteína de almacenamiento de semilla SSP2, precursor de pro-heveína, alérgeno de polen, precursor del alérgeno Der p 2, precursor de proteína de almacenamiento de semilla 1 2S, proheveína, albúmina 2s, alérgeno principal I, cadena polipeptídica 1, precursor de la cadena polipeptídica 1 del alérgeno principal I, precursor de Cry j 1B, precursor de alérgeno del grupo 2 de ácaros Der f 2, precursor de beta-caseína, precursor del alérgeno Lep D 2, alérgeno Cry j 2 (alérgeno de polen), proteína KIAA1224, proteína de semilla hidrófoba, precursor de alérgeno Bos d 2, alérgeno II, precursor del alérgeno del grupo 2 de ácaros Der p 2, alérgeno de ácaros Blo t 5, precursor de la peptidasa 1 (alérgeno fecal principal de ácaros Der f 1) (alérgeno Der f l), Par j, Can f l, alérgeno del polen Lol p 2-A (Lol p II-A), paramiosina,

precursor de la alfa-S2-caseína, probable tiol proteasa P34, beta-lactoglobulina, alérgeno principal Phl p 5, cadena A, estructura de la eritrocruorina en diferentes estados de ligando refinada a una resolución de 1,4 angstroms, globina CTT-VIII, precursor principal del alérgeno Asp f 2, tropomiosina, proteína central [virus de la hepatitis B], proteína de almacenamiento de gliadina omega, alfa/beta-gliadina A-V, proteína del alérgeno del grupo 14, precursor del alérgeno del polen Amb a 1.1, precursor de la glicinina G1, alérgeno del polen precursor de Amb a 2, precursor de Cry j 1, alérgeno Ziz m 1, precursor de proteína estructural de pared celular rica en glicina 1.8, presunto precursor de pectato liasa 17, pectato liasa, precursor de pectato liasa, probable precursor de pectato liasa 18, alérgeno principal beta-lactoglobulina, alérgeno principal Mal d 1, precursor de alfaS1-caseína, proteína de almacenamiento de semilla 2S 1, proteína transmembrana orf 14 del plectrovirus spv1-r8a2b, alérgeno I/a, alérgeno Cr-PI, probable proteína de transferencia de lípidos no específica 1, alérgeno Cr-PII, antígeno de melanoma gp100, precursor de alfa-lactoalbúmina, cadena A, subestructura anómala de alfa-lactoalbúmina, precursor de pilosulina-1 (alérgeno principal Myr p 1) (Myr p 1), alérgeno de polen Lol p 3 (Jajaja pág. III), Lipocalina 1 (prealbúmina lagrimal), alérgeno principal del polen Cup a 1, precursor de la proteína de melanocitos Pmel 17, alérgeno principal del polvo doméstico, proteína de transferencia de lípidos no específica 1 (LTP 1) (alérgeno principal Pru d 3), proteína de transferencia de lípidos no específica 1 (LTP 1) (alérgeno principal Pru ar 3), alérgeno del polen Lol p 1, alfa-gliadina, Cr-PII, albúmina, alfa-S1-caseína, alérgeno principal I, ribonucleasa mitogilina, beta-caseína, alérgeno reconocido por UA3, proteína de almacenamiento de semillas rica en azufre 2S 1, producto proteico sin nombre, poligalacturonasa, alérgeno principal Pru av 1, alérgeno Der p 1, alérgeno de liasa, alérgeno principal del polen Bet v 1-F/I, precursor de gamma-gliadina, receptor de 5-hidroxitriptamina 2C (5-HT-2C) (receptor de serotonina 2C) (5-HT2C) (5-HT2C) (5HT-1C), gliadina omega-5, enolasa 1 (2-fosfoglicerato deshidratasa) (2-fosfo-D-glicerato hidrolasa), probable proteína de transferencia de lípidos no específica, alérgeno Sin a 1, glutenina, precursor de subunidad de bajo peso molecular, alérgeno principal del maní Ara H 1, mal d 3, subunidad D del factor de iniciación de la traducción 3 eucariota, proteína relacionada con la tirosinasa-2, proteína que interactúa con PC4 y SFRS1, isoforma 1 similar a RAD51 1, péptido antimicrobiano 2, subunidad alfa del proteasoma tipo 3, polipéptido pesado de neurofilamento (NF-H) (proteína triplete de neurofilamento H) (proteína de neurofilamento de 200 kDa), superóxido dismutasa, alérgeno principal del polen Cor a 1 isoformas 5, 6, 11 y 16, alérgeno de cereza PRUA1, precursor del alérgeno Asp f 4, cadena A, estructura terciaria del principal alérgeno de ácaros del polvo doméstico Der P 2, RMN, 10 estructuras, proteína de unión a ARN NOB1, precursor de la epimerasa de dermatán-sulfato, antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3, precursor de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa B, probable glicosidasa crf1, cadena A, profilina de polen de abedul, profilina-1, precursor de avenina (clon pAv122) - avena, avenina gamma 3, proteína inmunorreactiva celíaca 2, CIP-2, prolamina 2 {N-terminal}, avenina gamma-3 - avena desnuda pequeña (fragmento), alérgeno principal del polen Ole e 1, citocromo P450 3A1, Proteína Ole e 1, proteína Ole e 1.0102, Der f2, chaperonina similar a GroEL, alérgeno principal AraH1, superóxido dismutasa de manganeso, proteína similar a beta-1,3-glucanasa, alérgeno Ara h 1, precursor principal del alérgeno Alt a 1, alérgeno Bla g 4, variante 1 del alérgeno Per a 4, Lyc e 2.0101, pectato liasa 2, alérgeno, proteína hipotética, probable pectato liasa P59, alérgeno de polen Amb a 1.4, patatina-2-Kuras 1, proteína de unión al calcio, proteína de almacenamiento de semillas de vicilina, proteína alergénica principal Mal f4, proteína pel, pectato liasa relacionada con la maduración, pectato liasa/alérgeno Amb, Bet v 4, polcalcina Bet v 4, alérgeno de ácaros Der f 6, alérgeno Alt a 2, metaloproteína elastinolítica extracelular, proteína similar a la pectato liasa, pectato liasa E, profilina-2, alérgeno de veneno 5, cucumisina, peroxirredoxina putativa, precursor putativo de la pectato liasa, albúmina sérica, alérgeno de polen Phl p 11, inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 3, precursor del alérgeno Bla g 4 (Bla g IV), alérgeno Pen n 13, hialuronidasa A, homólogo de la pectato liasa, alérgeno putativo Cup a 1, alérgeno principal del polen Jun v 1, alérgeno putativo jun o 1, alérgeno del polen Amb a 1.2, probable pectato liasa 13, proteína P8, citocromo c, glucano endo-1,3-beta-glucosidasa, isoforma vacuolar básica, globulina 13S, beta-1,3-glucanasa, beta-1, 3-glucanasa, glutenina, precursor de la subunidad DX5 de alto peso molecular, glutenina HMW tipo X, glutenina, subunidad DX5 de alto peso molecular, subunidad 1Dx2.1 de glutenina de alto peso molecular, subunidad de glutenina de alto peso molecular, proteína similar a la globulina 11S, proteína de almacenamiento de semillas, alfa-L-Fucp-(1->3)-[alfa-D-Manp-(1->6)-[beta-D-Xylp-(1->2)]-beta-D-Manp-(1->4)-beta-D-GlcNAc-(1->4)]-D-GlcNAc, beta caseína B, precursor de proteína de transferencia de lípidos no específica tipo 1, Fas AMA, precursor de caspasa-8, glicoproteína de antígeno H, antígeno H gl, proteína de choque térmico HSP 90-beta, dihidrolipoamida S-acetyltransferasa (componente E2 del complejo de piruvato deshidrogenasa), isoforma CRA_a, precursor de alérgeno del grupo V Phl p 5.0103, precursor de alérgeno Phl p6, alérgeno del grupo V Phl p 5, precursor principal de alérgeno de polen Phl p 4, alérgeno de polen Phl p V, Phl p 3 alérgeno, precursor del alérgeno de polen Phl pl, cadena A, estructura cristalina de Phl P 1, un alérgeno importante del polen de la hierba fleo, alérgeno de polen Phl p 4, profilina-3, profilina-2/4, alérgeno de polen Phl p 2, fragmento de unión a IgE Phl p6, Phlp5, cadena N, estructura cristalina de Phl P 6, un alérgeno importante del polen de la hierba fleo cocristalizado con zinc, precursor del alérgeno del grupo V Phl p 5.0206, proteína alergénica, alérgeno principal Ani s 1, alérgeno Ana o 2, proteína similar a ENSP, alérgeno BW 16kDa, colágeno alfa2(i), colágeno a2(l), colágeno tipo 1 alfa 2, Cyn d 1, alérgeno principal del polen Aln g 1 (alérgeno Aln g 1), alérgeno Len c 1.0101, galactomanano, proteasa aspártica Bla g 2, alcohol deshidrogenasa, precursor de proteína de transferencia de lípidos, precursor de alfa/beta gliadina, alérgeno Der f 7, polipéptido de alérgeno Der p 7, proteína de transferencia de lípidos no específica, cadena polipeptídica 1 del alérgeno principal I, precursor de prunina 1, precursor de prunina 2, proteína de leguminosa 11S, precursor de alérgeno Ara h 7, precursor de proteína similar a vicilina, alérgeno AraH6, similar a parvalbúmina 2, similar a parvalbúmina 1, caseína kappa, proteína de biogénesis ribosómica LAS1L, Pen c 1, proteína SchS21, hialuronidasa B inactiva, proteína Mup1, factor inhibidor de la migración de macrófagos, subunidad 3 del factor de iniciación de la traducción eucariota

2, precursor del receptor del virus CR2/CD21/C3d/Epstein-Barr, topoisomerasa 2-alfa de ADN, alérgeno de polen Cyn d 23, alérgeno principal Bla g 1.02, proteína alergénica de la pectina metilesterasa, alérgeno principal isoforma Pha a 5, proteína de almacenamiento de la semilla de albúmina 2S, aldehído deshidrogenasa (NAD⁺), alérgeno de polen Poa p 5, alérgeno variante Bla g 1.02, parcial, alérgeno principal de polen Lol p 5b, alérgeno Bla g 6.0301, proteína disulfuro isomerasa, supuesta manitol deshidrogenasa, alérgeno de polen Lol p 4, proteasa aspártica pep1, enolasa, proteína de unión a IgE, alérgeno secundario Alt a 5, alérgeno HDM, cadena A, estructura cristalina de una proteína de fusión Mbp-Der P 7, alérgeno Bla g 6.0201, alérgeno principal Bla g 1.0101, alfa-amilasa, alérgeno secundario, proteína ribosomal P2, metaloproteasa (MEP), serina proteasa autofágica Alp2, proteína similar a la isoflavona reductasa alergénica Bet v 6.0102, cadena A, estructura cristalina del complejo de anticuerpo y alérgeno Bla G 2, alérgeno menor, tiorredoxina TrxA, enolasa, alérgeno C1a h 6, glutatión-S-transferasa, chaperona molecular y alérgeno Mod-E/Hsp90/Hsp1, alérgeno principal Asp F2, alérgeno de ácaros Der p 3, cadena B, estructura cristalina de Aspergillus Fumigatus MnSod, glutatión S-transferasa (clase GST-sigma) (alérgeno principal Bla g 5), alérgeno menor C1a h 7, proteína desconocida, cerato-platanina alergénica Asp F13, alérgeno art v 2, polcalcina Aln g 4, alérgeno principal y citotoxina AspF1, alérgeno del polen Que a isoforma , serina proteasa similar a la tripsina, alérgeno del grupo 6 de ácaros Der p 6, alérgeno Asp F7, proteína de la pared celular PhiA, alérgeno de 60 kDa Der f 18p, hsp70, alérgeno de polen Sal k 3, proteína ribosomal ácida P2, cadena B, estructura cristalina de la manitol deshidrogenasa dependiente de NADP de Cladosporium herbarum, precursor del alérgeno Art v 3.0301, proteína ribosomal L3 60S, alérgeno Der p 20, alérgeno de polen Sal k 1, alérgeno Per a 6, alérgeno similar a la gelsolina Der f 16, cadena A, caracterización estructural de la forma tetramérica del principal alérgeno de gato Fel D 1, glutatión S-transferasa, alérgeno Fel d 4, principal alérgeno de polen Dac g 4, alérgeno del grupo I Ant o 1 (forma 1), polen, alérgeno Bla g 6.0101, cistatina, alérgeno de ácaros Der p 5, alérgeno Fra e 1, alérgeno Asp F4, principal proteína similar a antígeno, alérgeno PR5, precursor de Cup s 3.1, proteína de choque térmico, precursor de alérgeno, precursor de arginina esterasa, alérgeno de polen Sal k 4, proteína ribosómica ácida 60S P1, alérgeno de polen Jun o 4, polcalcina Cyn d 7, alérgeno de polen del grupo I, peptidil-prolil cis-trans isomerasa/ciclofilina, putativo, profilina 2, alérgeno de polen Cyn d 15, Der Alérgeno f 13, Can f 2, proteína similar a peroxisomal, peptidilprolil isomerasa (ciclofilina), antígeno MHC de clase II, proteína BETV4, principal alérgeno del polen Pla I 1, peptidasa, alérgeno MPA3, principal alérgeno del polen de plátano, Pla 11.0103, principal alérgeno Bla g 1.0101, parcial, alérgeno del polen Amb p 5a, alérgeno Der f 16, alérgeno del polen Dac g 2, fragmento C-terminal de la proteína de unión a IgE (148 AA), alérgeno del polen Dac g 3, PPlasa, rAsp f 9, alérgeno de ácaros Der p 7, tiorredoxina, hidrolasa, principal alérgeno del polen Pha a 1, alérgeno Der p 13, cadena B, estructura de rayos X de Der P 2, alérgeno del principal ácaro del polvo doméstico, oleosina 3, cis-trans isomerasa de peptidil-prolil, cadena A, estructura cristalina de un importante alérgeno de ácaros del polvo doméstico, Derf 2, cadena A, estructura cristalina de los principales alérgenos, Bla G 4 de cucaracha, proteína similar a Amb a 1, subunidad de glutenina de bajo peso molecular de tipo D, glutatión S-transferasa 2, precursor de la isoforma 4 del isoalérgeno ácido Cyn d 1, precursor de la proteína de almacenamiento de la semilla de albúmina, isoforma b de la tirosina 3-monooxigenasa, N-glicoproteína, oxidoreductasa BG60 ligada a FAD, alérgeno Bla t 21, ubiquitina D, nucleoporina Nup37, proteína de unión a octámero que no contiene dominio POU, factor de elongación de la transcripción SPT5, alérgeno principal Mal d 1 (proteína Ypr10), serpina-Z2B, precursor Pas del alérgeno n 1, arginina quinasa, cadena ligera de miosina del alérgeno Lit v 3, proteína sarcoplásmica de unión al calcio, subunidad alfa de beta conglicinina, prunina, alérgeno Cry j 2, plexin-A4, proteína de transferencia de lípidos no específica, precursor de la subunidad de glutenina de bajo peso molecular, gamma-gliadina, amigo de GATA-1, proteína del tumor de Wilms, enzima conjugadora de ubiquitina E2 C, sintetasa de ácidos grasos, histona H4, fructosa-bisfosfato aldolasa A, oxidoreductasa, lactoglobulina beta, región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina gamma 3, precursor de Phlp5, precursor del alérgeno de ácaros del polvo, proteína de choque térmico 70, cadena polipeptídica 2 del alérgeno principal I, proteína precursora de alfa-lactoalbúmina, alérgeno de polen de 30 kDa, precursor del alérgeno del grupo 5, precursor del alérgeno del grupo 1 Dac g 1.01, proteína no caracterizada, Proteína de la hierba timotea desconocida, kappa-caseína, caseína alfaS1, proteína de la familia SXP/RAL-2, precursor de lipocalina-1, alfa purotonina, alérgeno principal Bet v 1.01A, proteína P2, osmotina, alérgeno principal del maní Ara H 2, alérgeno Der f3, conglutina, alérgeno Ara h 6, péptido antimicrobiano catelicidina, colinesterasa, alérgeno Per a 2, proteína regulada por andrógenos de la glándula submaxilar 3B, quitinasa, parcial, precursor del alérgeno Can f 4, precursor del alérgeno variante Can f 4, subunidad alfa-2 del complejo asociado al polipéptido naciente, polcalcina Phl p 7 (alérgeno de polen que se une al calcio Phl p 7) (P7), alérgeno Der p II, alérgeno principal Ara h1, alérgeno Ara h 2.02, proteína de unión a ácidos grasos, receptor de glutamato, glicinina A3B4 subunidad, isoalergeno 2 de profilina, alérgeno de polen Amb p 5b, isoalergeno 2 de proteína de unión al calcio, isoalergeno 1 de proteína de unión al calcio, cisteína proteasa, isoalergeno 1 de profilina, precursor homólogo de ambrosía de Art v 1, Amb p 5, homólogo de ambrosía de Art v 1 (isoforma 1), parcial, antígeno E, supuesto precursor de pectato liasa, parcial, alérgeno de polen Amb a 5, alérgeno Amb p V, subunidad 6 de hemocianina, alérgeno principal de polen Cha o 2, tricohialina, aspartil endopeptidasa, NCRA10, alérgeno bla g 8, vitelogenina, NCRA3, NCRA4, precursor de isoforma 2 de alérgeno Bla g 3, parcial, NCRA2, NCRA13, NCRA13, NCRA8, NCRA1, Bla g 11, receptor para activado tipo proteína quinasa C, NCRA5, NCRA5, NCRA14, triosafosfato isomerasa, NCRA12, NCRA7, NCRA11, tripsina, triosafosfato isomerasa parcial, NCRA6, proteína estructural, NCRA15, NCRA9, NCRA16, alérgeno Der f 4, alérgeno Der f 5, alérgeno Phl p6, alérgeno Der f Gal d 2, Derp_19830, glucosilceramidasa, carboxipeptidasa, alérgeno Der f 8, parcial, fructosa bifosfato aldolasa, ATP sintasa, alérgeno Der f Alt a 10, glutamina sintetasa, Derp_c23425, miosina, alérgeno Der f8, LytFM, alérgeno Der f 11, serina proteasa, glutatión transferasa mu, triosa-fosfato isomerasa, proteína similar a la proteína de unión a la ubiquinol-citocromo c reductasa, ferritina, isomerasa, filamina C, Der p 5, Mag44, parcial, veneno, proteína específica del

músculo, alérgeno Der f 5.02, Mag44, Derp_c21462, proteína alergénica del grupo 18, Derf_c9409, precursor de la albúmina 1 de tipo napin 2S, albúmina 3 de tipo napin 2S, proteína similar a la isoflavona reductasa CJP-6, Pectato liasa 1, alérgeno Cry j 2, parcial, alérgeno principal Dau c 1, filamina-C, putativa, precursor de globulina 11S del alérgeno Pis v 5.0101, precursor de glicoproteína de 48 kDa Pis v 5, vicilina, o una variante, fragmento o derivado de cualquiera de dichos alérgenos, o cualquier combinación de los mismos.

5 Péptido señal (SIG)

Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifica además, en su al menos una región codificante, al menos un péptido señal.

10 Un "péptido señal" (a veces denominado secuencia señal, señal de orientación, señal de localización, secuencia de localización, péptido de tránsito, secuencia líder o péptido líder) es típicamente un péptido N-terminal corto (de 5 a 30 aminoácidos de longitud).

15 De acuerdo con realizaciones preferidas, la secuencia de ácido nucleico que codifica dicho al menos un péptido señal puede fusionarse (en marco) a una secuencia de ácido nucleico que codifica la al menos una secuencia de aminoácidos derivada de $IRST_{epm}$ o del al menos un péptido o proteína antigenicos. Por tanto, la expresión de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede dar como resultado preferiblemente una proteína de fusión que comprende al menos un péptido señal unido (opcionalmente mediante enlaces peptídicos apropiados) a dicha secuencia de aminoácidos derivada de RST_{epm} y/o de dicha proteína o péptido antigenico. Dicha secuencia de aminoácidos adicional dirige preferiblemente el péptido o proteína antigenica a la membrana plasmática, donde los péptidos o proteínas antigenicas se anclan preferiblemente a través del dominio TM y se reciclan a los compartimentos de procesamiento de MHC de clase I y más preferiblemente de MHC de clase II, resultando en una presentación mejorada de MHC de clase I y preferiblemente de MHC de clase II. Se prevé que el péptido señal medie o apoye preferiblemente el transporte del constructo antigenico hacia un compartimento celular definido, en particular el lado externo de la membrana plasmática.

20 25 En general, la presente descripción prevé la combinación de cualquiera de los péptidos señal aquí descritos con cualquiera de los péptidos o proteínas antigenicos, cualquiera de las secuencias de aminoácidos adicionales derivadas de RST_{epm} , cualquiera de los enlazadores, en cualquier orden adecuado, en las proteínas de fusión antigenicas codificadas por las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, aquí descritas.

30 Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede codificar en su al menos una región codificante al menos un péptido señal seleccionado entre los péptidos señal indicados en la Tabla 4 siguiente, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichos péptidos señal.

Tabla 4: Péptidos señal

#	Identifi. UniProt	Nombre corto	Nombre de la proteína	Pos. amino ácido	SEQ ID NO: (AA)	Long. total	Nombre gen	SEQ ID NO: wt y sec. Ác. nucleico opt.
76	P14207	FOLR2	Receptor folato beta (FR-beta) (receptor folato 2) (receptor folato, fetal/placental) (proteína de unión folato-placenta) (FBP)	1-16	1	255	FOLR2	209, 417, 625, 833, 1041, 1249, 1457, 1665, 1873, 2081, 2289, 2497, 2705
77	O75787	RENR	Receptor de renina (proteína 2 accesorio lisosomal de transporte ATPasa H(+)) (proteína 2 de interacción lisosomal de transporte ATPasa H(+)) (adaptador transmembrana tipo I localizado ER) (factor 10 de diferenciación de hígado embrionario) (N14F) (Receptor de renina/pro-renina) (proteína M8-9 asociada a sector de membrana ATP sintasa ATP vacuolar) (ATP6M8 9) (subunidad M8.9 V-ATPasa)	1-16	2	350	ATP6AP2 ATP6IP2 CAPER ELDF10 HT028 MSTP009 PSEC0072	210, 418, 626, 834, 1042, 1250, 1458, 1666, 1874, 2082, 2290, 2498, 2706
78	P07359	GP1BA	Cadena alfa de glicoproteína Ib de plaquetas (GP-Ib alfa) (GPIb-alfa) (GPIbA)	1-16	3	652	GP1BA	211, 419, 627, 835, 1043, 1251, 1459, 1667, 1875, 2083, 2291, 2499, 2707

			(Glicoproteína Ib alfa) (Antígeno CD42b alfa) (Antígeno CD CD42b) [Escindido en: Glicocalicina]					
79	P08637	FCG3A	Receptor III-A de región Fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad (antígeno CD16a) (Fc-gamma RIII-alfa) (Fc-gamma RIII) (Fc gamma RIIIa) (FcRIII) (FcRIIIa) (FcR-10) (receptor III-2 de IgG Fc) (Antígeno CD CD16a)	1-16	4	25	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	212, 420, 628, 836, 1044, 1252, 1460, 1668, 1876, 2084, 2292, 2500, 2708
8081	P07237	PDIA1	Proteína disulfuro isomerasa (PDI) (EC 5.3.4.1) (proteína de enlace de hormona tiroídes celular) (subunidad beta prolil 4-hidroxilasa) (p55)	1-17	5	508	P4HB ERBA2L PDI PDIA1 PO4DB	213, 421, 629, 837, 1045, 1253, 1461, 1669, 1877, 2085, 2293, 2501, 2709
82	O60911	CATL2	Catepsina L2 (EC 3.4.22.43) (Catepsina U) (Catepsina V)	1-17	6	334	CTSV CATL2 CTSL2 CTSU UNQ268/ PRO305	214, 422, 630, 838, 1046, 1254, 1462, 1670, 1878, 2086, 2294, 2502, 2710
83	P20138	CD33	Antígeno de superficie celular mieloide CD33 (lectina 3 similar a Ig de enlace a ácido siálico) (Siglec-3) (gp67) (Antígeno CD CD33)	1-17	7	364	CD33 SIGLEC3	215, 423, 631, 839, 1047, 1255, 1463, 1671, 1879, 2087, 2295, 2503, 2711
8485	P27797	CALR	Calreticulina (CRP55) (Calregulina) (proteína 60 residente de retículo endoplásmico) (ERp60) (HACBP) (grp60)	1-17	8	417	CALR CRTIC	216, 424, 632, 840, 1048, 1256, 1464, 1672, 1880, 2088, 2296, 2504, 2712
86	P10747	CD28	Glicoproteína de superficie específica de células T CD28 (TP44) (Antígeno CD CD28)	1-18	9	220	CD28	217, 425, 633, 841, 1049, 1257, 1465, 1673, 1881, 2089, 2297, 2505, 2713
87	O75487	GPC4	Glipican-4 (K Glipican) [Escindido en: Glipican-4 secretado]	1-18	10	556	GPC4 UNQ474/ PRO937	218, 426, 634, 842, 1050, 1258, 1466, 1674, 1882, 20920, 2298, 2506, 2714
8889	P07996	TSP1	Trombospondina-1	1-18	11	1170	THBS1 TSP TSP1	219, 427, 635, 843, 1051, 1259, 1467, 1675, 1883, 2091, 2299, 2507, 2715
90	P22748	CAH4	Anidrasa carbónica 4 (EC 4.2.1.1) (Carbonato deshidratasa IV) (Anidrasa carbónica IV) (CA-IV)	1-18	12	312	CA4	220, 428, 636, 844, 1052, 1260, 1468, 1676, 1884, 2092, 2300, 2508, 2716
91	Q15762	CD226	Antígeno CD226 (molécula 1 accesorio DNAX) (DNAM-1) (Antígeno CD CD226)	1-18	13	336	CD226 DNAM1	221, 429, 637, 845, 1053, 1261, 1469, 1677, 1885, 2093, 2301, 2509, 2717
9293	P30273	FCERG	Antígeno CD226 (molécula 1 accesorio DNAX) (DNAM-1) (Antígeno CD CD226)	1-18	14	96	FCER1G	222, 430, 638, 846, 1054, 1262, 1470, 1678, 1886, 2094, 2302, 2510, 2718

94	P38570	ITAE	Integrina alfa-E (antígeno HML-1) (Integrina alfa-IEL) (antígeno de linfocitos 1 mucoso) (Antígeno CD CD103) [Escindido en: cadena ligera alfa-E de integrina; cadena pesada alfa-E de integrina]	1-18	15	1179	ITGAE	223, 431, 639, 847, 1055, 1263, 1471, 1679, 1887, 2095, 2303, 2511, 2719
95	Q01638	ILRL1	similar a receptor 1 de interleucina-1 (Proteína ST2)	1-18	16	556	IL1RL1 DER4 ST2 T1	224, 432, 640, 848, 1056, 1264, 1472, 1680, 1888, 2096, 2304, 2512, 2720
96	Q9NZQ7	PD1L1	Ligando 1 de muerte celular programada 1 (PD-L1) (ligando 1 PDCD1) (Ligando 1 de muerte programada) (homólogo 1 B7) (B7 H1) (Antígeno CD CD274)	1-18	17	290	CD274 B7H1 PDCD1L1 PDCD1L G1 PDL1	225, 433, 641, 849, 1057, 1265, 1473, 1681, 1889, 2097, 2305, 2513, 2712
97	P30443	HLA-A	Antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, Cadena A-1 alfa (antígeno A*1 MHC clase I)	1-18	76948	365	HLA-A HLAA	76952, 76956, 76960, 76964, 76968, 76972, 76976, 76980, 76984, 76988, 76992, 76996, 77000
98	Q6GPI1	CTRB2	Quimiltripsinógeno B2	1-18	76949	263	CTRB2	76953, 76957, 76961, 76965, 76969, 76973, 76977, 76981, 76985, 76989, 76993, 76997, 77001
99	P02768	ALB	Albúmina de suero (ALB) (ALBU) (albúmina de suero humano)	1-18	76950	609	ALB ALBU HSA	76954, 76958, 76962, 76966, 76970, 76974, 76978, 76982, 76986, 76990, 76994, 76998, 77002
100	AAB5942 4.1	IGHE	Cadena pesada epsilon-1 Ig (región V-D-J)	1-18	76951	574	IgE, IgHE	76955, 76959, 76963, 76967, 76971, 76975, 76979, 76983, 76987, 76991, 76995, 76999, 77003
101	P13591	NCAM1	Molécula 1 de adhesión neural Neural (N-CAM-1) (NCAM-1) (Antígeno CD CD56)	1-19	18	858	NCAM1 NCAM	226, 434, 642, 850, 1058, 1266, 1474, 1682, 1890, 2098, 2306, 2514, 2722
102	P26842	CD27	Antígeno CD27 (receptor CD27L) (antígeno de activación de células T CD27) (T14) (Miembro 7 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral) (Antígeno CD CD27)	1-19	19	260	CD27 TNFRSF7	227, 435, 643, 851, 1059, 1267, 1475, 1683, 1891, 2099, 2307, 2515, 2723
103	P15391	CD19	Antígeno de linfocitos B CD19 (Antígeno de superficie de linfocitos B B4) (Antígeno de diferenciación)	1-19	20	556	CD19	228, 436, 644, 852, 1060, 1268, 1476, 1684, 1892, 2100, 2308, 2516, 2724

			CD19) (Antígeno de superficie de células T Leu-12) (Antígeno CD CD19)					
104	Q8NI17	IL31R	Subunidad alfa del receptor de interleucina-31 (subunidad alfa del receptor IL-31) (subunidad alfa IL-31R) (IL-31R-alfa) (IL-31RA) (3 similar a receptor de citoquinas) (GLM-R) (hGLM-R) (receptor de monocitos similar a Gp130) (receptor similar a Gp130) (ZcytR17)	1-19	21	732	L31RA CRL3 GPL UNQ6368/ PRO2107 3/PRO213 84	229, 437, 645, 853, 1061, 1269, 1477, 1685, 1893, 2101, 2309, 2517, 2725
105	P08571	CD14	Antígeno de diferenciación CD14 (Glicoproteína rica en leucina específica de células mieloides) (Antígeno CD CD14) [Escindido en: Antígeno de diferenciación de monocitos CD14, forma urinaria; Antígeno de diferenciación de monocitos CD14, forma enlazada a membrana]	1-19	22	375	CD14	230, 438, 646, 854, 1062, 1270, 1478, 1686, 1894, 2102, 2310, 2518, 2726
106	P05154	IPSP	Inhibidor de serina proteasa plasmática (Inhibidor de serina proteasa acrosómica) (Inhibidor 3 de activador de plasminógeno) (PAI 3) (PAI3) (Inhibidor de proteína C) (PCI) (Serpina A5)	1-19	23	406	SERPINA 5 PCI PLANH3 PROCI	231, 439, 647, 855, 1063, 1271, 1479, 1687, 1895, 2103, 2311, 2519, 2727
107	P02787	TRFE	Serotransferina (Transferina) (globulina de enlace de metal Beta-1) (Siderofilina)	1-19	24	698	TF PRO1400	232, 440, 648, 856, 1064, 1272, 1480, 1688, 1896, 2104, 2312, 2520, 2728
108	P02671	FIBA	Cadena alfa de fibrinógeno [Escindido en: Fibrinopéptido A; Cadena alfa de fibrinógeno]	1-19	25	866	FGA	233, 441, 649, 857, 1065, 1273, 1481, 1689, 1897, 2105, 2313, 2521, 2729
109	P04216	THY1	Glicoproteína de membrana Thy-1 (CDw90) (antígeno Thy-1) (Antígeno CD CD90)	1-19	26	61	THY1	234, 442, 650, 858, 1066, 1274, 1482, 1690, 1898, 2106, 2314, 2522, 2730
110	P00747	PLMN	Plasminógeno (EC 3.4.21.7) [Escindido en: Cadena pesada de plasmina A; Péptido de activación; Angiotensina; Cadena pesada de plasmina A, forma corta; Cadena ligera de plasmina B]	1-19	27	810	PLG	235, 443, 651, 859, 1067, 1275, 1483, 1691, 1899, 2107, 2315, 2523, 2731
111	P01764	HV323	Variable pesada 3-23 de inmunoglobulina (Región V-III de cadena pesada de Ig LAY) (Región V-III de cadena pesada de Ig POM) (Región V-III de cadena pesada de Ig TEI) (Región V-III de cadena pesada de Ig TIL) (Región V-III de cadena pesada de Ig TUR) (Región V-III de cadena pesada de	1-19	28	117	IGHV3-23	236, 444, 652, 860, 1068, 1276, 1484, 1692, 1900, 2108, 2316, 2524, 2732

			Ig VH26) (Región V-III de cadena pesada de Ig WAS) (Región V-III de cadena pesada de Ig ZAP)					
112	P16150	LEUK	Leucosialina (Galactoglicoproteína) (GALGP) (Sialoglicoproteína de leucocitos) (Sialoforina) (Antígeno CD CD43)	1-19	29	400	SPN CD43	237, 445, 653, 861, 1069, 1277, 1485, 1693, 1901, 2109, 2317, 2525, 2733
113	Q6DN72	FCRL6	Proteína 6 similar a receptor Fc (FcR-like protein 6) (FcRL6) (homólogo 6 de receptor Fc) (FcRH6) (IFGP6)	1-19	30	434	FCRL6 FCRH6	238, 446, 654, 862, 1070, 1278, 1486, 1694, 1902, 2110, 2318, 2526, 2734
114	Q01151	CD83	Antígeno CD83 (hCD83) (Proteína de activación de células B) (Proteína de superficie celular HB15) (Antígeno CD CD83)	1-19	31	205	CD83	239, 447, 655, 863, 1071, 1279, 1487, 1695, 1903, 2111, 2319, 2527, 2735
115	P07093	GDN	Nexina derivada de glia (GDN) (Inhibidor de peptidasa 7) (PI-7) (Nexina proteasa 1) (PN-1) (Nexina proteasa I) (Serpina E2)	1-19	32	398	SERPINE 2 PI7 PN1	240, 448, 656, 864, 1072, 1280, 1488, 1696, 1904, 2112, 2320, 2528, 2736
116	Q8WWQ8	STAB2	Estabilina-2 (Similar a FAS1 EGF y molécula 2 de adhesión que contiene el dominio de enlace a X) (Fascicina, similar a EGF, similar a EGF tipo laminina y receptor depurador 2 que contiene el dominio de enlace) (FEEL-2) (Receptor de hialuronano para endocitosis) [Escindido en: forma de estabilina-2 de 190 kDa (Receptor de hialuronano para endocitosis 190kDa)]	1-19	33	2551	STAB2 FEEL2 FELL FEX2 HARE	241, 449, 657, 865, 1073, 1281, 1489, 1697, 1905, 2113, 2321, 2529, 2737
117	Q13291	SLAF1	Molécula de activación linfocítica de señalización (CDw150) (IPO-3) (Miembro 1 de la familia SLAM) (Antígeno CD CD150)	1-20	34	335	SLAMF1 SLAM	242, 450, 658, 866, 1074, 1282, 1490, 1698, 1906, 2114, 2322, 2530, 2738
118	P35225	IL13	Interleucina-13 (IL-13)	1-20	35	146	IL13 NC30	243, 451, 659, 867, 1075, 1283, 1491, 1699, 1907, 2115, 2323, 2531, 2739
119	P25942	TNR5	Miembro 5 de la superfamilia de receptor de factor de necrosis tumoral (Antígeno de superficie de células B CD40) (Bp50) (receptor CD40L) (CDw40) (Antígeno CD CD40)	1-20	36	277	CD40 TNFRSF5	244, 452, 660, 868, 1076, 1284, 1492, 1700, 1908, 2116, 2324, 2532, 2740
120	P52803	EFNA5	Efrina-A5 (AL-1) (ligando 7 de receptor de tirosina cinasa relacionado con EPH) (LERK-7)	1-20	37	228	EFNA5 EPLG7 LERK7	245, 453, 661, 869, 1077, 1285, 1493, 1701, 1909, 2117, 2325, 2533, 2741
121	Q15116	PDCD1	Proteína de muerte celular programada 1 (Proteína PD-	1-20	38	288	PDCD1 PD1	246, 454, 662, 870, 1078, 1286, 1494,

			1) (hPD-1) (Antígeno CD CD279)					1702, 1910, 2118, 2326, 2534, 2742
122	P05556	TB1	Integrina beta-1 (Subunidad de receptor de fibronectina beta) (Glicoproteína IIa) (GPIIa) (Subunidad VLA-4 beta) (Antígeno CD CD29)	1-20	39	798	ITGB1 FNRB MDF2 MSK12	247, 455, 663, 871, 1079, 1287, 1495, 1703, 1911, 2119, 2327, 2535, 2743
123	Q12891	Q12891	Hialuronidasa-2 (Hyal-2) (EC 3.2.1.35) (Hialuronoglucosaminidas-2) (Proteína 2 de cáncer de pulmón) (LuCa-2)	1-20	40	473	HYAL2 LUCA2	248, 456, 664, 872, 1080, 1288, 1496, 1704, 1912, 2120, 2328, 2536, 2744
124	Q8IV16	HDBP1	Proteína 1 de enlace a lipoproteína de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol (GPI-HBP1) (proteína 1 de enlace a HDL anclada a GPI) (Proteína 1 de enlace a lipoproteína de alta densidad)	1-20	41	184	GPIHBP1 HBP1	HBP1 249, 457, 665, 873, 1081, 1289, 1497, 1705, 1913, 2121, 2329, 2537, 2745
125	Q03167	TGFR3	Receptor de factor de crecimiento transformante beta tipo 3 (receptor TGF beta tipo 3) (TGFR-3) (Betaglicano) (Receptor III de factor de crecimiento transformante beta) (Receptor TGF-beta tipo III)	1-20	42	851	TGFR3	250, 458, 666, 874, 1082, 1290, 1498, 1706, 1914, 2122, 2330, 2538, 2746
126	Q14246	AGRE1	Proteína G de adhesión acoplada a receptor E1 (Receptor 1 de módulo similar a EGF) (receptor tipo 1 de hormona similar a mucina que contiene el módulo similar a EGF) (Receptor de la hormona EMR1)	1-20	43	886	ADGRE1 EMR1 TM7LN3	251, 459, 667, 875, 1083, 1291, 1499, 1707, 1915, 2123, 2331, 2539, 2747
127	P16871	IL7RA	Subunidad alfa de receptor de interleucina-7 (subunidad alfa del receptor IL-7) (subunidad IL-7R alfa) (IL-7R-alfa) (IL 7RA) (CDw127) (Antígeno CD CD127)	1-20	44	459	IL7R	252, 460, 668, 876, 1084, 1292, 1500, 1708, 1916, 2124, 2332, 2540, 2748
128	P61769	B2MG	beta-2-microglobulina [Escindido en: Beta-2-microglobulina forma pl 5.3]	1-20	45	119	B2M CDABP00 92 HDCMA2 2P	253, 461, 669, 877, 1085, 1293, 1501, 1709, 1917, 2125, 2333, 2541, 2749
129	Q9Y6W8	ICOS	Coestimulador de células T inducible (Molécula imunomediadora de linfocitos inducible de activación) (Antígeno CD CD278)	1-20	46	199	ICOS AILIM	254, 462, 670, 878, 1086, 1294, 1502, 1710, 1918, 2126, 2334, 2542, 2750
130	P10966	CD8B	Cadena beta de glicoproteína de superficie de células T CD8 (Antígeno CD CD8b)	1-21	47	210	CD8B CD8B1	255, 463, 671, 879, 1087, 1295, 1503, 1711, 1919, 2127, 2335, 2543, 2751
131	Q9BZW8	CD244	Receptor 2B4 de células asesinas natural (Ligando)	1-21	48	370	CD244 2B4	256, 464, 672, 880, 1088, 1296, 1504,

			de inducción de activación de células NK (NAIL) (Proteína 2B4 del receptor de células NK tipo I) (NKR2B4) (h2B4) (Miembro 4 de la familia SLAM) (SLAMF4) (Molécula 4 de la activación linfocítica de señalización) (Antígeno CD CD244)					1712, 1920, 2128, 2336, 2544, 2752
132	P02778	CXL10	Quimiocina 10 de motivo C-X-C (Proteína inducida por interferón gamma 10 kDa) (Gamma IP10) (IP-10) (Citocina B10 inducible pequeña) [Escindido en: CXCL10(1-73)]	1-21	49	98	CXCL10 INP10 SCYB10	257, 465, 673, 881, 1089, 1297, 1505, 1713, 1921, 2129, 2337, 2545, 2753
133	P18564	ITB6	Integrina beta-6	1-21	50	788	ITGB6	258, 466, 674, 882, 1090, 1298, 1506, 1714, 1922, 2130, 2338, 2546, 2754
134	O14525	ASTN1	Astrotactina-1	1-21	51	1302	ASTN1 ASTN KIAA0289	259, 467, 675, 883, 1091, 1299, 1507, 1715, 1923, 2131, 2339, 2547, 2755
135	P01130	LDLR	Receptor de lipoproteína de baja densidad (Receptor LDL)	1-21	52	860	LDLR	260, 468, 676, 884, 1092, 1300, 1508, 1716, 1924, 2132, 2340, 2548, 2756
136	P01732	CD8A	Cadena alfa de glicoproteína de superficie de células T CD8 (Antígeno de diferenciación de linfocitos T T8/Leu-2) (Antígeno CD CD8a)	1-21	53	235	CD8A MAL	261, 469, 677, 885, 1093, 1301, 1509, 1717, 1925, 2133, 2341, 2549, 2757
137	P48061	SDF1	Factor 1 derivado de células estromales (SDF-1) (hSDF-1) (Quimiocina 12 de motivo C-X-C) (Intercrina reducida en hepatomas) (IRH) (hIRH) (Factor de estimulación de crecimiento de células Pre-B) (PBSF) [Escindido en: SDF-1-beta(3 72); SDF-1-alfa(3-67)]	1-21	54	93	CXCL12 SDF1 SDF1A SDF1B	262, 470, 678, 886, 1094, 1302, 1510, 1718, 1926, 2134, 2342, 2550, 2758
138	P01589	IL2RA	Subunidad alfa de receptor de interleucina-2 (Subunidad alfa de receptor IL-2) (IL 2-RA) (Subunidad IL 2R alfa) (IL2-RA) (Antígeno TAC) (p55) (Antígeno CD CD25)	1-21	55	272	IL2RA	263, 471, 679, 887, 1095, 1303, 1511, 1719, 1927, 2135, 2343, 2551, 2759
139	Q86T13	CLC14	Miembro A de la familia 14 de dominio de lectina tipo C (Receptor 5 de factor de crecimiento epidérmico) (EGFR 5)	1-21	56	490	CLEC14A C14orf27 EGFR5 UNQ236/ PRO269	264, 472, 680, 888, 1096, 1304, 1512, 1720, 1928, 2136, 2344, 2552, 2760
140	Q5DID0	UROL1	Similar a uromodulina 1 (Olfactorina)	1-21	57	1318	UMODL1	265, 473, 681, 889, 1097, 1305, 1513, 1721, 1929, 2137, 2345, 2553, 2761

141	P40189	IL6RB	Subunidad beta de receptor de interleucina-6 (Subunidad beta de receptor IL-6) (Subunidad IL-6R beta) (IL-6R-beta) (IL 6RB) (CDw130) (Transductor de señal de interleucina-6) (Glicoproteína 130 de membrana) (gp130) (Subunidad alfa de receptor de oncostatina-M) (Antígeno CD CD130)	1-22	58	918	IL6ST	266, 474, 682, 890, 1098, 1306, 1514, 1722, 1930, 2138, 2346, 2554, 2762
142	Q86YL7	PDPN	Podoplanina (Aggrus) (Glicoproteína 36) (Gp36) (Antígeno PA2.26) (T1-alfa) (T1A)	1-22	59	162	PDPN GP36 PSEC0003 PSEC0025	267, 475, 683, 891, 1099, 1307, 1515, 1723, 1931, 2139, 2347, 2555, 2763
143	P55075	FGF8	Factor 8 de crecimiento de fibroblastos (FGF-8) (Factor de crecimiento inducida por andrógeno) (AIGF) (Factor 8 de crecimiento de enlace a heparina) (HBGF 8)	1-22	60	233	FGF8 AIGF	268, 476, 684, 892, 1100, 1308, 1516, 1724, 1932, 2140, 2348, 2556, 2764
144	Q30201	HFE	Proteína de hemocromatosis hereditaria (HLA-H)	1-22	61	348	HFE HLAH	269, 477, 685, 893, 1101, 1309, 1517, 1725, 1933, 2141, 2349, 2557, 2765
145	P07766	CD3E	Cadena épsilon de glicoproteína de superficie de células T CD3 (Cadena épsilon de antígeno de superficie de células T T3/Leu-4) (Antígeno CD CD3e)	1-22	62	207	CD3E T3E	270, 478, 686, 894, 1102, 1310, 1518, 1726, 1934, 2142, 2350, 2558, 2766
146	P18827	SDC1	Sindecan-1 (SYND1) (Antígeno CD CD138)	1-22	63	310	SDC1 SDC	271, 479, 687, 895, 1103, 1311, 1519, 1727, 1935, 2143, 2351, 2559, 2767
147	P55290	CAD13	Caderina-13 (Caderina cardiaca) (caderina H-) (P105) (Caderina truncada) (T-cad) (Caderina T)	1-22	64	713	CDH13 CDHH	272, 480, 688, 896, 1104, 1312, 1520, 1728, 1936, 2144, 2352, 2560, 2768
148	P37173	TGFR2	Receptor TGF-beta receptor tipo 2 (TGFR-2) (EC 2.7.11.30) (Receptor TGF-beta tipo II) (Receptor de factor de crecimiento transformante-beta tipo II) (Receptor TGF-beta tipo II) (TbetaR-II)	1-22	65	567	TGFBR2	273, 481, 689, 897, 1105, 1313, 1521, 1729, 1937, 2145, 2353, 2561, 2769
149	Q07325	CXCL9	Quimiocina 9 de motivo C-X-C (Monocina inducida por interferón gamma) (Monocina inducida por interferón-gamma) (HuMIG) (MIG) (Citoquina B9 inducible pequeña)	1-22	66	125	CXCL9 CMK MIG SCYB9	274, 482, 690, 898, 1106, 1314, 1522, 1730, 1938, 2146, 2354, 2562, 2770
150	P04156	PRI0	Proteína prion mayor (PrP) (ASCR) (PrP27-30) (PrP33 35C) (Antígeno CD CD230)	1-22	67	253	PRNP ALTPRP PRIP PRP	275, 483, 691, 899, 1107, 1315, 1523, 1731, 1939, 2147, 2355, 2563, 2771

151	P31785	IL2RG	Subunidad común de receptor de citoquina gamma (Subunidad de receptor de interleucina-2 gamma) (Subunidad de receptor IL-2 gamma) (Subunidad IL-2R gamma) (IL 2RG) (gammaC) (p64) (Antígeno CD CD132)1-22	1-22	68	369	IL2RG	276, 484, 692, 900, 1108, 1316, 1524, 1732, 1940, 2148, 2356, 2564, 2772
152	P01579	IFNG	Interferón gamma (IFN-gamma) (Interferón inmunitario)	1-23	69	166	IFNG	277, 485, 693, 901, 1109, 1317, 1525, 1733, 1941, 2149, 2357, 2565, 2773
153	P23229	ITA6	Integrina alfa-6 (Miembro F de la familia similar a antígeno CD49) (VLA-6) (Antígeno CD CD49f) [Escindido en: Cadena pesada de integrina alfa-6; Cadena ligera de integrina alfa-6; Integrina procesada alfa-6 (Alfa6p)]	1-23	70	1130	ITGA6	278, 486, 694, 902, 1110, 1318, 1526, 1734, 1942, 2150, 2358, 2566, 2774
154	O60494	CUBN	Cubilina (receptor 460 kDa) (Receptor de factor intrínseco intestinal) (Receptor de cobalamina de factor intrínseco) (Receptor de vitamina B12 de factor intrínseco)	1-23	71	3623	CUBN IFCR	279, 487, 695, 903, 1111, 1319, 1527, 1735, 1943, 2151, 2359, 2567, 2775
155	P08575	PTPRC	Proteína Tirosina fosfatasa C tipo receptor (EC 3.1.3.48) (Antígeno común de leucocitos) (L-CA) (T200) (Antígeno CD CD45)	1-23	72	1304	PTPRC CD45	280, 488, 696, 904, 1112, 1320, 1528, 1736, 1944, 2152, 2360, 2568, 2776
156	Q8IWY4	SCUB1	Péptido señal, proteína 1 que contiene el dominio similar a CUB y EGF	1-23	73	988	SCUBE1	281, 489, 697, 905, 1113, 1321, 1529, 1737, 1945, 2153, 2361, 2569, 2777
157	Q08431	MFGM	Lactaderina (Antígeno epitelial de mama BA46) (HMFG) (MFGM) (Factor 8 de glóbulo EGF de grasa de leche) (MFG-E8) (SED1) [Escindido en: Forma de lactaderina corta; Medina]	1-23	74	387	MFGE8	282, 490, 698, 906, 1114, 1322, 1530, 1738, 1946, 2154, 2362, 2570, 2778
158	Q99665	I12R2	Subunidad beta-2 de receptor de interleucina-12 (Subunidad beta-2 de receptor IL-12) (Subunidad IL-12R beta-2) (IL-12R-beta 2) (IL-12RB2)	1-23	75	862	IL12RB2	283, 491, 699, 907, 1115, 1323, 1531, 1739, 1947, 2155, 2363, 2571, 2779
159	Q6Q8B3	MO2R2	Receptor 2 de glicoproteína CD200 de superficie celular (similar a receptor 2 de glicoproteína CD200 de superficie celular) (similar a receptor 2 CD200 2) (HuCD200R2) (similar a receptor 2 de glicoproteína CD200 de superficie celular) (CD200RLa) (similar a receptor 1 de glicoproteína	1-23	76	271	CD200R1L CD200R2	284, 492, 700, 908, 1116, 1324, 1532, 1740, 1948, 2156, 2364, 2572, 2780

			CD200 de superficie) (Receptor 2 de glicoproteína OX2 de superficie celular)					
160	Q07011	TNR9	Miembro de la superfamilia de receptor de necrosis tumoral (Receptor de ligando 4-1BB) (CDw137) (Homólogo de antígeno de células T 4-1BB) (antígeno de células T ILA) (Antígeno CD CD137)	1-23	77	255	TNFRSF9 CD137 ILA	285, 493, 701, 909, 1117, 1325, 1533, 1741, 1949, 2157, 2365, 2573, 2781
161	Q8NHL6	LIRB1	Miembro 1 de la subfamilia B de receptor similar a inmunoglobulina de leucocitos (LIR-1) (Receptor 1 similar a inmunoglobulina de leucocitos) (Miembro J de la familia similar a antígeno CD85) (Transcripto 2 similar a inmunoglobulina) (ILT-2) (Receptor 7 similar a inmunoglobulina de monocitos/ macrófagos) (MIR-7) (Antígeno CD CD85j)	1-23	78	650	LILRB1 ILT2 LIR1 MIR7	286, 494, 702, 910, 1118, 1326, 1534, 1742, 1950, 2158, 2366, 2574, 2782
162	P36894	BMR1A	Receptor de proteína morfogenética ósea tipo 1A (receptor BMP tipo 1A) (BMPR-1A) (EC 2.7.11.30) (Cinasa 3 similar a receptor de activina) (ALK-3) (Receptor R5 de serina- treonina proteína cinasa) (SKR5) (Antígeno CD CD292)	1-23	79	532	BMPR1A ACVRLK3 ALK3	287, 495, 703, 911, 1119, 1327, 1535, 1743, 1951, 2159, 2367, 2575, 2783
163	Q16552	IL17	Interleucina-17A (IL 17) (IL- 17A) (Antígeno 8 asociado a linfocitos T citotóxicos) (CTLA-8)	1-23	80	155	IL17A CTLA8 IL17	288, 496, 704, 912, 1120, 1328, 1536, 1744, 1952, 2160, 2368, 2576, 2784
164	P42081	CD86	Antígeno de activación de linfocitos T CD86 (Antígeno de activación B7-2) (B70) (BU63) (Receptor contador CTLA-4 B7.2) (FUN 1) (Antígeno CD CD86)	1-23	8	329	CD86 CD28LG2	289, 497, 705, 913, 1121, 1329, 1537, 1745, 1953, 2161, 2369, 2577, 2785
165	P43121	MUC18	Glicoproteína de superficie celular MUC18 (Glicoproteína de superficie celular P1H12) (Molécula de adhesión celular de melanoma) (Antígeno A32 asociado a melanoma) (Antígeno asociado a melanoma MUC18) (Antígeno asociado a S- endo 1 endotelial) (Antígeno CD CD146)	1-23	82	646	MCAM MUC18	290, 498, 706, 914, 1122, 1330, 1538, 1746, 1954, 2162, 2370, 2578, 2786
166	O00206	TLR4	Receptor similar a Toll 4 (hToll) (Antígeno CD CD284)	1-23	83	839	TLR4	291, 499, 707, 915, 1123, 1331, 1539, 1747, 1955, 2163, 2371, 2579, 2787

167	P42701	I12R1	Subunidad de receptor de interleucina-12 beta-1 (Subunidad de receptor IL-12 beta-1) (subunidad IL-12R beta-1) (IL-12R-beta 1) (IL-12RB1) (componente de receptor IL-12 beta) (Antígeno CD CD212)	1-23	84	662	IL12RB1 IL12R IL12RB	292, 500, 708, 916, 1124, 1332, 1540, 1748, 1956, 2164, 2372, 2580, 2788
168	P06729	CD2	Antígeno de superficie de células T CD2 (Receptor de eritrocitos) (LFA-2) (receptor LFA-3) (Receptor Rosette) (Antígeno de superficie de células T T11/Leu-5) (Antígeno CD CD2)	1-24	85	351	CD2 SRBC	293, 501, 709, 917, 1125, 1333, 1541, 1749, 1957, 2165, 2373, 2581, 2789
169	P15328	FOLR1	Receptor de folato alfa (FR-alfa) (Proteína de enlace a folato de adulto) (FBP) (Receptor de folato 1) (Receptor de folato, adulto) (Células KB FBP) (Antígeno asociado a tumor de ovario MOv18)	1-24	86	257	FOLR1 FOLR	294, 502, 710, 918, 1126, 1334, 1542, 1750, 1958, 2166, 2374, 2582, 2790
170	P05112	IL4	Interleucina-4 (IL-4) (factor 1 estimulador de células B) (BSF-1) (Binetraquina) (Factor 1 estimulador de linfocitos) (Pitrakinra)	1-24	87	153	IL4	295, 503, 711, 919, 1127, 1335, 1543, 1751, 1959, 2167, 2375, 2583, 2791
171	P06127	CD5	Glicoproteína de superficie de células T CD5 (Antígeno de leucocitos T1/Leu-1) (Antígeno CD CD5)	1-24	88	495	CD5 LEU1	296, 504, 712, 920, 1128, 1336, 1544, 1752, 1960, 2168, 2376, 2584, 2792
172	P32248	CCR7	Receptor de quimiocina C-C tipo 7 (C-C CKR-7) (CC CKR-7) (CCR-7) (BLR2) (CDw197) (Proteína G inducida por virus de Epstein Barr acoplada a receptor 1) (EBI1) (Proteína G inducida por EBV acoplada a receptor 1) (Receptor MIP-3 beta) (Antígeno CD CD197)	1-24	89	378	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	297, 505, 713, 921, 1129, 1337, 1545, 1753, 1961, 2169, 2377, 2585, 2793
173	Q7Z7D3	VTCN1	Inhibidor 1 de activación a células T que contienen el dominio V-set (Homólogo 4 B7) (B7-H4) (B7h.5) (Proteína coestimuladora inmunitaria B7-H4) (Proteína B7S1) (Molécula coestimuladora de células T B7x)	1-24	90	282	VTCN1 B7H4 UNQ659/ PRO1291	298, 506, 714, 922, 1130, 1338, 1546, 1754, 1962, 2170, 2378, 2586, 2794
174	P54756	EPHA5	Receptor 5 de efrina tipo A (EC 2.7.10.1) (Cinasa específica de cerebro) (homología EPH cinasa 1) (EHK 1) (cinasa 7 similar a EPH) (EK7) (hEK7)	1-24	91	1037	EPHA5 BSK EHK1 HEK7 TYRO4	299, 507, 715, 923, 1131, 1339, 1547, 1755, 1963, 2171, 2379, 2587, 2795
175	Q92823	NRCAM	Molécula de adhesión neuronal (Nr-CAM) (Proteína de superficie neuronal Bravo) (hBravo)	1-24	92	1304	NRCAM KIAA0343	300, 508, 716, 924, 1132, 1340, 1548, 1756, 1964, 2172, 2380, 2588, 2796

			(Molécula de adhesión celular relacionada con NgCAM) (Ng-CAM relacionada)					
176	P19320	VCAM1	Proteína 1 de adhesión de células vasculares (V-CAM 1) (VCAM-1) (INCAM-100) (Antígeno CD CD106)	1-24	93	739	VCAM1	301, 509, 717, 925, 1133, 1341, 1549, 1757, 1965, 2173, 2381, 2589, 2797
177	Q86UN2	R4RL1	Receptor tipo reticulon-4 1 (similar a receptor Nogo 2) (Homólogo 2 de receptor Nogo) (Proteína 3 relacionada al receptor Nogo-66) (NgR3)	1-24	94	441	RTN4RL1 NGRH2 NGRL2	302, 510, 718, 926, 1134, 1342, 1550, 1758, 1966, 2174, 2382, 2590, 2798
178	P33151	CADH5	Caderina-5 (antígeno 7B4) (Caderina endotelial vascular) (caderina VE-) (Antígeno CD CD144)	1-25	95	784	CDH5	303, 511, 719, 927, 1135, 1343, 1551, 1759, 1967, 2175, 2383, 2591, 2799
179	P17813	EGLN	Endoglin (Antígeno CD CD105)	1-25	96	658	ENG END	304, 512, 720, 928, 1136, 1344, 1552, 1760, 1968, 2176, 2384, 2592, 2800
180	P25445	TNR6	Miembro 6 de la superfamilia de receptor de necrosis tumoral (Antígeno Apo-1) (Antígeno de superficie mediadora de apoptosis FAS) (Receptor FASLG) (Antígeno CD CD95)	1-25	97	335	FAS APT1 FAS1 TNFRSF6	305, 513, 721, 929, 1137, 1345, 1553, 1761, 1969, 2177, 2385, 2593, 2801
181	P01730	CD4	Glicoproteína de superficie de células T CD4 (Antígeno de superficie de células T T4/Leu-3) (Antígeno CD CD4)	1-25	98	458	CD4	306, 514, 722, 930, 1138, 1346, 1554, 1762, 1970, 2178, 2386, 2594, 2802
182	Q685J3	MUC17	Mucina-17 (MUC-17) (Mucina 3 intestinal pequeña) (MUC-3)	1-25	99	4493	MUC17 MUC3	307, 515, 723, 931, 1139, 1347, 1555, 1763, 1971, 2179, 2387, 2595, 2803
183	P17787	ACHB2	Subunidad de receptor de acetilcolina neuronal beta-2	1-25	100	502	CHRN2	308, 516, 724, 932, 1140, 1348, 1556, 1764, 1972, 2180, 2388, 2596, 2804
184	Q6UQ28	PLET1	Proteína 1 de transcripto expresada placentaria Placenta	1-25	101	207	PLET1 C11orf34	309, 517, 725, 933, 1141, 1349, 1557, 1765, 1973, 2181, 2389, 2597, 2805
185	P13987	CD59	Glicoproteína CD59(antígeno 1F5) (Factor de restricción 20 kDa homólogo) (HRF-20) (HRF20) (Proteína inhibidora MAC) (MAC-IP) (antígeno MEM43) (Factor de inhibición de complejo de ataque de membrana) (MACIF) (Inhibidor de membrana de lisis reactiva (MIRL) (Protectina) (Antígeno CD CD59)	1-25	102	128	CD59 MIC11 MIN1 MIN2 MIN3 MSK21	310, 518, 726, 934, 1142, 1350, 1558, 1766, 1974, 2182, 2390, 2598, 2806

186	P10721	KIT	receptor de factor de crecimiento de mastocitos/ células madre Kit (SCFR) (EC 2.7.10.1) (Proteína de atributo Piebald) (PBT) (Proto-oncogen c-Kit) (Kit proteína tirosina-quinasa Kit) (p145 c-kit) (Homólogo de oncogén viral de sarcoma felino 4 de v-kit Hardy Zuckerman) (Antígeno CD CD117)	1-25	103	976	KIT SCFR	311, 519, 727, 935, 1143, 1351, 1559, 1767, 1975, 2183, 2391, 2599, 2807
187	P12319	FCERA	Subunidad de receptor épsilon de inmunoglobulina de alta afinidad alfa (Fc épsilon RI-alfa) (FcERI) (Subunidad de receptor IgE Fc alfa)	1-25	104	257	FCER1A FCE1A	312, 520, 728, 936, 1144, 1352, 1560, 1768, 1976, 2184, 2392, 2600, 2808
188	Q9BZR6	RTN4R	Receptor de reticulon-4 (receptor Nogo) (NgR) (receptor Nogo-66)	1-26	105	473	RTN4R NOGOR UNQ330/ PRO526	313, 521, 729, 937, 1145, 1353, 1561, 1769, 1977, 2185, 2393, 2601, 2809
189	P25063	CD24	Transductor de señal CD24 (Antígeno 4 de acumulación de carcinoma de pulmón de células pequeñas) (Antígeno CD CD24)	1-26	106	80	CD24 CD24A	314, 522, 730, 938, 1146, 1354, 1562, 1770, 1978, 2186, 2394, 2602, 2810
190	Q9NR97	TLR8	Receptor similar a Toll 8 (Antígeno CD CD288)	1-26	107	1041	TLR8 UNQ249/ PRO	315, 523, 731, 939, 1147, 1355, 1563, 1771, 1979, 2187, 2395, 2603, 2811
191	Q8N131	PORIM	Porimina (Proteína transmembrana 3 asociada a queranocitos) (KCT 3) (Lesión de membrana inductora de receptor de pro oncosis) (Proteína transmembrana 123)	1-26	108	208	TMEM123 KCT3 PSEC0111 UNQ641/ PRO1271	316, 524, 732, 940, 1148, 1356, 1564, 1772, 1980, 2188, 2396, 2604, 2812
192	P49771	FLT3L	Ligando de tirosina quinasa 3 relacionado con Fms (ligando Flt3) (Flt3L) (citoquina SL)	1-26	109	235	FLT3LG	317, 525, 733, 941, 1149, 1357, 1565, 1773, 1981, 2189, 2397, 2605, 2813
193	P02679	FIBG	Cadena gamma de fibrina	1-26	110	453	FGG PRO2061	318, 526, 734, 942, 1150, 1358, 1566, 1774, 1982, 2190, 2398, 2606, 2814
194	P14784	IL2RB	Subunidad beta de receptor de interleucina-2 (Subunidad beta de receptor IL-2) (Subunidad beta IL-2R) (IL-2RB) (Subunidad de receptor IL-2 de alta afinidad IL-2 beta) (p70-75) (p75) (Antígeno CD CD122)	1-26	111	551	IL2RB	319, 527, 735, 943, 1151, 1359, 1567, 1775, 1983, 2191, 2399, 2607, 2815
195	P05362	ICAM1	Molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) (Receptor de rinovirus mayor) (Antígeno CD CD54)	1-27	112	532	ICAM1	320, 528, 736, 944, 1152, 1360, 1568, 1776, 1984, 2192, 2400, 2608, 2816
196	Q13740	CD166	Antígeno CD166 (Molécula de adhesión celular de	1-27	113	583	ALCAM MEMD	321, 529, 737, 945, 1153, 1361, 1569,

			leucocitos activados (Antígeno CD CD166)				1777, 1985, 2193, 2401, 2609, 2817
197	Q13443	ADAM9	Proteína 9 que contiene el dominio de disintegrina y metaloproteinasa (ADAM 9) (EC 3.4.24.-) (Proteína relacionada con desintegrina celular) (Meltrina-gamma) (Proteína 9 rica en metaloproteasa/desintegrina/ cisteína) (Células de mieloma de metaloproteinasa)	1-28	114	819	ADAM9 KIAA0021 MCMP MDC9 MLTNG
198	P14151	LYAM1	Selectina L (Miembro L de la familia similar a antígeno CD62) (Molécula 1 de adhesión de leucocitos) (LAM-1) (Antígeno de superficie de leucocitos Leu-8) (Molécula 1 de adhesión de células endoteliales de leucocitos) (LECAM1) (Receptor de orientación de nodo linfático) (TQ1) (gp90-MEL) (Antígeno CD CD62L)	1-28	0115	372	SELL LNHR LYAM1
199	P56199	ITA1	Integrina alfa-1 (Miembro A de la familia similar a antígeno CD49) (Receptor de colágeno y laminina) (VLA-1) (Antígeno CD CD49a)	1-28	116	1179	ITGA1
200	P11279	LAMP1	Glicoproteína 1 de membrana asociada a lisosoma (LAMP-1) (Proteína 1 de membrana asociada a lisosomas) (Miembro A de la familia similar a antígeno) (Antígeno CD CD107a)	1-28	117	417	LAMP1
201	P40259	CD79B	Cadena beta de proteína asociada a complejo de receptor de antígeno de células B (Glicoproteína B29 específica de células B) (Ig-beta) (Proteína B29 asociada a inmunoglobulina) (Antígeno CD CD79b)	1-28	118	229	CD79B B29 IGB
202	P43681	ACHA4	Subunidad de receptor de acetilcolina neuronal alfa-4	1-28	119	627	CHRNA4 NACRA4
203	P18627	LAG3	Proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG-3) (Proteína FDC) (Antígeno CD CD223)	1-28	120	525	LAG3 FDC
204	Q5ZPR3	CD276	Antígeno CD276 (4Ig-B7-H3) (Homólogo 3 B7) (B7-H3) (Moléc. coestimuladora) (Antígeno CD CD276)	1-28	121	534	CD276 B7H3 PSEC024 9 UNQ309/ PRO352
205	P23415	GLRA1	Subunidad de receptor de glicina alfa-1 (Subunidad de	1-28	122	457	GLRA1

			receptor de glicina 48 kDa) (Subunidad de enlace de estriquinina de receptor de glicina)					1786, 1994, 2202, 2410, 2618, 2826
206	Q8TD46	MO2R1	Glicoproteína de superficie celular CD200 receptor 1 (CD200 Glicoproteína de superficie celular receptor) (Glicoproteína de superficie celular OX2 receptor 1)	1-28	123	325	CD200R1 CD200R CRTR2 MOX2R OX2R UNQ2522/ PRO6015	331, 539, 747, 955, 1163, 1371, 1579, 1787, 1995, 2203, 2411, 2619, 2827
207	P17301	ITA2	Integrina alfa-2 (Miembro B de familia similar a antígeno CD49) (Receptor de colágeno) (Glicoproteína la de membrana de plaquetas) (GPIa) (Subunidad VLA-2 alfa) (Antígeno CD CD49b)	1-29	124	1181	ITGA2 CD49B	332, 540, 748, 956, 1164, 1372, 1580, 1788, 1996, 2204, 2412, 2620, 2828
208	P12821	ACE	Enzima convertidora de angiotensina (ACE) (EC 3.2.1.-) (EC 3.4.15.1) (Carboxipeptidasa I) (Quininasa II) (Antígeno CD CD143) [Escindido en: Enzima convertidora de angiotensina, forma soluble]	1-29	125	1306	ACE DCP DCP1	333, 541, 749, 957, 1165, 1373, 1581, 1789, 1997, 2205, 2413, 2621, 2829
209	Q14118	DAG1	Distroglicano (Glicoproteína I asociada a distrofina) [Escindido en: Alfa distroglicano (Alfa DG); Beta distroglicano (Beta DG)]	1-29	126	895	DAG1	334, 542, 750, 958, 1166, 1374, 1582, 1790, 1998, 2206, 2414, 2622, 2830
210	P05231	IL6	Interleucina-6 (IL-6) (Factor 2 estimulador de células B) (BSF-2) (factor de diferenciación CTL) (CDF) (Factor de crecimiento hibridoma) (Interferón beta-2) (IFN-beta-2)	1-29	127	212	IL6 IFNB2	335, 543, 751, 959, 1167, 1375, 1583, 1791, 1999, 2207, 2415, 2623, 2831
211	O00602	FCN1	Ficolina-1 (Proteína 1 que contiene el dominio de fibrinógeno/ colágeno) (Ficolina-A) (Ficolina-alfa) (M ficolina)	1-29	128	326	FCN1 FCNM	336, 544, 752, 960, 1168, 1376, 1584, 1792, 2000, 2208, 2416, 2624, 2832
212	Q9Y6Q6	TNR11	Miembro 11a de la superfamilia del receptor de necrosis tumoral (Receptor de factor de diferenciación de osteoclastos) (ODFR) (Activador del receptor de NF KB) (Antígeno CD CD265)	1-29	129	616	TNFRSF1 1A RANK	337, 545, 753, 961, 1169, 1377, 1585, 1793, 2001, 2209, 2417, 2625, 2833
213	Q9ULI3	HEG1	Homólogo 1 de proteína HEG	1-29	130	1381	HEG1 KIAA1237	338, 546, 754, 962, 1170, 1378, 1586, 1794, 2002, 2210, 2418, 2626, 2834
214	Q8NBP7	PCSK9	Subtilisina proproteína convertasa /quexina tipo 9 (EC 3.4.21.-) (Convertasa 1 regulada por apoptosis) (NARC-1) (proproteína Convertasa 9) (PC9)	1-30	131	692	PCSK9 NARC1 PSEC0052	339, 547, 755, 963, 1171, 1379, 1587, 1795, 2003, 2211, 2419, 2627, 2835

			(Proteasa similar a subtilisina/ quexina PC9)					
215	P02675	FIBB	Cadena de fibrinógeno beta [Escindido en: Fibrinopéptido B; Cadena de fibrinógeno beta]	1-30	132	491	FGB	340, 548, 756, 964, 1172, 1380, 1588, 1796, 2004, 2212, 2420, 2628, 2836
216	P06756	ITAV	Integrina alfa-V (Subunidad de receptor de vitronectina alfa) (Antígeno CD CD51) [Escindido en: Cadena pesada de integrina alfa-V; Cadena ligera de integrina alfa-V]	1-30	133	1048	TGAV MSK8 VNRA	341, 549, 757, 965, 1173, 1381, 1589, 1797, 2005, 2213, 2421, 2629, 2837
217	O60609	GFRA3	Receptor de la familia GDNF alfa-3 (receptor GDNF alfa 3) (GDNFR-alfa-3) (GFR-alfa-3)	1-31	134	400	GFRA3 UNQ339/ PRO538/ PRO3664	342, 550, 758, 966, 1174, 1382, 1590, 1798, 2006, 2214, 2422, 2630, 2838
218	P50895	BCAM	Molécula de adhesión de células basales (Antígeno Auberger B) (Glicoproteína B CAM de superficie celular) (Antígeno F8/G253) (Antígeno Lutheran) (Glicoproteína de grupo sanguíneo Lutheran) (Antígeno CD CD239)	1-31	135	628	BCAM LU MSK19	343, 551, 759, 967, 1175, 1383, 1591, 1799, 2007, 2215, 2423, 2631, 2839
219	P28906	CD34	Antígeno de células progenitoras hematopoyéticas CD34 (Antígeno CD CD34)	1-31	136	385	CD34	344, 552, 760, 968, 1176, 1384, 1592, 1800, 2008, 2216, 2424, 2632, 2840
220	P08514	ITA2B	Integrina alfa-IIb (GPalpha IIb) (GPIIb) (Glicoproteína de membrana de plaquetas IIb) (Antígeno CD CD41) [Escindido en: Cadena pesada de integrina alfa-IIb; Cadena ligera de integrina alfa-IIb, forma 1; Cadena ligera de integrina alfa-IIb, forma 2]	1-31	137	1039	ITGA2B GP2B ITGAB	345, 553, 761, 969, 1177, 1385, 1593, 1801, 2009, 2217, 2425, 2633, 2841
221	P00742	FA10	Factor de coagulación X (EC 3.4.21.6) (Factor Stuart) (Factor de potencia Stuart) [Escindido en: Cadena ligera de factor X; Cadena pesada de factor X; Cadena pesada de factor Xa]	1-31	138	488	F10	346, 554, 762, 970, 1178, 1386, 1594, 1802, 2010, 2218, 2426, 2634, 2842
222	P26006	ITA3	Integrina alfa-3 (Miembro C de la familia similar a antígeno D49) (FRP 2) (Galactoproteína B3) (GAPB3) (Subunidad VLA-3 alfa) (Antígeno CD CD49c) [Escindido en: Cadena pesada de integrina alfa-3; Cadena ligera de integrina alfa-3]	1-32	139	1051	ITGA3 MSK18	347, 555, 763, 971, 1179, 1387, 1595, 1803, 2011, 2219, 2427, 2635, 2843
223	P13726	TF	Factortisular (TF) (Factor de coagulación III) (Tromboplastina) (Antígeno CD CD142)	1-32	140	295	F3	348, 556, 764, 972, 1180, 1388, 1596, 1804, 2012, 2220, 2428, 2636, 2844

224	P11912	CD79A	Cadena alfa de proteína asociada a complejo de receptor de antígeno de células B (Ig-alfa) (Glicoproteína de membrana MB-1) (Proteína asociada a inmunoglobulina enlazada a membrana) (Proteína de superficie asociada a IgM) (Antígeno CD CD79a)	1-32	141	226	CD79A IGA MB1	349, 557, 765, 973, 1181, 1389, 1597, 1805, 2013, 2221, 2429, 2637, 2845
225	Q9H6X2	ANTR1	Receptor 1 de toxina de ántrax (Marcador 8 de tumor endotelial)	1-32	142	564	ANTXR1 ATR TEM8	350, 558, 766, 974, 1182, 1390, 1598, 1806, 2014, 2222, 2430, 2638, 2846
226	Q8IWK6	AGRA3	Receptor A3 acoplado a proteína G de adhesión (Receptor 125 acoplado a proteína G)	1-33	143	1321	ADGRA3 GPR125 UNQ556/ PRO1113	351, 559, 767, 975, 1183, 1391, 1599, 1807, 2015, 2223, 2431, 2639, 2847
227	P58335	ANTR2	Receptor 2 de toxina de ántrax (Proteína de gen 2 de morfogénesis capilar) (CMG-2)	1-33	144	489	ANTXR2 CMG2	352, 560, 768, 976, 1184, 1392, 1600, 1808, 2016, 2224, 2432, 2640, 2848
228	P06731	CEAM5	Molécula 5 de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembriónico (Antígeno carcinoembriónico) (CEA) (Antígeno Meconio 100) (Antígeno CD CD66e)	1-34	145	702	CEACAM 5 CEA	353, 561, 769, 977, 1185, 1393, 1601, 1809, 2017, 2225, 2433, 2641, 2849
229	P33681	CD80	Antígeno de activación de linfocitos CD80 (Antígeno de activación B7-1) (BB1) (Contra receptor CTLA-4 B7.1) (B7) (Antígeno CD CD80)	1-34	146	288	CD80 CD28LG CD28LG1 LAB7	354, 562, 770, 978, 1186, 1394, 1602, 1810, 2018, 2226, 2434, 2642, 2850
230	P38567	HYALP	Hialuronidasa PH-20 (Hyal-PH20) (EC 3.2.1.35) (Hialuronoglucosaminidasa PH-20) (Molécula 1 de adhesión de esperma) (Proteína PH-20 de superficie de esperma)	1-35	147	509	SPAM1 HYAL3 PH20	355, 563, 771, 979, 1187, 1395, 1603, 1811, 2019, 2227, 2435, 2643, 2851
231	P16410	CTLA4	Proteína 4 de linfocitos T citotóxicos (Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos) (CTLA-4) (Antígeno CD CD152)	1-35	148	223	CTLA4 CD152	356, 564, 772, 980, 1188, 1396, 1604, 1812, 2020, 2228, 2436, 2644, 2852
232	P15814	IGLL1	Polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (Miembro B de la familia similar a antígeno CD179) (Ig lambda-5) (Polipéptido de inmunoglobulina omega) (Proteína 14.1 relacionada a inmunoglobulina) (Antígeno CD CD179b)	1-37	149	213	IGLL1 IGL1	357, 565, 773, 981, 1189, 1397, 1605, 1813, 2021, 2229, 2437, 2645, 2853
233	Q92956	TNR14	Miembro 14 de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral (Mediador A de entrada de virus de herpes) (Mediador A de entrada de virus de	1-38	150	283	TNFRSF1 4 HVEA HVEM UNQ329/ PRO509	358, 566, 774, 982, 1190, 1398, 1606, 1814, 2022, 2230, 2438, 2646, 2854

			herpes) (HveA) (receptor 2 similar a factor de necrosis tumoral) (TR2) (Antígeno CD CD270)					
234	Q86VB7	C163A	Proteína M130 rica en cisteína de receptor depurador (Receptor depurador de hemoglobina) (Antígeno CD CD163) [Escindido en: Soluble CD163 (sCD163)]	1-41	151	1156	CD163 M130	359, 567, 775, 983, 1191, 1399, 1607, 1815, 2023, 2231, 2439, 2647, 2855
235	P08648	ITA5	Integrina alfa-5 (Miembro E de la familia similar a familia) (Subunidad de receptor de fibronectina alfa) (Integrina alfa-F) (VLA-5) (Antígeno CD CD49e) [Escindido en: Cadena pesada de integrina alfa-5; Cadena ligera de integrina alfa-5]	1-41	152	1049	ITGA5 FNRA	360, 568, 776, 984, 1192, 1400, 1608, 1816, 2024, 2232, 2440, 2648, 2856
236	P16109	LYAM3	Selectina P (Miembro P de la familia similar antígeno CD62) (Proteína 140 de membrana de gránulos) (GMP-140) (Molécula 3 de adhesión de células endoteliales de leucocitos) (LECAM3) (Proteína de membrana externa de gránulos dependiente de activación) (PADGEM) (Antígeno CD CD62P)	1-41	153	830	SELP GMRP GRMP	361, 569, 777, 985, 1193, 1401, 1609, 1817, 2025, 2233, 2441, 2649, 2857
237	O75326	SEM7A	Semaforina-7A (CDw108) (Antígeno del grupo sanguíneo JMH) (Grupo Ag de sangre humana John-Milton-Hargen) (Semaforina K1) (Sema K1) (Semaforina L) (Sema L) (Antígeno CD CD108)	1-44	154	666	SEMA7A CD108 SEMAL	362, 570, 778, 986, 1194, 1402, 1610, 1818, 2026, 2234, 2442, 2650, 2858
238	Q8N2Q7	NLGN1	Neuroligina-1	1-45	155	840	NLGN1 KIAA1070	363, 571, 779, 987, 1195, 1403, 1611, 1819, 2027, 2235, 2443, 2651, 2859
239	Q86UN3	R4RL2	Receptor 2 similar a reticulon-4 (receptor 3 similar a Nogo) (Homólogo 1 de receptor Nogo-66) (Proteína 2 relacionada al receptor Nogo-66) (NgR2)	1-46	156	420	RTN4RL2 NGRH1 NGRL3	364, 572, 780, 988, 1196, 1404, 1612, 1820, 2028, 2236, 2444, 2652, 2860

Así, en realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede codificar en su al menos una región codificante una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como tal se define en cualquiera de las SEQ ID NO: 1 - 156, 76948 - 76951, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

5
10

Por consiguiente, en realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita puede comprender en su al menos una región codificante una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico como se define en cualquiera de las SEQ ID NO: 209 - 364, 417 - 572, 625 - 780, 833 - 988, 1041 - 1196, 1249 - 1404, 1457 - 1612, 1665 - 1820, 1873 - 2028, 2081 - 2236, 2289 - 2444,

- 5 2497 - 2652, 2705 - 2860, 76952 - 77003 o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que preferiblemente comprende o consiste de una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

Enlazador (L)

Según realizaciones preferidas, la al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial según la invención codifica además, por ejemplo, al menos un enlazador.

- El término "enlazador" se refiere preferiblemente a enlazadores peptídicos, es decir, secuencias de aminoácidos 15 lineales típicamente cortas (es decir, que comprenden de 1 a 150 aminoácidos, preferiblemente de 1 a 50 aminoácidos, más preferiblemente de 1 a 20 aminoácidos), que conectan o enlazan dos secuencias polipeptídicas. Los enlazadores según la invención pueden derivarse de cualquier proteína de origen humano, animal, vegetal, bacteriano o viral. Los enlazadores según la invención pueden ser enlazadores de origen natural o artificial (es decir, sintéticos o de origen 20 no natural). Preferiblemente, el/los enlazador(es) no son inmunogénicos, es decir, no desencadenan una respuesta inmune. Se pueden emplear enlazadores para conectar o unir al menos dos componentes de la proteína de fusión 25 antigenica codificada por la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención. La región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial según la invención puede codificar al menos un enlazador o una pluralidad de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 enlazadores idénticos o diferentes, como se describe en este documento. En caso de que una pluralidad de enlazadores estén codificados por la molécula de ácido nucleico artificial, es particularmente preferente que los enlazadores difieran en su secuencia de aminoácidos y/o en la secuencia de ácido nucleico que codifica los enlazadores respectivos.

Los enlazadores peptídicos de interés son bien conocidos en la técnica y pueden clasificarse en tres tipos: enlaces 30 flexibles, enlaces rígidos y enlaces escindibles. Los enlazadores flexibles se aplican generalmente cuando las secuencias polipeptídicas unidas requieren un cierto grado de movimiento o interacción. Generalmente son ricos en aminoácidos pequeños no polares (p. ej. Gly) o polares (p. ej Ser o Thr) para proporcionar buena flexibilidad y solubilidad y favorecer la movilidad de las secuencias polipeptídicas conectadas. Las secuencias de brazos de enlazadores flexibles ilustrativas suelen contener entre 4 y 10 residuos de glicina. La incorporación de Ser o Thr puede mantener la estabilidad del enlazador en solución acuosa formando enlaces de hidrógeno con moléculas de agua y, por tanto, reduce las interacciones desfavorables entre el enlazador y las fracciones proteicas.

- 35 Los enlazadores flexibles más comúnmente utilizados tienen secuencias que consisten principalmente en tramos de residuos de Gly y Ser (enlazador "GS"). Un ejemplo de enlazador flexible muy utilizado tiene la secuencia (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n. Ajustando el número de copias "n" se puede optimizar la longitud de este enlazador GS para lograr una separación adecuada de los dominios de la proteína o para mantener las interacciones entre dominios necesarias. Aparte de los enlazadores GS, en la técnica se conocen muchos otros enlazadores flexibles. Estos enlazadores 40 flexibles también son ricos en aminoácidos pequeños o polares como Gly y Ser, pero pueden contener aminoácidos adicionales como Thr y Ala para mantener la flexibilidad, así como aminoácidos polares como Lys y Glu para mejorar la solubilidad. Se pueden emplear enlazadores rígidos para garantizar la separación de las secuencias polipeptídicas unidas y reducir la interferencia o el impedimento estérico. Por otra parte, se pueden introducir enlazadores escindibles para liberar dominios funcionales libres *in vivo*. Por ejemplo, los enlazadores escindibles pueden ser Arg-Arg o Lys-Lys, que son sensibles a la escisión por enzimas tales como catepsina o tripsina. Chen et al., *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 15 de octubre; 65(10): 1357-1369, revisa los enlazadores peptídicos más comúnmente utilizados y sus aplicaciones.

45 Los enlazadores de interés en el contexto de la presente invención se describen, entre otras, en las WO 2002/014478, WO 2001/008636, WO 2013/171505, WO 2008/017517 y WO 1997/047648.

- 50 Según realizaciones preferentes, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un enlazador que preferiblemente es un enlazador no inmunogénico, que opcionalmente comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre: SGGSGGGGG, RR, LL, GGGGSGGGGT, GGGGS GGGG, GPSL, GSTVAAPS, TVAAPSGS, GSTVAAPSGS, GGGGS, TVAAPS, GS, PAS, PAVPPP, TVSDVP, TGLDSP, HYGAEALERAG, AAY, AAAA, G, SG, GGS, GSG, SGG, GGG, GGGS, SGGS, 55 GGGGSGS, GGGGSGGS, GGGGS GGGGS, GGGGSGGGGSGGGGS, AKTPKLEEGEFSEAR, AKTPKLEEGEFSEARV, AKTPKLEEGEFSEARV, AKTPKLGG, SAKTPKLGG, AKTPKLEEGEFSEARV, SAKTP, SAKTPKLGG, RADAAP, RADAAPTVS, RADAAAAGGPGS, RADAAAAGGGGS, SAKTP, SAKTPKLGG, SAKTPKLEEGEFSEARV, ADAAP, ADAAPTVSIFPP, TVAAP, TVAAPSVFIFPP, QPKAAP, QPKAAPSVTLFPP, AKTPP, AKTPPSVTPLAP, AKTTAP, AKTTAPSVYPLAP, ASTKGP, ASTKGPSVFPLAP, GENKVEYAPALMALS, 60 GPAKELTPLKEAKVS y GHEAAVMQVQYPAS.

De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita codifica, en su al menos una región codificante, al menos un enlazador, que preferiblemente es un enlazador no inmunogénico, que opcionalmente comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 2937, 76400-76418, 77018-77058.

- 5 Así, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrita comprende preferiblemente, en su al menos una región codificante, una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de las mismas, que preferiblemente comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

10

Epítopos de células T auxiliares (TH)

- 15 La al menos una región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifica además al menos un epítopo T auxiliar.

De acuerdo con realizaciones preferidas, la secuencia de ácido nucleico que codifica dicho al menos un epítopo T auxiliar puede estar fusionada (en marco) con una secuencia de ácido nucleico que codifica la al menos una secuencia de aminoácidos derivada de IRST_{epm} o el al menos un péptido o proteína antigenicos. Por tanto, la expresión de la

- 20 molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede dar como resultado preferiblemente una proteína de fusión que comprende al menos un epítopo T auxiliar unido a (opcionalmente mediante enlazadores peptídicos apropiados) dicha secuencia de aminoácidos derivada de RST_{epm} y/o dicha proteína o péptido antigenicos. La proteína de fusión antigenica expresada se procesa y sus fragmentos (incluidos los epítopos T auxiliares) se cargan en moléculas MHC, donde son presentados y reconocidos por células T específicas de antígeno.

- 25 La molécula de ácido nucleico artificial según la invención puede codificar en su al menos una región codificante uno o una pluralidad de dos o más epítopos T auxiliares. En general, la presente descripción prevé la combinación de cualquiera de los epítopos T auxiliares aquí descritos con cualquiera de los péptidos o proteínas antigenéticos, cualquiera de las secuencias de aminoácidos adicionales derivadas de RST_{epm}, cualquiera de los enlazadores y cualquiera de los péptidos señal, en cualquier orden adecuado, en las proteínas de fusión antigenéticas codificadas por las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, aquí descritas.

30

El término "epítopo T auxiliar" se refiere a un determinante antigenico capaz de unirse a moléculas MHC, preferiblemente moléculas MHC de clase II, siendo así reconocido por las células T auxiliares (Th) CD4+. Preferiblemente, dichos epítópos T auxiliares inducen o mejoran la activación, diferenciación y/o proliferación de las células Th CD4+ (comúnmente denominadas "respuestas de células Th CD4+"). Las células Th CD4+ activadas

- 35 células Th CD4⁺ (comúnmente denominadas "respuesta de células Th CD4⁺"). Las células Th CD4⁺ activadas preferiblemente pueden (1) inducir o mejorar (directa o indirectamente) la diferenciación y/o proliferación de linfocitos T citotóxicos (CTL) ("respuestas CTL") y/o (2) inducir o mejorar (directa o indirectamente) la diferenciación y/o proliferación de células plasmáticas productoras de anticuerpos ("respuesta de células B"). A este respecto, "directa o indirectamente" significa que las células Th CD4⁺ activadas pueden inducir o mejorar las respectivas respuestas inmunes ya sea a través de la interacción directa con las células diana o sus precursores (por ejemplo células B) o indirectamente a través de la interacción con otras células (por ejemplo células dendríticas), que a su vez interactúan directamente con las células diana o sus precursores (por ejemplo células T CD8⁺ naïve).

40

Así, los epítopos T auxiliares pueden usarse de manera ventajosa para inducir o mejorar las respuestas de las células Th CD4⁺, las respuestas de CTL (que incluyen preferiblemente una mayor inmunidad mediada por células y respuestas inmunitarias mejoradas, por ejemplo, antitumorales o antivirales) y/o para inducir o mejorar las respuestas de las células B (que incluyen preferiblemente una mayor producción de anticuerpos y respuestas inmunitarias mejoradas, por ejemplo antibacterianas) al péptido o proteína antigénica codificada por la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención.

- 50 Los epítopos de células T auxiliares según la invención pueden derivarse de cualquier proteína de origen humano, animal, vegetal, bacteriano o viral. Los epítopos de células T auxiliares según la invención pueden ser epítopos de origen natural o artificiales (es decir, sintéticos o de origen no natural). Puede ser preferible emplear epítopos de células T auxiliares genéricos, es decir, epítopos de células T auxiliares promiscuos o permisivos (genéricos), que son capaces de interactuar con una mayoría de haplotipos de MHC de clase II y, por tanto, preferiblemente inducir o mejorar respuestas de las células Th, respuestas de CTL o respuestas de células B en la mayoría de las poblaciones humanas u otras poblaciones de mamíferos.

- 55 En el contexto de la presente invención, los epítopos T auxiliares preferentes incluyen aquellos descritos en las WO 2001/062284, WO 2010/023247, WO 2004/058297, WO 2004/000873 y WO 2006/113792.

Los epítopos de células T auxiliares particularmente preferentes en el contexto de la presente invención incluyen epítopos de células T auxiliares naturales o artificiales derivados de PADRE; virus de la hepatitis C (núcleo); virus de la hepatitis C (E1); virus de la hepatitis C (E2); virus de la hepatitis C (NS2); virus de la hepatitis C (NS3); virus de la hepatitis C (NS4); virus de la hepatitis C (NS4a); virus de la hepatitis C (NS4b); virus de la hepatitis C (NS5a); virus de

la hepatitis C (NS5b); gripe A; virus del sarampión (proteína F); virus del moquillo canino (proteína de fusión); mucina-1; virus de la fiebre aftosa (VP3); virus de la fiebre aftosa; Clostridium tetani); virus de la inmunodeficiencia humana 1 (proteína gp120); virus de la inmunodeficiencia humana 1 (proteína gag); virus de la inmunodeficiencia humana 1 (glicoproteína de envoltura); Toxid del tétanos; Virus del papiloma humano 16 (E17); Toxoide diftérico; P. falciparum (CS) o un fragmento funcional, variante o derivado del mismo.

5 Los "PADRE" (péptidos del epítopo pan DR") como se describen en la WO 95/07707 y en Alexander J. et al., 1994, Immunity 1: 751-761, con o sin llevar aminoácidos D en los extremos C y N, son epítopos T auxiliares preferentes en el contexto de la presente invención.

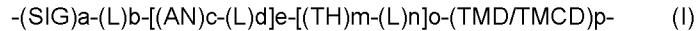
10 Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifica, en su al menos una región codificante, al menos un epítopo T auxiliar que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos según cualquiera de las SEQ ID NO: 3083 - 3294, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, preferiblemente que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente de al menos un 70%, más preferiblemente 15 al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

20 Por consiguiente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención preferiblemente comprende, en su al menos una región codificante, una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 3295 - 3506, 3507 - 3718, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que preferiblemente comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso con mayor preferencia al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

Proteínas de fusión antigenicas

25 Como se indicó anteriormente, las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, de la invención pueden codificar, en su al menos una región codificante, al menos una proteína de fusión antigenica como se define aquí. Dicha proteína de fusión antigenica puede expresarse preferiblemente (en particular traducirse) en el citoplasma de células huésped receptoras, procesarse en fragmentos y cargarse en moléculas de MHC de clase I y preferiblemente también de clase II. Los diferentes componentes de la proteína de fusión antigenica cumplen preferentemente cada uno una función diferente. La presentación de antígenos/epítopos normalmente requiere la degradación de la proteína de fusión antigenica en el compartimento lisosomal endosómico. La secuencia de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm}(en particular los dominios TM y opcionalmente CD) preferentemente dirige el tráfico de los péptidos o proteínas antigenicas fusionadas a la membrana plasmática y, vía el reciclaje, a los compartimentos de procesamiento MHC deseados, donde se degradan y se cargan en moléculas MHC de clase I y, en particular, también de clase II para su presentación a células T específicas del antígeno. Los epítopos de células T auxiliares mejoran preferentemente la respuesta de las células T auxiliares. Sin querer limitarnos a una teoría 30 específica, se cree que la ayuda de las células T CD4⁺ es fundamental para la inducción eficaz de las respuestas de CTL y la inmunidad antitumoral. Preferiblemente, el diseño único de las moléculas de ácido nucleico artificiales inventivas, preferiblemente ARN, proporciona una presentación simultánea de MHC I y MHC II, y logra respuestas de células T CD4⁺ y CD8⁺, lo que resulta en respuestas inmunes generales aumentadas y un efecto terapéutico/profiláctico 35 mejorado.

40 45 Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención comprende al menos una región codificante de la siguiente Fórmula (I), preferiblemente en dirección 5'→3':



donde

"SIG" codifica un péptido señal, preferiblemente como se define en otra parte aquí,

50 "L" codifica una secuencia enlazadora, preferiblemente como se define en otra parte aquí,

"AN" codifica en cada caso independientemente un péptido o proteína antigenica, preferiblemente como se define en otra parte aquí,

"TH" codifica un epítopo T auxiliar, preferiblemente como se define en otra parte aquí,

"TMD/TMCD" codifica una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en un dominio transmembrana de CTLA4, preferiblemente como se define en otra parte en el presente documento, y opcionalmente un dominio citoplasmático,

m, o es, en cada caso independientemente, un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

b, d, n es, en cada caso independientemente, un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

c es, en cada caso independientemente, un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

e es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

a es 1,

p es 1

- 5 Preferiblemente, a, e y p pueden ser 1, es decir, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifica en su al menos una región codificante un péptido señal, como se define en otra parte aquí, conectado (opcionalmente a través de un enlazador peptídico adecuado como se define en otra parte de este documento) a un péptido o proteína antigénica como se define en otra parte de este documento, que está conectado (opcionalmente a través de un enlazador peptídico adecuado como se define en otra parte de este documento) a un dominio transmembrana derivado de IRST_{epm} (opcionalmente conectado al dominio citoplasmático) como se define en otra parte de este documento. Más preferiblemente, a b, c, d, e, m, n, o y p pueden ser cada uno 1, es decir, la región codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención codifica uno de cada uno de los componentes aquí descritos. Los componentes individuales de la proteína de fusión antigénica (SIG, L, AN, TH, TMD/TMCD) pueden organizarse (y por tanto codificarse) en cualquier orden adecuado.

15 ARN

La molécula de ácido nucleico artificial de la invención puede ser preferentemente un ARN. Se entenderá que el término "ARN" se refiere a moléculas de ácido ribonucleico caracterizadas por la sucesión específica de sus nucleótidos unidos para formar dichas moléculas (es decir, su secuencia de ARN). El término "ARN" puede utilizarse entonces para referirse a moléculas de ARN o secuencias de ARN como lo entenderá fácilmente el experto en la materia en el contexto respectivo. Por ejemplo, el término "ARN" tal como se utiliza en el contexto de la invención se refiere preferiblemente a una molécula de ARN (dicha molécula se caracteriza, entre otras cosas, por su secuencia de ARN particular). El término "ARN" en el contexto de modificaciones de secuencia se entenderá relacionado con secuencias de ARN modificadas, pero típicamente también incluye las moléculas de ARN resultantes (que están modificadas con respecto a su secuencia de ARN).

- 20 25 En realizaciones preferidas, el ARN puede ser un ARNm, un ARN viral o un ARN replicón, preferiblemente un ARNm. En algunas realizaciones, el ARN artificial es un ARN circular. Tal como se utiliza aquí, "ARN circular" o "circARN" debe entenderse como un polinucleótido circular que puede codificar al menos un péptido o proteína antigénicos tal como se define en el presente documento. Por ejemplo, dicho ARN circular puede comprender al menos una secuencia codificante que codifica al menos un péptido o proteína antigénica derivada de LASV o un fragmento o variante de la misma. Además, dicho circARN puede comprender al menos un 3'-UTR y/o 5'-UTR como se define aquí. La producción de circARN se puede realizar utilizando diversos métodos de la técnica. Por ejemplo, la US6210931 enseña un método para sintetizar circARN insertando fragmentos de ADN en un plásmido que contiene secuencias con capacidad de escisión espontánea y autocircularización. La US5773244 enseña cómo producir circARN mediante la creación de un constructo de ADN que codifica una ribozima ARN ciclaza, la expresión del constructo de ADN como ARN y luego la posibilidad de que el ARN se autoempalme, lo que genera un circARN libre de intrones *in vitro*. La WO1992/001813 enseña un proceso para producir ácidos nucleicos circulares de cadena sencilla mediante la síntesis de un polinucleótido lineal, la combinación del nucleótido lineal con un oligonucleótido de enlace complementario en condiciones de hibridación y la ligadura del polinucleótido lineal. El experto en la materia también puede utilizar los métodos proporcionados en los documentos WO2015/034925 o WO2016/011222 para producir ARN circular. Así, pueden emplearse adecuadamente los métodos para producir ARN circular proporcionados en los documentos US6210931, US5773244, WO1992/001813, WO2015/034925 y WO2016/011222 para generar el ARN artificial, es decir, el circARN de la invención.

- 30 35 40 45 50 En algunas realizaciones, el ARN artificial es un ARN replicón. El término "ARN replicón" será reconocido y comprendido por el experto ordinario en la materia y se pretende que sea, por ejemplo, un ARN artificial autorreplicante optimizado. Estos constructos pueden incluir elementos de replicación (replicasa) derivados de, por ejemplo, alfavirus y la sustitución de las proteínas estructurales del virus con el ácido nucleico artificial de interés. Alternativamente, la replicasa puede proporcionarse en un constructo de ácido nucleico independiente que comprende una secuencia de replicasa derivada de, por ejemplo, el virus del bosque Semliki (SFV), virus Sindbis (SIN), virus de la encefalitis equina venezolana (VEE), virus del río Ross (RRV) u otros virus pertenecientes a la familia de los alfavirus. Aguas abajo de la replicasa puede haber un promotor subgenómico que controla la replicación del ARN artificial del primer aspecto.

55 60 En realizaciones particularmente preferidas, el ácido nucleico artificial de la presente invención es un ARN, más preferiblemente un ARNm.

El término "ARNm" (abreviatura de "ARN mensajero") será reconocido y comprendido por el experto ordinario en la materia, y se pretende que sea, por ejemplo, una molécula de ácido ribonucleico, es decir, un polímero que consiste en nucleótidos. Estos nucleótidos suelen estar conectados entre sí a lo largo del denominado esqueleto principal. El esqueleto principal está formado por enlaces fosfodiéster entre el azúcar, es decir, la ribosa, de un primer monómero y una fracción fosfato de un segundo monómero adyacente. La sucesión específica de los monómeros se llama secuencia de ARN. El ARNm generalmente proporciona la secuencia codificante que se traduce en una secuencia de aminoácidos de un péptido o proteína particular. Normalmente, un ARNm comprende una estructura cap 5', elementos UTR y una secuencia poli(A) 3'.

El ARN artificial, preferiblemente el ARNm de la invención, se puede preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluida la síntesis química, por ejemplo síntesis de ARN en fase sólida, así como métodos *in vitro*, como reacciones de transcripción de ARN *in vitro*.

En una realización preferida, el ARN artificial, preferiblemente el ARNm, se obtiene mediante transcripción de ARN *in vitro*.

Así, el ARN de la invención es un ARN transcrita *in vitro*, preferiblemente un ARNm transcrita *in vitro*.

ARN mono-, bi- o multicistrónicos

La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, puede ser mono-, bi- o multicistrónica, preferiblemente como se define aquí. Los ARN "bi- o multicistrónicos" generalmente comprenden dos (bicistrónicos) o más (multicistrónicos) marcos de lectura abiertos (ORF). Un "marco de lectura abierto" es una secuencia de codones que se puede traducir en un péptido o una proteína.

Los ORF en una molécula de ácido nucleico artificial bi- o multicistrónico pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Los ORF "idénticos" comparten una identidad de secuencia del 100% y codifican proteínas de fusión antigenicas idénticas, mientras que los ORF "diferentes" comparten una identidad de secuencia inferior al 100%, tal como 99% o menos, 90% o menos, 80% o menos, 70% o menos, 60% o menos, 50% o menos, 40% o menos, 30% o menos, 20% o menos, 10% o menos, 5% o menos, o 2% o menos, y codifican proteínas de fusión antigenicas idénticas (debido a la degeneración del código genético) o diferentes.

Puede preferirse que las moléculas de ácido nucleico artificiales "bi- o multicistrónicas", preferiblemente ARN, codifiquen diferentes proteínas de fusión antigenicas. Por ejemplo, las moléculas de ácido nucleico artificiales bi- o incluso multicistrónicas, preferiblemente ARN, pueden codificar cada una, por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis o más proteínas de fusión antigenicas (preferiblemente diferentes) tal como se define aquí.

Los ORF de una molécula de ácido nucleico artificial bi- o multicistrónico, preferiblemente ARN, que codifican dos o más proteínas de fusión antigenicas (idénticas o diferentes) tal como se define en este documento pueden estar separados por al menos una secuencia IRES (sitio de entrada ribosómica interna). El término "IRES" (sitio de entrada ribosómica interna) se refiere a una secuencia de ARN que permite el inicio de la traducción. Un IRES puede funcionar como un único sitio de unión de ribosomas, pero también puede servir para proporcionar una molécula de ácido nucleico artificial bi- o incluso multicistrónica, preferiblemente ARN como se definió anteriormente, que codifica varias proteínas de fusión antigenicas (idénticas o diferentes), que deben ser traducidas por los ribosomas de forma independientemente unas de otras.

30 Ejemplos de secuencias IRES que se pueden utilizar según la invención, son aquellas derivadas de picornavirus (p. ej. virus de la fiebre aftosa (FMDV), pestivirus (CFFV), poliovirus (PV), virus de la encefalomielitis (ECMV), virus de la fiebre aftosa (FMDV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la peste porcina clásica (CSFV), virus del leucoma del ratón (MLV), virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) o virus de la parálisis del grillo (CrPV).

35 Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, comprende una longitud de aproximadamente 50 a aproximadamente 20.000, o de 100 a aproximadamente 20.000 nucleótidos, preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 20.000 nucleótidos, más preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000, incluso más preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000.

40 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede además ser monocatenaria o bicatenaria. Cuando se proporciona como un ARN bicatenario, la molécula de ácido nucleico artificial comprende preferiblemente una cadena sentido y una cadena antisentido correspondiente.

Modificaciones de ácidos nucleicos

Las moléculas de ácidos nucleicos artificiales, preferiblemente ARN, de la invención, pueden proporcionarse en forma de ácidos nucleicos modificados. A continuación se describen modificaciones de ácidos nucleicos adecuadas previstas en el contexto de la presente invención.

45 Preferiblemente, la al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN (secuencia) de la invención, se modifica tal como se define en este documento. Una "modificación" como se define aquí conduce preferiblemente a una estabilización de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. Más preferiblemente, la invención proporciona así una molécula de ácido nucleico artificial "estabilizada", preferiblemente un ARN.

50 Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede así proporcionarse como una molécula de ácido nucleico artificial "estabilizada", preferiblemente ARN, en particular ARNm, es decir, que es esencialmente resistente a la degradación *in vivo* (por ejemplo, por una exo- o endo-nucleasa).

Tal estabilización puede lograrse, por ejemplo, modificando el esqueleto principal fosfato de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. Una modificación del esqueleto principal en relación con la presente invención es una modificación en la que se modifican químicamente los fosfatos del esqueleto de los nucleótidos contenidos en dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. Los nucleótidos que se pueden utilizar preferiblemente en este contexto contienen, por ejemplo, un esqueleto principal fosfato modificado con fosforotioato,

siendo preferiblemente reemplazado al menos uno de los oxígenos del fosfato contenidos en la cadena principal de fosfato por un átomo de azufre. Las moléculas de ácido nucleico artificial estabilizado, preferiblemente ARN, pueden incluir además, por ejemplo: análogos de fosfato no iónicos, por ejemplo alquil y aril-fosfonatos donde el oxígeno del fosfonato cargado se reemplaza por un grupo alquilo o arilo, o fosfodiésteres y alquilfosfotriésteres, donde el residuo

5 de oxígeno cargado está presente en forma alquilada. Estas modificaciones del esqueleto principal incluyen típicamente, sin que ello implique ninguna limitación, modificaciones del grupo consistente en metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos (por ejemplo, citidina-5'-O-(1-tiofosfato)).

A continuación se describen modificaciones específicas que preferentemente son capaces de "estabilizar" la molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, de la invención.

10 **Modificaciones químicas**

El término "modificación" tal como se utiliza aquí puede referirse a modificaciones químicas que comprenden modificaciones del esqueleto principal, así como modificaciones de azúcar o modificaciones de bases.

En este contexto, una molécula de ácido nucleico artificial "modificada", preferiblemente ARN, puede contener análogos/modificaciones de nucleótidos (nucleótidos o nucleósidos modificados), por ejemplo, modificaciones de esqueleto, modificaciones de azúcar o modificaciones de bases.

15 Una modificación de esqueleto principal en relación con la presente invención es una modificación en la que los fosfatos del esqueleto de nucleótidos contenidos en dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN aquí, están modificados químicamente. Una modificación de azúcar en relación con la presente invención es una modificación química del azúcar de los nucleótidos de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.

20 Además, una modificación de base en relación con la presente invención es una modificación química de la fracción base de los nucleótidos de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. En este contexto, los análogos o modificaciones de nucleótidos se seleccionan preferiblemente de análogos de nucleótidos que son aplicables para la transcripción y/o traducción.

Modificaciones de azúcar:

25 Los ácidos nucleicos modificados (químicamente), en particular las moléculas de ácido nucleico artificiales según la invención pueden comprender modificaciones de azúcar, es decir, nucleósidos/nucleótidos que están modificados en su fracción de azúcar.

Por ejemplo, el grupo 2'-hidroxilo (OH) puede modificarse o reemplazarse con varios sustituyentes "oxi" o "desoxi" diferentes. Ejemplos de modificaciones del grupo 2'-hidroxilo "oxi" incluyen, sin limitarse a, alcoxi o ariloxi (-OR, p. ej.,

30 R = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o azúcar); polietilenglicoles (PEG), -O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂OR; ácidos nucleicos "bloqueados" (LNA) en los que el 2' hidroxilo está conectado, p. ej., por un puente metileno, al carbono 4' del mismo azúcar ribosa; y grupos amino (-O-amino, donde el grupo amino, p. ej., NRR, puede ser alquilamino, dialquilamino, heterociclico, arilamino, diarilamino, heteroarilamino o diheteroarilamino, etilendiamina, poliamino) o aminoalcoxi.

35 Las modificaciones "desoxi" incluyen hidrógeno, amino (p. ej. NH₂; alquilamino, dialquilamino, heterociclico, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino o aminoácido); o el grupo amino puede estar unido al azúcar a través de un enlazador, comprendiendo el enlazador uno o más de los átomos C, N y O.

El grupo azúcar también puede contener uno o más carbonos que poseen la configuración estereoquímica opuesta a la del carbono correspondiente en la ribosa. Así, una molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, puede incluir nucleótidos que contengan, por ejemplo, arabinosa como azúcar.

Modificaciones de esqueleto:

Los ácidos nucleicos modificados (químicamente), en particular las moléculas de ácido nucleico artificiales según la invención pueden comprender modificaciones de esqueleto, es decir, nucleósidos/nucleótidos que están modificados en su cadena principal fosfato.

45 Los grupos fosfato de la cadena principal se pueden modificar reemplazando uno o más de los átomos de oxígeno por un sustituyente diferente. Además, los nucleósidos y nucleótidos modificados pueden incluir el reemplazo completo de una fracción fosfato no modificada por un fosfato modificado como se describe en este documento.

Ejemplos de grupos fosfato modificados incluyen, pero no se limitan a, fosforotioato, fosforoselenatos, boranofosfatos, ésteres de boranofosfato, hidrogenofosfonatos, fosforoamidatos, alquil o aril fosfonatos y fosfotriésteres. En los fosforoditioatos ambos oxígenos no enlazantes son reemplazados por azufre. El enlace fosfato también puede modificarse mediante la sustitución de un oxígeno de enlace por nitrógeno (fosforoamidatos con puente), azufre (fosforotioatos con puente) y carbono (metilenfosfonatos con puente).

Modificaciones de bases:

55 Los ácidos nucleicos modificados (químicamente), en particular las moléculas de ácido nucleico artificiales según la invención, pueden comprender modificaciones de (nucleo-)bases, es decir, nucleósidos/nucleótidos que están modificados en su fracción nucleobase.

Ejemplos de nucleobases que se encuentran en el ARN incluyen, entre otros, adenina, guanina, citosina y uracilo. Por ejemplo, los nucleósidos y nucleótidos aquí descritos pueden modificarse químicamente en la cara del surco mayor. En algunas realizaciones, las modificaciones químicas del surco mayor pueden incluir un grupo amino, un grupo tiol, un grupo alquilo o un grupo halo.

- 5 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender nucleósidos modificados seleccionados entre 2-amino-6-cloropurina-ribosido-5'-trifosfato, 2-aminopurina-ribosido-5'-trifosfato; 2-aminoadenosina-5'-trifosfato, 2'-amino-2'-desoxicitidina-trifosfato, 2-tiocitidina-5'-trifosfato, 2-tiouridina-5'-trifosfato, 2'-fluorotimidina-5'-trifosfato, 2'-O-metil-inosina-5'-trifosfato, 4-tiouridina-5'-trifosfato, 5-aminoalilcitidina-5'-trifosfato, 5-aminoaliluridina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, 5-bromouridina-5'-trifosfato, 5-bromo-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 5-bromo-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato, 5-yodocitidina-5'-trifosfato, 5-Yodo-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 5-yodouridina-5'-trifosfato, 5-yodo-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato, 5-metilcitidina-5'-trifosfato, 5-metiluridina-5'-trifosfato, 5-propinil-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 5-propinil-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato, 6-azacitidina-5'-trifosfato, 6-azauridina-5'-trifosfato, 6-cloropurinribosido-5'-trifosfato, 7-deazaadenosina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 8-azaadenosina-5'-trifosfato, 8-azidoadenosina-5'-trifosfato, benzimidazol-ribosido-5'-trifosfato, N1-metiladenosina-5'-trifosfato, N1-metilguanosina-5'-trifosfato, N6-metiladenosina-5'-trifosfato, O6-metilguanosina-5'-trifosfato, pseudouridina-5'-trifosfato o puromicina-5'-trifosfato, xantosina-5'-trifosfato. Se da preferencia particular a los nucleótidos para modificaciones de bases seleccionados del grupo de nucleótidos modificados con bases que consisten en 5-metilcitidina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato y pseudouridina-5'-trifosfato, o combinaciones de los mismos.
- 10 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender nucleósidos modificados seleccionados entre ribonucleósidos de piridin-4-ona, 5-aza-uridina, 2-tio-5-aza-uridina, 2-tiouridina, 4-tio-pseudouridina, 2-tio-pseudouridina, 5-hidroxiuridina, 3-metiluridina, 5-carboximetil-uridina, 1-carboximetil-pseudouridina, 5-propinil-uridina, 1-propinil-pseudouridina, 5-taurinometiluridina, 1-taurinometil-pseudouridina, 5-taurinometil-2-tio-uridina, 1-taurinometil-4-tio-uridina, 5-metil-uridina, 1-metil-pseudouridina, 4-tio-1-metil-pseudouridina, 2-tio-1-metil-pseudouridina, dihidrouridina, dihidropseudouridina, 2-tio-dihidrouridina, 2-tio-dihidropseudouridina, 2-metoxiuridina, 2-metoxi-4-tio-uridina, 4-metoxi-pseudouridina y 4-metoxi-2-tio-pseudouridina, o combinaciones de los mismos. La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender nucleósidos modificados seleccionados entre 5-aza-citidina, pseudoisocitidina, 3-metil-citidina, N4-acetilcitidina, 5-formilcitidina, N4-metilcitidina, 5-hidroximetilcitidina, 1-metil-pseudoisocitidina, pirrolo-citidina, pirrolo-pseudoisocitidina, 2-tio-citidina, 2-tio-5-metil-citidina, 4-tio-pseudoisocitidina, 4-tio-1-metil-pseudoisocitidina, 4-tio-1-metil-1-deaza-pseudoisocitidina, 1-metil-1-deaza-pseudoisocitidina, zebularina, 5-aza-zebularina, 5-metil-zebularina, 5-aza-2-tio-zebularina, 2-tio-zebularina, 2-metoxi-citidina, 2-metoxi-5-metil-citidina, 4-metoxi-pseudoisocitidina y 4-metoxi-1-metil-pseudoisocitidina, o combinaciones de las mismas.
- 15 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender nucleósidos modificados seleccionados entre 2-aminopurina, 2, 6-diaminopurina, 7-deaza-adenina, 7-deaza-8-aza-adenina, 7-deaza-2-aminopurina, 7-deaza-8-aza-2-aminopurina, 7-deaza-2,6-diaminopurina, 7-deaza-8-aza-2,6-diaminopurina, 1-metiladenosina, N6-metiladenosina, N6-isopenteniladenosina, N6-(cis-hidroxiisopentenil)adenosina, 2-metiltio-N6-(cis-hidroxiisopentenil)adenosina, N6-glicinilcarbamoiladenosina, N6-treonilcarbamoiladenosina, 2-metiltio-N6-treonilcarbamoiladenosina, N6,N6-dimetiladenosina, 7-metiladenina, 2-metiltioadenina y 2-metoxiadentina, o combinaciones de las mismas.
- 20 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender nucleósidos modificados seleccionados entre inosina, 1-metil-inosina, wyosina, wybutosina, 7-deaza-guanosina, 7-deaza-8-aza-guanosina, 6-tio-guanosina, 6-tio-7-deaza-guanosina, 6-tio-7-deaza-8-aza-guanosina, 7-metil-guanosina, 6-tio-7-metil-guanosina, 7-metilinosina, 6-metoxi-guanosina, 1-metilguanosina, N2-metilguanosina, N2,N2-dimetilguanosina, 8-oxo-guanosina, 7-metil-8-oxo-guanosina, 1-metil-6-tio-guanosina, N2-metil-6-tio-guanosina y N2,N2-dimetil-6-tio-guanosina, o combinaciones de las mismas.
- 25 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender nucleótidos modificados en la cara del surco mayor, por ejemplo, reemplazando el hidrógeno en C-5 del uracilo con un grupo metilo o un grupo halo, seleccionado opcionalmente entre 5'-O-(1-tiofosfato)-adenosina, 5'-O-(1-tiofosfato)-citidina, 5'-O-(1-tiofosfato)-guanosina, 5'-O-(1-tiofosfato)-uridina o 5'-O-(1-tiofosfato)-pseudouridina.
- 30 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender modificaciones de nucleósidos seleccionadas entre 6-aza-citidina, 2-tio-citidina, α-tio-citidina, pseudo-iso-citidina, 5-aminoalil-uridina, 5-yodo-uridina, N1-metil-pseudouridina, 5,6-dihidrouridina, α-tio-uridina, 4-tio-uridina, 6-aza-uridina, 5-hidroxi-uridina, desoxitimidina, 5-metil-uridina, Pirrolo-citidina, inosina, α-tio-guanosina, 6-metil-guanosina, 5-metil-citidina, 8-oxo-guanosina, 7-deaza-guanosina, N1-metil-adenosina, 2-amino-6-cloro-purina, N6-metil-2-amino-purina, pseudo-iso-citidina, 6-cloro-purina, N6-metil-adenosina, α-tio-adenosina, 8-azido-adenosina, 7-deaza-adenosina. Alternativamente, una molécula de ácido nucleico artificial "modificada", preferiblemente ARN, puede no comprender ninguna de las modificaciones químicas (o cualquier otra modificación química) descritas en este documento. Dichos ácidos nucleicos artificiales modificados, pueden, no obstante, comprender una modificación de lípidos o una modificación de secuencia como se describe a continuación.

Modificaciones lipídicas

Las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, de la invención pueden contener preferiblemente al menos una modificación lipídica. Dicha molécula de ácido nucleico artificial modificada con lípidos, preferiblemente ARN, de la invención comprende típicamente (i) una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN como

- 5 se define aquí, (ii) al menos un enlazador unido covalentemente con dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y (iii) al menos un lípido unido covalentemente al enlazador respectivo. Alternativamente, la molécula de ácido nucleico artificial modificada con lípidos, preferiblemente ARN, comprende al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y al menos un lípido (bifuncional) unido covalentemente (sin enlazador) con dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.
- 10 Alternativamente, la molécula de ácido nucleico artificial modificada con lípidos, preferiblemente ARN, comprende (i) una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, (ii) al menos un enlazador unido covalentemente con dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y (iii) al menos un lípido unido covalentemente con el enlazador respectivo, y también (iv) al menos un lípido (bifuncional) unido covalentemente (sin enlazador) con dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.
- 15 En este contexto, se prefiere particularmente que la modificación lipídica esté presente en los extremos terminales de una molécula de ácido nucleico artificial lineal, preferiblemente ARN.

Modificaciones de secuencia

Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede estar "modificada en secuencia", es decir, puede comprender al menos una modificación de secuencia como se

- 20 describe a continuación. Sin querer limitarse a una teoría específica, dichas modificaciones de secuencia pueden aumentar la estabilidad y/o mejorar la expresión de las moléculas de ácido nucleico artificiales inventivas, preferiblemente ARN.

Modificación del contenido de G/C

De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, más preferiblemente ARNm, de la invención, puede modificarse, y por tanto estabilizarse, modificando su contenido en guanosina/citosina (G/C), preferiblemente modificando el contenido de G/C de la al menos una secuencia codificante. En otras palabras, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y preferiblemente su secuencia pueden estar modificadas en G/C.

- 25 Una secuencia de ácido nucleico (preferiblemente ARN) "modificada en G/C" normalmente se refiere a un ácido nucleico (preferiblemente ARN) que comprende una secuencia de ácido nucleico (preferiblemente ARN) que se basa en una secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje modificada (preferiblemente ARN) y comprende un número alterado de nucleótidos de guanosina y/o citosina en comparación con dicha secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje (preferiblemente ARN). Se puede generar un número alterado de nucleótidos G/C sustituyendo codones que contienen nucleótidos de adenosina o timidina por codones "sinónimos" que contienen nucleótidos de guanosina o citosina. Por consiguiente, las sustituciones de codones preferiblemente no alteran los residuos de aminoácidos codificados, sino que alteran exclusivamente el contenido en G/C del ácido nucleico (preferiblemente ARN).

- 30 Una secuencia de ácido nucleico (preferiblemente ARN) "modificada en G/C" normalmente se refiere a un ácido nucleico (preferiblemente ARN) que comprende una secuencia de ácido nucleico (preferiblemente ARN) que se basa en una secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje modificada (preferiblemente ARN) y comprende un número alterado de nucleótidos de guanosina y/o citosina en comparación con dicha secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje (preferiblemente ARN). Se puede generar un número alterado de nucleótidos G/C sustituyendo codones que contienen nucleótidos de adenosina o timidina por codones "sinónimos" que contienen nucleótidos de guanosina o citosina. Por consiguiente, las sustituciones de codones preferiblemente no alteran los residuos de aminoácidos codificados, sino que alteran exclusivamente el contenido en G/C del ácido nucleico (preferiblemente ARN).
- 35 En realizaciones preferidas, el contenido en G/C de la secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención está modificado, en particular aumentado, en comparación con el contenido en G/C de la secuencia codificante del respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, es decir, no modificado. La secuencia de aminoácidos codificada por la molécula de ácido nucleico artificial de la invención, preferiblemente ARN, preferiblemente no está modificada en comparación con la secuencia de aminoácidos codificada por el respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN.

- 40 Esta modificación de la molécula de ácido nucleico artificial de la invención, preferiblemente ARN, se basa en el hecho de que la secuencia de cualquier región de ARN que se vaya a traducir es importante para una traducción eficiente de dicho ARN. Por tanto, la composición del ARN y la secuencia de diversos nucleótidos son importantes. En particular, las secuencias que tienen un mayor contenido de G (guanosina)/C (citosina) son más estables que las secuencias que tienen un mayor contenido de A (adenosina)/U (uracilo).

- 45 De acuerdo con la invención, los codones de la molécula de ácido nucleico artificial de la invención, preferiblemente ARN, pueden así variarse preferiblemente en comparación con el ácido nucleico respectivo de tipo salvaje, preferiblemente ARN, mientras que se conserva la secuencia de aminoácidos traducida, de tal manera que incluyan una mayor cantidad de nucleótidos G/C.

- 50 Teniendo en cuenta que varios codones codifican un mismo aminoácido (la denominada degeneración del código genético), se pueden determinar los codones más favorables para la estabilidad (el denominado uso alternativo de codones). Dependiendo del aminoácido que debe codificarse por la molécula de ácido nucleico artificial de la invención, preferiblemente ARN, existen diversas posibilidades de modificación de su secuencia de ácido nucleico en comparación con su secuencia de tipo salvaje. En el caso de los aminoácidos que están codificados por codones que contienen exclusivamente nucleótidos G o C, no es necesaria ninguna modificación del codón. Así, los codones para Pro (CCC o CCG), Arg (CGC o CGG), Ala (GCC o GCG) y Gly (GGC o GGG) no requieren modificación, ya que no hay ni A ni U. Por el contrario, los codones que contienen los nucleótidos A y/o U pueden modificarse mediante la

- sustitución por otros codones que codifican los mismos aminoácidos pero no contienen A y/o U. Ejemplos de éstos son: los codones para Pro pueden modificarse de CCU o CCA a CCC o CCG; los codones para Arg pueden modificarse de CGU o CGA o AGA o AGG a CGC o CGG; los codones para Ala pueden modificarse de GCU o GCA a GCC o GCG; los codones para Gly pueden modificarse de GGU o GGA a GGC o GGG. En otros casos, aunque los nucleótidos
- 5 A o U no pueden eliminarse de los codones, es posible, sin embargo, disminuir el contenido de A y U utilizando codones con un contenido menor de los nucleótidos A y/o U. Ejemplos de éstos son: los codones para Phe pueden modificarse de UUU a UUC; los codones para Leu pueden modificarse de UUA, UUG, CUU o CUA a CUC o CUG; los codones para Ser pueden modificarse de UCU o UCA o AGU a UCC, UCG o AGC; el codón para Tyr puede modificarse de UAU a UAC; el codón para Cys puede modificarse de UGU a UGC; el codón para His puede modificarse de CAU
- 10 a CAC; el codón para Gln puede modificarse de CAA a CAG; los codones para Ile pueden modificarse de AUU o AUA a AUC; los codones para Thr pueden modificarse de ACU o ACA a ACC o ACG; el codón para Asn puede modificarse de AAU a AAC; el codón para Lys puede modificarse de AAA a AAG; los codones para Val pueden modificarse de GUU o GUA a GUC o GUG; el codón para Asp puede modificarse de GAU a GAC; el codón para Glu puede modificarse de GAA a GAG; el codón de parada UAA puede modificarse a UAG o UGA. En el caso de los codones para Met (AUG) y Trp (UGG), por otra parte, no existe posibilidad de modificación de secuencia. Las sustituciones enumeradas anteriormente se pueden utilizar individualmente o en todas las combinaciones posibles para aumentar el contenido en G/C de la secuencia de ácido nucleico artificial inventiva, preferiblemente la secuencia de ARN (o cualquier otra secuencia de ácido nucleico como se define aquí) en comparación con la secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje particular (es decir, la secuencia original). Así, por ejemplo, todos los codones para Thr que aparecen en la secuencia de tipo salvaje pueden modificarse a ACC (o ACG). Preferentemente, sin embargo, se utilizan, por ejemplo, combinaciones de las posibilidades de sustitución anteriores:
- sustitución de todos los codones que codifican Thr en la secuencia original (ARN de tipo salvaje) por ACC (o ACG) y
- sustitución de todos los codones que codificaban originalmente para Ser por UCC (o UCG o AGC); sustitución de todos los codones que codificaban para Ile en la secuencia original por AUC y
- 25 sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Lys por AAG y
- sustitución de todos los codones que codificaban originalmente para Tyr por UAC; sustitución de todos los codones que codificaban para Val en la secuencia original por GUC (o GUG) y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Glu por GAG y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Ala por GCC (o GCG) y
- 30 sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Arg por CGC (o CGG); sustitución de todos los codones que codificaban Val en la secuencia original por GUC (o GUG) y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Glu por GAG y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Ala por GCC (o GCG) y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Gly a GGC (o GGG) y
- 35 sustitución de todos los codones que codificaban originalmente para Asn por AAC; sustitución de todos los codones que codificaban para Val en la secuencia original por GUC (o GUG) y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Phe a UUC y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Cys a UGC y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Leu a CUG (o CUC) y
- 40 sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Gln a CAG y
- sustitución de todos los codones que originalmente codificaban Pro a CCC (o CCG); etc.
- Preferiblemente, el contenido en G/C de la secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención aumenta en al menos un 7%, más preferiblemente en al menos un 15%, particularmente preferiblemente en al menos un 20%, en comparación con el contenido en G/C de la secuencia codificante del respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN.
- 45 Según realizaciones preferidas, al menos el 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, más preferiblemente al menos el 70%, incluso más preferiblemente al menos el 80% y con total preferencia al menos el 90%, 95% o incluso el 100% de los codones sustituibles en la región codificante o la secuencia completa de la secuencia de ARN de tipo salvaje se han sustituido, aumentando así el contenido en G/C de dicha secuencia.
- 50 En este contexto, es particularmente preferible aumentar el contenido de G/C de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, preferiblemente de su al menos una secuencia codificante, al máximo (es decir, el 100% de los codones sustituibles) en comparación con la respectiva secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN.
- 55 Según una realización preferida, la presente descripción proporciona una secuencia de ácido nucleico, preferiblemente ARN, que comprende al menos una secuencia codificante que comprende o consiste en cualquiera de las secuencias de ARN según las SEQ ID NO: 417 - 624, 2915, 2916, 2932, 2935, 76671 - 76693, 76956 - 76959, 1249 - 1456, 76763

- 76785, 76972- 76975, 1457 - 1664, 76786 - 76808, 76976 - 76979, 1665 - 1872, 76809 - 76831, 76980 - 76983, 1873 - 2080, 76832- 76854, 76984 - 76987, 2081 - 2288, 76855 - 76877, 76988 - 76991, 2289 - 2496, 76878 - 76900, 76992 - 76995, 2497- 2704, 76901 - 76923, 76996 - 76999, 2705 - 2912, 76924 - 76946, 77000 - 77003, 76947, 77004- 77017, 77059-77061, 77066 o de un fragmento o variante de cualquiera de estas secuencias.

5 Sustitución de codones raros

Una modificación preferente adicional de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención se basa en el hallazgo de que la eficiencia de la traducción también está determinada por una frecuencia diferente en la aparición de ARNt en las células. Así, si en la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención están presentes en mayor medida los denominados "codones raros", la secuencia de ARN modificada correspondiente se traduce en un grado significativamente peor que en el caso en el que están presentes codones que codifican ARNt relativamente "frecuentes".

10 En algunas realizaciones preferidas, en una molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN como se define aquí, la región que codifica una proteína está modificada en comparación con la región correspondiente del ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN, de modo que al menos un codón de la secuencia de tipo salvaje que codifica un ARNt que es relativamente raro en la célula se intercambia por un codón que codifica un ARNt que es relativamente frecuente en la célula y lleva el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro.

15 De este modo, se modifican las secuencias de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, de manera que se insertan codones para los que están disponibles ARNt que aparecen con frecuencia. En otras palabras, según la invención, mediante esta modificación se pueden intercambiar todos los codones de la secuencia de tipo salvaje que codifican un ARNt relativamente raro en la célula por un codón que codifica un ARNt relativamente frecuente en la célula y que, en cada caso, lleva el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro. El experto en la materia sabe qué ARNt se encuentran con relativa frecuencia en la célula y cuáles, por el contrario, se encuentran con relativa poca frecuencia; véase, por ejemplo, Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666. Se prefieren especialmente los codones que utilizan para el aminoácido concreto el ARNt que aparece con mayor frecuencia, por ejemplo el codón Gly, que utiliza el ARNt que aparece con mayor frecuencia en la célula (humana).

20 Según la invención, es particularmente preferible vincular el contenido secuencial de G/C que se incrementa, en particular se maximiza, en la molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, de la invención, con los codones "frecuentes" sin modificar la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia codificante de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. Dichas realizaciones preferidas permiten proporcionar una molécula de ácido nucleico artificial traducida y estabilizada (modificada) de manera particularmente eficiente, preferiblemente ARN (o cualquier otro ácido nucleico como se define aquí). La determinación de una molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN como se describió anteriormente (contenido de G/C incrementado; intercambio de ARNt), se puede llevar a cabo utilizando el programa informático explicado en la WO 02/098443. Mediante este programa informático se puede modificar la secuencia de nucleótidos de cualquier ácido nucleico deseado, en particular ARN, con ayuda del código genético o de su naturaleza degenerativa, de tal manera que en combinación con el uso de codones que codifican ARNt que aparecen con la mayor frecuencia posible en la célula se obtenga un contenido máximo de G/C, siendo preferible que la secuencia de aminoácidos codificada por el ácido nucleico modificado, en particular ARN, no se modifique en comparación con la secuencia no modificada.

25 Alternativamente, también es posible modificar solo el contenido de G/C o solo el uso del codón en comparación con la secuencia original. El código fuente en Visual Basic 6.0 (entorno de desarrollo utilizado: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 con Servicepack 3) también se describe en WO 02/098443.

30 Modificación del contenido A/U

35 Preferiblemente, el contenido de A/U en el entorno del sitio de unión del ribosoma de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención se incrementa en comparación con el contenido de A/U en el entorno del sitio de unión del ribosoma de su respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN.

40 Esta modificación (un contenido de A/U aumentado alrededor del sitio de unión del ribosoma) aumenta la eficiencia de la unión del ribosoma a dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. Una unión efectiva de los ribosomas al sitio de unión del ribosoma (secuencia Kozak, SEQ ID NO: 3081) a su vez tiene el efecto de una traducción eficiente de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.

45 Modificaciones de DSE

50 Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede modificarse con respecto a elementos de secuencia potencialmente desestabilizadores. En particular, la secuencia codificante y/o la región no traducida 5' y/o 3' de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, se pueden modificar en comparación con el respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN (o dicho otro ácido nucleico de tipo salvaje) de manera que no contenga elementos de secuencia desestabilizadores, no estando modificada preferiblemente la secuencia de aminoácidos codificada de la molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, en comparación con su respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN (o dicho otro ácido nucleico de tipo salvaje).

Se sabe que, por ejemplo, en secuencias de ARN eucariotas aparecen elementos de secuencia desestabilizadores (DSE), a los que se unen las proteínas señal y regulan la degradación enzimática del ARN *in vivo*. Para una estabilización adicional de la molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, opcionalmente en al menos una región codificante, se pueden llevar a cabo una o más de tales modificaciones en comparación con la 5 región correspondiente del ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN, de modo que no contenga allí ningún elemento de secuencia desestabilizador o prácticamente ningún elemento de secuencia desestabilizador.

De acuerdo con la invención, los DSE presentes en las regiones no traducidas (3'- y/o 5'-UTR) también pueden 10 eliminarse de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, mediante dichas modificaciones. Tales secuencias desestabilizadoras son, por ejemplo: secuencias ricas en AU (AURES), que se encuentran en las secciones 3'-UTR de numerosos ARN inestables (Caput et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670 a 1674). Por tanto, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención se modifica preferiblemente en comparación con el respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN (o dicho otro ácido nucleico de tipo salvaje respectivo) de tal manera que dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, no contenga dichas secuencias desestabilizadoras. Esto también se aplica a aquellos motivos de secuencia que son reconocidos 15 por posibles endonucleasas, por ejemplo la secuencia GAACAAG, que está contenida en el segmento 3'-UTR del gen que codifica el receptor de transferrina (Binder et al., EMBO J. 1994, 13: 1969 a 1980). Estos motivos de secuencia también se eliminan preferiblemente de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.

Secuencias adaptadas al uso de codones humanos:

Otra modificación preferida de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención se basa 20 en el hallazgo de que los codones que codifican el mismo aminoácido normalmente aparecen en frecuencias diferentes. De acuerdo con otras realizaciones preferidas, en la molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, la secuencia codificante se modifica en comparación con la región correspondiente del respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN, de manera que la frecuencia de los codones que 25 codifican el mismo aminoácido corresponde a la frecuencia natural de ese codón de acuerdo con el uso de codón humano como se muestra, por ejemplo, en la Tabla 5.

Por ejemplo, en el caso del aminoácido alanina (Ala) presente en una secuencia de aminoácidos codificada por la al 30 menos una secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, la secuencia codificante de tipo salvaje se adapta preferiblemente de manera que el codón "GCC" se utiliza con una frecuencia de 0,40, el codón "GCT" se utiliza con una frecuencia de 0,28, el codón "GCA" se utiliza con una frecuencia de 0,22 y el codón "GCG" se utiliza con una frecuencia de 0,10, etc. (véase la Tabla 5).

Tabla 5: Tabla de uso de codones humanos

Aminoácidos	codón	fracción	/1000
Ala	GCG	0.10	7.4
Ala	GCA	0.22	15.8
Ala	GCT	0.28	18.5
Ala	GCC*	0.40	27.7
Cys	TGT	0.42	10.6
Cys	TGC*	0.58	12.6
Asp	GAT	0.44	21.8
Asp	GAC*	0.56	25.1
Glu	GAG*	0.59	39.6

ES 3 013 993 T3

Glu	GAA	0.41	29.0
Phe	TTT	0.43	17.6
Phe	TTC*	0.57	20.3
Gly	GGG	0.23	16.5
Gly	GGA	0.26	16.5
Gly	GGT	0.18	10.8
Gly	GGC*	0.33	22.2
His	CAT	0.41	10.9
His	CAC*	0.59	15.1
Ile	ATA	0.14	7.5
Ile	ATT	0.35	16.0
Ile	ATC*	0.52	20.8
Lys	AAG*	0.60	31.9
Lys	AAA	0.40	24.4
Leu	TTG	0.12	12.9
Leu	TTA	0.06	7.7
Leu	CTG*	0.43	39.6
Leu	CTA	0.07	7.2
Leu	CTT	0.12	13.2
Leu	CTC	0.20	19.6
Met	ATG*	1	22.0
Asn	AAT	0.44	17.0
Asn	AAC*	0.56	19.1
Pro	CCG	0.11	6.9
Pro	CCA	0.27	16.9
Pro	CCT	0.29	17.5
Pro	CCC*	0.33	19.8
Gln	CAG*	0.73	34.2
Gln	CAA	0.27	12.3
Arg	AGG	0.22	12.0
Arg	AGA*	0.21	12.1
Arg	CGG	0.19	11.4
Arg	CGA	0.10	6.2
Arg	CGT	0.09	4.5
Arg	CGC	0.19	10.4

Ser	AGT	0.14	12.1
Ser	AGC*	0.25	19.5
Ser	TCG	0.06	4.4
Ser	TCA	0.15	12.2
Ser	TCT	0.18	15.2
Ser	TCC	0.23	17.7
Thr	ACG	0.12	6.1
Thr	ACA	0.27	15.1
Thr	ACT	0.23	13.1
Thr	ACC*	0.38	18.9
Val	GTG*	0.48	28.1
Val	GTA	0.10	7.1
Val	GTT	0.17	11.0
Val	GTC	0.25	14.5
Trp	TGG*	1	13.2
Tyr	TAT	0.42	12.2
Tyr	TAC*	0.58	15.3
Parada	TGA*	0.61	1.6
Parada	TAG	0.17	0.8
Parada	TAA	0.22	1.0

*: codón más frecuente

5 De acuerdo con una realización preferida, la presente descripción proporciona una secuencia de ácido nucleico, preferiblemente ARN, más preferiblemente ARNm, que comprende al menos una secuencia codificante que comprende o consiste en cualquiera de las secuencias de ARN de acuerdo con las SEQ ID NO: 833 - 1040, 76717 - 76739, 76964 - 76967, o de un fragmento o variante de cualquiera de estas secuencias.

Secuencias optimizadas por codones:

10 Como se describió anteriormente, preferiblemente todos los codones de la secuencia de tipo salvaje que codifican un ARNt que es relativamente raro en la célula pueden cambiarse por un codón que codifica un ARNt que es relativamente frecuente en la célula y que, en cada caso, lleva el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro.

15 Por tanto, se prefiere especialmente que se utilicen los codones más frecuentes para cada aminoácido codificado (véase la Tabla 5, los codones más frecuentes están marcados con asteriscos). Este procedimiento de optimización aumenta el índice de adaptación de codones (CAI) y, en última instancia, maximiza el CAI. En el contexto de la invención, las secuencias con un CAI aumentado o maximizado se denominan normalmente secuencias "optimizadas por codones" y/o secuencias "CAI aumentado" y/o "maximizadas". Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender al menos una secuencia codificante donde la secuencia codificante está optimizada en codones como se describe aquí. Más preferiblemente, el índice de adaptación de codones (CAI) de la al menos una secuencia codificante es al menos 0,5, al menos 0,8, al menos 0,9 o al menos 0,95. Con total preferencia el índice de adaptación de codones (CAI) de al menos una secuencia codificante puede ser 1.

20 Por ejemplo, en el caso del aminoácido alanina (Ala) presente en la secuencia de aminoácidos codificada por la al menos una secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, la secuencia codificante de tipo salvaje está adaptada de manera que siempre se utiliza el codón humano más frecuente "GCC" para dicho aminoácido, o para el aminoácido cisteína (Cys), la secuencia de tipo salvaje está adaptada de manera que siempre se utiliza el codón humano más frecuente "TGC" para dicho aminoácido, etc.

25 De acuerdo con una realización preferida, la presente descripción proporciona una secuencia de ácido nucleico, preferiblemente ARN, más preferiblemente ARNm, que comprende al menos una secuencia codificante que comprende o consiste en cualquiera de las secuencias de ARN de acuerdo con las SEQ ID NO: 834 - 1248, 76740 - 76762, 76968 - 76971, o un fragmento o variante de cualquiera de estas secuencias.

Secuencias C-optimizadas:

Preferentemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, de la invención puede modificarse modificando, preferentemente aumentando, el contenido de citosina (C) de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, en particular en su al menos una secuencia codificante.

Preferentemente, el contenido de C de la secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, de la invención se modifica, preferentemente se aumenta, en comparación con el contenido de C de la secuencia codificante del respectivo ácido nucleico de tipo salvaje (no modificado). La secuencia de aminoácidos codificada por la al menos una secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención preferiblemente no está modificada en comparación con la secuencia de aminoácidos codificada por el respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN (o el respectivo otro ácido nucleico de tipo salvaje).

Preferiblemente, dicha molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, se modifica de manera que se alcanza al menos el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%, o al menos el 90% del contenido máximo de citosina teóricamente posible o incluso un contenido máximo de citosina.

Preferiblemente, al menos el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o incluso el 100% de los codones de la secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN, que son "optimizables en cuanto a contenido de citosina" se reemplazan por codones que tienen un contenido de citosina más alto que los presentes en la secuencia de tipo salvaje.

Puede preferirse además que algunos de los codones de la secuencia codificante de tipo salvaje puedan modificarse adicionalmente de modo que un codón para un ARNt relativamente raro en la célula sea intercambiado por un codón para un ARNt relativamente frecuente en la célula, siempre que el codón sustituido para un ARNt relativamente frecuente lleve el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro del codón de tipo salvaje original. Preferiblemente, todos los codones para un ARNt relativamente raro son reemplazados por un codón para un ARNt relativamente frecuente en la célula, excepto los codones que codifican aminoácidos, que son codificados exclusivamente por codones que no contienen ninguna citosina, o excepto la glutamina (Gin), que es codificada por dos codones que contienen cada uno el mismo número de citosinas.

Puede preferirse además que la molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, se modifique de manera que al menos el 80% o al menos el 90% del contenido máximo de citosina teóricamente posible o incluso un contenido máximo de citosina se logre por medio de codones que codifican ARNt relativamente frecuentes en la célula, permaneciendo inalterada la secuencia de aminoácidos.

Debido a la degeneración natural del código genético, más de un codón puede codificar un aminoácido en particular. En consecuencia, 18 de los 20 aminoácidos naturales están codificados por más de un codón (con la excepción de Tryp y Met), por ejemplo, por 2 codones (por ejemplo Cys, Asp, Glu), por tres codones (p. ej. Ile), por 4 codones (p. ej. Al, Gly, Pro) o por 6 codones (p. ej. Leu, Arg, Ser). Sin embargo, no todos los codones que codifican el mismo aminoácido se utilizan con la misma frecuencia en condiciones *in vivo*. Dependiendo de cada organismo individual, se establece un perfil típico de uso de codones.

El término "codón optimizable en contenido de citosina" tal como se utiliza en el contexto de la presente invención se refiere a codones que exhiben un menor contenido de citosinas que otros codones que codifican el mismo aminoácido.

En consecuencia, cualquier codón de tipo salvaje que puede ser reemplazado por otro codón que codifica el mismo aminoácido y tiene una mayor cantidad de citosinas dentro de ese codón se considera optimizable en citosinas (C-optimizable). Cualquier sustitución de este tipo de un codón de tipo salvaje optimizable en C por el codón optimizado en C específico dentro de una secuencia codificante de tipo salvaje aumenta su contenido total de C y refleja una secuencia de ARN modificada enriquecida en C.

Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y en particular su al menos una secuencia codificante, puede comprender o consistir en una secuencia maximizada en C que contiene codones optimizados en C para todos los codones potencialmente optimizables en C. En consecuencia, el 100% o la totalidad de los codones C-optimizables teóricamente reemplazables se reemplazan preferiblemente por codones C-optimizados a lo largo de toda la longitud de la secuencia codificante.

En este contexto, los codones optimizables por contenido de citosina son codones que contienen un número menor de citosinas que otros codones que codifican el mismo aminoácido.

Cualquiera de los codones GCG, GCA, GCU codifica para el aminoácido Ala, que puede ser intercambiado por el codón GCC que codifica el mismo aminoácido, y/o

el codón UGU que codifica para Cys puede ser intercambiado por el codón UGC que codifica el mismo aminoácido, y/o

el codón GAU que codifica para Asp puede ser intercambiado por el codón GAC que codifica el mismo aminoácido, y/o

el codón UUU que codifica para Phe puede ser intercambiado por el codón UUC que codifica el mismo aminoácido, y/o

- cualquiera de los codones GGG, GGA, GGU que codifican para Gly puede ser intercambiado por el codón GGC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- el codón CAU que codifica para His puede ser intercambiado por el codón CAC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- 5 cualquiera de los codones AUA, AUU que codifican para Ile puede ser intercambiado por el codón AUC, y/o cualquiera de los codones UUG, UUA, CUG, CUA, CUU que codifican Leu pueden intercambiarse por el codón CUC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- el codón AAU que codifica Asn puede intercambiarse por el codón AAC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- cualquiera de los codones CCG, CCA, CCU que codifican Pro pueden intercambiarse por el codón CCC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- 10 cualquiera de los codones AGG, AGA, CGG, CGA, CGU que codifican Arg pueden intercambiarse por el codón CGC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- cualquiera de los codones AGU, AGC, UCG, UCA, UCU que codifican Ser pueden intercambiarse por el codón UCC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- 15 cualquiera de los codones ACG, ACA, ACU que codifican Thr pueden intercambiarse por el codón ACC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- cualquiera de los codones GUG, GUA, GUU que codifican Val puede intercambiarse por el codón GUC que codifica el mismo aminoácido, y/o
- el codón UAU que codifica Tyr puede intercambiarse por el codón UAC que codifica el mismo aminoácido.
- En cualquiera de los casos anteriores, el número de citosinas aumenta en 1 por cada codón intercambiado. El 20 intercambio de todos los codones no optimizados en C (correspondientes a codones optimizables en C) de la secuencia codificante da como resultado una secuencia codificante maximizada en C. En el contexto de la invención, al menos el 70%, preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90%, de los codones no optimizados en C dentro de la al menos una secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención se reemplazan por codones optimizados en C.
- 25 Puede ser preferible que para algunos aminoácidos el porcentaje de codones C-optimizables reemplazados por codones C-optimizados sea menor al 70%, mientras que para otros aminoácidos el porcentaje de codones reemplazados sea mayor al 70% para cumplir con el porcentaje general de C-optimización de al menos el 70% de todos los codones de tipo salvaje C-optimizables de la secuencia codificante.
- 30 Preferiblemente, en una molécula de ácido nucleico artificial optimizada en C, preferiblemente ARN, al menos el 50% de los codones de tipo salvaje optimizables en C para cualquier aminoácido dado se reemplazan por codones optimizados en C, por ejemplo, cualquier ARN enriquecido en C modificado (u otro ácido nucleico, en particular ARN) contiene preferiblemente al menos el 50% de codones optimizados en C en posiciones de codón de tipo salvaje optimizables en C que codifican cualquiera de los aminoácidos mencionados anteriormente Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val y Tyr, preferiblemente al menos el 60%.
- 35 En este contexto, los codones que codifican aminoácidos que no se pueden optimizar en cuanto a contenido de citosina y que, sin embargo, están codificados por al menos dos codones, se pueden utilizar sin ningún proceso de selección adicional. Sin embargo, el codón de la secuencia de tipo salvaje que codifica un ARNt relativamente raro en la célula, por ejemplo una célula humana, puede intercambiarse por un codón que codifica un ARNt relativamente frecuente en la célula, codificando ambos el mismo aminoácido.
- 40 En consecuencia, el codón relativamente raro GAA que codifica Glu puede intercambiarse por el codón relativamente frecuente GAG que codifica el mismo aminoácido, y/o
- el codón relativamente raro AAA que codifica Lys puede intercambiarse por el codón relativamente frecuente AAG que codifica el mismo aminoácido, y/o
- 45 el codón relativamente raro CAA que codifica Gin puede intercambiarse por el codón relativamente frecuente CAG que codifica el mismo aminoácido.
- En este contexto, los aminoácidos Met (AUG) y Trp (UGG), que están codificados por un solo codón cada uno, permanecen inalterados. Los codones de parada no están optimizados en cuanto a contenido de citosina, sin embargo, los codones de parada relativamente raros ámbar y ocre (UAA, UAG) pueden ser intercambiados por el codón de terminación relativamente frecuente ópalo (UGA).
- 50 Las sustituciones individuales enumeradas anteriormente se pueden utilizar individualmente así como en todas las combinaciones posibles para optimizar el contenido de citosina de la molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, en comparación con la secuencia de tipo salvaje.
- Por consiguiente, la al menos una secuencia codificante como se define aquí puede cambiarse en comparación con la secuencia codificante del respectivo ácido nucleico de tipo salvaje, preferiblemente ARN, de tal manera que un 55 aminoácido codificado por al menos dos o más codones, de los cuales uno comprende una citosina adicional, puede intercambiarse por el codón C-optimizado que comprende una citosina adicional, donde el aminoácido preferiblemente no se altera en comparación con la secuencia de tipo salvaje.

De acuerdo con una realización preferida, la presente descripción proporciona una secuencia de ácido nucleico, preferiblemente ARN, más preferiblemente ARNm, que comprende al menos una secuencia codificante que comprende o consiste en cualquiera de las secuencias de ARN de acuerdo con las SEQ ID NO: 625 - 832, 76694 - 76716, 76960 - 76963, o un fragmento o variante de cualquiera de estas secuencias.

5 Modificaciones combinadas

Las modificaciones de secuencia aquí descritas se prevén particularmente para ser aplicadas a las secuencias codificantes de las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, como se describe en este documento. Las modificaciones (incluidas las modificaciones químicas, las modificaciones de lípidos y las modificaciones de secuencia) pueden, si es adecuado o necesario, combinarse entre sí en cualquier combinación, 10 siempre que las modificaciones combinadas no interfieran entre sí, y preferiblemente siempre que las proteínas de fusión antigenicas codificadas conserven preferiblemente su funcionalidad o propiedad deseada, como se describe aquí anteriormente.

Preferiblemente, los ácidos nucleicos artificiales, preferiblemente ARN, de acuerdo con la invención comprenden al menos una secuencia codificante como se define aquí, donde dicha secuencia codificante ha sido modificada como 15 se describió anteriormente, y codifica una proteína de fusión antigenica como se define en este documento.

Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial inventiva, preferiblemente ARN, comprende al menos una secuencia codificante como se define en el presente documento, donde (a) el contenido de G/C de la al menos una secuencia codificante de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aumenta en comparación con el contenido de G/C de la secuencia codificante correspondiente del ácido nucleico de tipo salvaje correspondiente (preferiblemente ARN), y/o (b) donde el contenido de C de la al menos una secuencia codificante de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aumenta en comparación con el contenido de C de la secuencia codificante correspondiente del ácido nucleico de tipo salvaje correspondiente (preferiblemente ARN), y/o (c) donde los codones en la al menos una secuencia codificante de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, están adaptados al uso de codones humanos, donde el índice de adaptación de codones (CAI) 20 preferiblemente aumenta o se maximiza en la al menos una secuencia codificante de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y donde la secuencia de aminoácidos codificada por dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, preferiblemente no está modificada en comparación con la secuencia de aminoácidos codificada por dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, preferiblemente no en comparación con la secuencia de aminoácidos codificada por dicha molécula de ácido nucleico artificial. a la secuencia de 25 aminoácidos codificada por el ácido nucleico de tipo salvaje correspondiente (preferiblemente ARN).

Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, aquí descrito puede comprender al menos una región codificante que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 625 - 832, 76694 - 76716, 76960 - 76963, 833 - 1040, 76717 - 76739, 76964 - 76967, 417 - 624, 2915, 2916, 2932, 2935, 76671- 76693, 76956 - 76959, 1249 - 1456, 76763 - 76785, 76972 - 76975, 1457 30 - 1664, 76786 - 76808, 76976 - 76979, 1665 - 1872, 76809 - 76831, 76980 - 76983, 1873 - 2080, 76832 - 76854, 76984 - 76987, 2081 - 2288, 76855 - 76877, 76988- 76991, 2289 - 2496, 76878 - 76900, 76992 - 76995, 2497 - 2704, 76901 - 76923, 76996 - 76999, 2705 - 2912, 76924- 76946, 77000 - 77003, 76947, 834 - 1248, 76740 - 76762, 76968 - 76971, 77004 - 77017, 77066, 76569, 76550 76568, 2936, 76494, 76475 - 76493, 77059 - 77061, 3295 - 3506, 3507 - 3718, 27946 - 52172, 76495 - 76514, 52173- 76399; 76570 - 76, o un fragmento, variante o derivado (preferiblemente 35 funcional) de cualquiera de dichas secuencias, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, preferiblemente al menos un 70%, más preferiblemente al menos 40 un 80%, incluso más preferiblemente al menos un 85%, incluso más preferiblemente al menos un 90% y con total preferencia al menos un 95% o incluso un 97% de identidad de secuencia con cualquiera de dichas secuencias.

45 Cap 5'

De acuerdo con realizaciones preferidas, las moléculas de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN como se define aquí, pueden modificarse mediante la adición de una estructura denominada "5' cap", que preferiblemente estabiliza dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, como se describe en este documento.

Por consiguiente, en realizaciones preferidas, el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede 50 comprender una estructura de 5'-cap, preferiblemente m7G (m7G(5')ppp(5')G), cap0, cap1, cap2, un cap0 modificado o una estructura cap1 modificada (generada usando un análogo de cap como se define a continuación).

Una "5'-cap" es una entidad, típicamente una entidad de nucleótido modificado, que generalmente "recubre" el extremo 5' de un ARNm maduro. Una 5'-cap puede estar formada típicamente por un nucleótido modificado, particularmente por un derivado de un nucleótido de guanina. Preferiblemente, la 5'-cap está unida al extremo 5' mediante un enlace 55 5'-5'-trifosfato. Una 5'-cap puede estar metilada, por ejemplo, m7GpppN, donde N es el nucleótido 5' terminal del ácido nucleico que lleva la 5'-cap, típicamente el extremo 5' de un ARNm. m7GpppN es la estructura de la 5'-cap que ocurre naturalmente en el ARNm transcrita por la polimerasa II y, por tanto, preferiblemente no se considera como una modificación comprendida en un ARNm "modificado" en este contexto. En consecuencia, una molécula de ácido nucleico artificial "modificada", preferiblemente ARN, puede comprender un m7GpppN como 5'*cap, pero además 60 dicha molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferiblemente ARN, típicamente comprende al menos una

- modificación adicional como se define en este documento. Preferiblemente, la 5'-cap se agrega utilizando un enlace 5'-5'-trifosfato (también llamado m7GpppN). Otros ejemplos de estructuras 5'-cap incluyen glicerilo, residuo (fragmento) desoxibásico invertido, nucleótido de metileno 4',5', nucleótido de 1-(beta-D-eritrofuranosilo), nucleótido 4'-tio, nucleótido carbocíclico, nucleótido 1,5-anhidrohexitol, nucleótidos L, nucleótido alfa, nucleótido de base modificada, nucleótido treo-pentofuranosilo, nucleótido acíclico 3',4'-seco, nucleótido acíclico 3,4-dihidroxibutilo, nucleótido acíclico 3,5-dihidroxipentilo, fracción de nucleótido invertido 3'-3', fracción abásica invertida 3'-3', fracción de nucleótido invertido 3'-2', fracción abásica invertida 3'-2', fosfato de 1,4-butanodiol, 3'-fosforamidato, fosfato de hexilo, aminohexilo fosfato, 3'-fosfato, 3'-fosforotioato, fosforoditioato o fracción metilfosfonato puente o no puente. Estas estructuras 5' -cap modificadas se consideran al menos una modificación en este contexto.
- 5 Las estructuras de 5'-cap "modificadas" particularmente preferidas son cap1 (metilación de la ribosa del nucleótido adyacente de m7G), cap2 (metilación adicional de la ribosa del 2º nucleótido aguas abajo del m7G), cap3 (metilación adicional de la ribosa del tercer nucleótido aguas abajo del m7G), cap4 (metilación de la ribosa del 4º nucleótido aguas abajo del m7G), ARCA (análogo de cap antirreversa, ARCA modificado (p. ej., ARCA modificado con fosfotioato), inosina, N1-metilguanosina, 2'-fluoroguanosina, 7-deaza-guanosina, 8-oxoguanosina, 2-aminoguanosina, LNA-guanosina y 2-azidoguanosina.
- 10 Según realizaciones preferidas de la presente invención, la molécula de ácido nucleico artificial, en particular ARN, comprende una estructura 5'-cap seleccionada entre m7GpppN o cap1.
- 15 Se puede formar una estructura de 5'-cap (cap0 o cap1) en la síntesis química de ARN o en la transcripción *in vitro* de ARN (cap cotranscripcional) utilizando análogos de cap.
- 20 El término "análogo de cap" tal como se utiliza aquí será reconocido y comprendido el experto ordinario en la materia, y pretende, por ejemplo, referirse a un dinucleótido no polimerizable que tiene funcionalidad cap en el sentido de que facilita la traducción o localización y/o previene la degradación de una molécula de ácido nucleico, particularmente de una molécula de ARN, cuando se incorpora en el extremo 5' de la molécula de ácido nucleico. No polimerizable significa que el análogo de cap se incorporará solo en el extremo 5' porque no tiene un trifosfato 5' y, por tanto, no puede extenderse en la dirección 3' por una polimerasa dependiente de plantilla, en particular, por la ARN polimerasa dependiente de plantilla. Ejemplos de análogos de cap incluyen, entre otros, una estructura química seleccionada del grupo que consiste en m7GpppG, m7GpppA, m7GpppC; análogos de cap no metilados (p. ej. GpppG); análogos de cap dimetilados (p. ej., m2,7GpppG), análogos de cap trimetilados (p. ej., m2,2,7GpppG), análogos de cap simétricos dimetilados (p. ej., m7Gppp7G) o análogos de cap antirreverso (p. ej. ARCA; m7,2'OMeGpppG, m7,2'dGpppG, 30 m7,3'OMeGpppG, m7,3'dGpppG y sus derivados tetrafosfato). Se han descrito anteriormente otros análogos de cap (WO2008/016473, WO2008/157688, WO2009/149253, WO2011/015347 y WO2013/059475). Otros análogos de cap adecuados en ese contexto se describen en WO2017/066793, WO2017/066781, WO2017/066791, WO2017/066789, WO2017/053297, WO2017/066782, WO2018075827 y WO2017/066797.
- 35 En algunas realizaciones, se genera una estructura cap1 modificada utilizando un análogo cap como se describe en las WO2017/053297, WO2017/066793, WO2017/066781, WO2017/066791, WO2017/066789, WO2017/066782, WO2018075827 y WO2017/066797.
- 40 En particular, cualquier estructura de capuchón derivable de la estructura divulgada en las reivindicaciones 1 a 5 del documento WO2017/053297 se puede utilizar adecuadamente para generar cotranscripcionalmente una estructura cap1 modificada. Además, cualquier estructura cap derivable de la estructura definida en la reivindicación 1 o la reivindicación 21 del documento WO2018075827 se puede utilizar adecuadamente para generar cotranscripcionalmente una estructura cap1 modificada.
- 45 En realizaciones preferidas, la estructura 5'-cap se puede agregar adecuadamente de manera cotranscripcional utilizando análogos de cap como se define aquí en una reacción de transcripción *in vitro* de ARN como se define en este documento. Los análogos de cap preferidos en el contexto de la invención son m7G(5')ppp(5')G(m7G) o 3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G. Otros análogos de cap preferidos en el contexto de la invención son m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG o m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG para generar de manera cotranscripcional estructuras cap1.
- 50 En otras realizaciones, la estructura 5'-cap se agrega a través el tapado enzimático utilizando enzimas de tapado (por ejemplo, enzimas de tapado del virus vaccinia y/o 2'-O-metiltransferasas dependientes de cap) para generar estructuras cap0 o cap1 o cap2. La estructura 5'-cap (cap0 o cap1) se puede agregar utilizando enzimas de tapado inmovilizadas y/o 2-O metiltransferasas dependientes de cap utilizando los métodos y medios divulgados en la WO2016/193226.
- Así, el ARN del primer aspecto puede comprender una estructura 5'-cap, preferiblemente m7G (m7G(5')), m7G(5')ppp(5')(2'OMeA) o m7G(5')ppp(5')(2'OMeG).
- Poli(A)
- 55 Según otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede contener una secuencia polí(A).
- Una "secuencia polí(A)", también denominada "cola polí(A)" o "cola 3'-polí(A)", se entiende típicamente como una secuencia de nucleótidos de adenosina, por ejemplo, de hasta aproximadamente 400 nucleótidos de adenosina, por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400, preferiblemente de aproximadamente 50 a

- aproximadamente 400, más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 300, incluso más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 250, lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 250 nucleótidos de adenosina. Tal como se utiliza aquí, una secuencia poli(A) también puede comprender aproximadamente de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, preferiblemente aproximadamente de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, más preferiblemente aproximadamente de 40 a 80 nucleótidos de adenosina o incluso más preferiblemente aproximadamente de 50 a 70 nucleótidos de adenosina. Una secuencia poli(A) normalmente se ubica en el extremo 3' de un ARN, en particular un ARNm.
- Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede contener en su extremo 3' una cola poli(A) de típicamente alrededor de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, preferiblemente alrededor de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, más preferiblemente alrededor de 40 a 80 nucleótidos de adenosina o incluso más preferiblemente alrededor de 50 a 70 nucleótidos de adenosina.
- Preferiblemente, la secuencia poli(A) de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede derivarse de una plantilla de ADN mediante transcripción *in vitro* de ARN.
- Alternativamente, la secuencia poli(A) también puede obtenerse *in vitro* mediante métodos comunes de síntesis química sin ser necesariamente transcrita a partir de un progenitor de ADN.
- Además, las secuencias poli(A) o colas poli(A) pueden generarse mediante poliadenilación enzimática de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención utilizando kits de poliadenilación disponibles comercialmente y protocolos correspondientes conocidos en la técnica. Por "poliadenilación" se entiende normalmente la adición de una secuencia poli(A) a una molécula de ácido nucleico, como una molécula de ARN, por ejemplo a un ARNm prematuro. La poliadenilación puede ser inducida por una denominada señal de poliadenilación. Esta señal se ubica preferiblemente dentro de un tramo de nucleótidos en el extremo 3' del ARNm a poliadenilar.
- Una señal de poliadenilación comprende típicamente un hexámero que consiste en nucleótidos de adenina y uracilo/timina, preferiblemente la secuencia de hexámeros AAUAAA. También son concebibles otras secuencias, preferiblemente secuencias de hexámeros. La poliadenilación ocurre típicamente durante el procesamiento de un pre-ARNm (también llamado ARNm prematuro). Normalmente, la maduración del ARN (desde el pre-ARNm hasta el ARNm maduro) comprende un paso de poliadenilación.
- Por consiguiente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender una señal de poliadenilación que transmite poliadenilación a un ARN (transcrito) mediante factores proteicos específicos (por ejemplo, factor de especificidad de escisión y poliadenilación (CPSF), factor de estimulación de escisión (CstF), factores de escisión I y II (CF I y CF II), poli(A) polimerasa (PAP)). En este contexto, se prefiere una señal de poliadenilación consenso que comprenda la secuencia de consenso NN(U/T)ANA. En un aspecto particularmente preferido, la señal de poliadenilación comprende una de las siguientes secuencias: AA(U/T)AAA o A(U/T)(U/T)AAA (donde la uridina suele estar presente en el ARN y la timidina suele estar presente en el ADN).
- Poli(C)
- Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede contener una cola poli(C) en el extremo 3' de típicamente alrededor de 10 a 200 nucleótidos de citosina, preferiblemente alrededor de 10 a 100 nucleótidos de citosina, más preferiblemente alrededor de 20 a 70 nucleótidos de citosina o incluso más preferiblemente alrededor de 20 a 60 o incluso 10 a 40 nucleótidos de citosina.
- UTR
- Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender al menos un elemento 5'- y/o 3'-UTR. Un "elemento UTR" comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de la 5' o 3' UTR de cualquier gen natural o que se deriva de un fragmento, un homólogo o una variante de la 5' o 3' UTR de un gen. Preferentemente, los elementos 5' o 3'-UTR pueden ser heterólogos con respecto a la al menos una secuencia codificante de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.
- Aunque pueden preferirse los elementos 5' o 3'-UTR derivados de genes naturales, también pueden utilizarse elementos UTR diseñados sintéticamente en el contexto de la presente invención.
- 3' UTR
- El término "elemento 3'UTR" se refiere típicamente a una secuencia de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 3'UTR o de una variante de un 3'UTR. En general, el término "3'-UTR" se refiere a una parte de una molécula de ácido nucleico que se encuentra en 3' (es decir, "aguas abajo") de un marco de lectura abierto y que no se traduce en proteína. En el contexto de la presente invención, un 3'-UTR corresponde a una secuencia que está ubicada entre el codón de parada de la secuencia codificante de la proteína, preferiblemente inmediatamente 3' al codón de parada de la secuencia codificante de la proteína, y opcionalmente la secuencia poli(A) de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención.
- El término "corresponde a" significa que la secuencia 3'-UTR puede ser una secuencia de ARN, como en la secuencia de ARNm utilizada para definir la secuencia 3'-UTR, o una secuencia de ADN, que corresponde a dicha secuencia de ARN. En el contexto de la presente invención, el término "una 3'-UTR de un gen", tal como "una 3'-UTR de un gen de proteína ribosómica", es la secuencia que corresponde a la 3'-UTR del ARNm maduro derivado de este gen, es decir, el ARNm obtenido por transcripción del gen y maduración del ARNm prematuro. El término "3'-UTR de un gen" abarca

la secuencia de ADN y la secuencia de ARN (tanto de cadena sentido como antisentido y tanto madura como inmadura) de la 3'-UTR.

Un elemento 3'UTR en el sentido de la presente invención puede representar el 3'UTR de un ARN, preferiblemente un ARNm. Así, en el sentido de la presente invención, preferiblemente, un elemento 3'UTR puede ser el 3'UTR de un

5 ARN, preferiblemente de un ARNm, o puede ser la plantilla de transcripción para un 3'UTR de un ARN. Por lo tanto, un elemento 3'UTR es preferiblemente una secuencia de ácido nucleico que corresponde al 3'UTR de un ARN, preferiblemente al 3'UTR de un ARNm, tal como un ARNm obtenido por transcripción de un constructo de vector genéticamente modificado. Preferiblemente, el elemento 3'UTR cumple la función de un 3'UTR o codifica una secuencia que cumple la función de un 3'UTR.

10 Preferiblemente, el al menos un elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico derivada de la 3'UTR de un gen de cordado, preferiblemente un gen de vertebrado, más preferiblemente un gen de mamífero, más preferiblemente un gen humano, o de una variante de la 3'UTR de un gen de cordado, preferiblemente un gen de vertebrado, más preferiblemente un gen de mamífero, más preferiblemente un gen humano.

15 Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención comprende un elemento 3'UTR que puede derivarse de un gen que se relaciona con un ARNm con una vida media mejorada (que proporciona un ARNm estable), por ejemplo un elemento 3'UTR como se define y describe a continuación. Preferiblemente, el elemento 3'-UTR es una secuencia de ácido nucleico derivada de un 3'-UTR de un gen que preferiblemente codifica un ARNm estable, o de un homólogo, un fragmento o una variante de dicho gen.

20 Puede ser particularmente preferido que el elemento 3'UTR comprenda o consista en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de una 3'UTR de un gen seleccionado del grupo consistente en un gen de albúmina, un gen de alfa-globina, un gen de beta-globina, un gen de tirosina hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa y un gen de colágeno alfa, tal como un gen de colágeno alfa 1(I), o de una variante de una 3'UTR de un gen seleccionado del grupo que consiste en un gen de albúmina, un gen de alfa-globina, un gen de beta-globina, un gen de tirosina hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa y un gen de colágeno alfa, tal como un gen de colágeno alfa 1(I) de acuerdo con SEQ ID NO: 1369-1390 de la solicitud de patente WO2013/143700, o de un homólogo, un fragmento o una variante del mismo.

25 El término "una secuencia de ácido nucleico que se deriva de la 3'UTR de un gen [...]" se refiere preferiblemente a una secuencia de ácido nucleico que se basa en la secuencia 3'UTR de un gen [...] o en una parte de la misma, tal como en la 3'UTR de un gen de albúmina, un gen de alfa-globina, un gen de beta-globina, un gen de tirosina hidroxilasa, un gen de lipoxigenasa o un gen de colágeno alfa, tal como un gen de colágeno alfa 1(I), preferiblemente de un gen de albúmina o en una parte del mismo. Este término incluye secuencias correspondientes a la secuencia completa de la variante de la 3'UTR de un gen, es decir, la secuencia 3'UTR variante de longitud completa de un gen, y secuencias correspondientes a un fragmento de la secuencia 3'UTR variante de un gen. Un fragmento en este contexto consiste preferiblemente en un tramo continuo de nucleótidos correspondiente a un tramo continuo de nucleótidos en la 3'UTR de la variante de longitud completa, que representa al menos el 20%, preferiblemente al menos el 30%, más preferiblemente al menos el 40%, más preferiblemente al menos el 50%, incluso más preferiblemente al menos el 60%, incluso más preferiblemente al menos el 70%, incluso más preferiblemente al menos el 80% y lo más preferiblemente al menos el 90% de la 3'UTR de la variante de longitud completa. Tal fragmento de una variante, en el sentido de la presente invención, es preferiblemente un fragmento funcional de una variante como se describe en este documento.

30 40 3' UTR 3' de albúmina

45 Preferiblemente, el elemento 3'UTR puede comprender o consistir en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 3'UTR de un gen de albúmina, preferiblemente un gen de albúmina de vertebrado, más preferiblemente un gen de albúmina de mamífero, con mayor preferencia un gen de albúmina humana de acuerdo con SEQ ID NO: 3073 o la secuencia de ARN correspondiente (SEQ ID NO: 3074).

50 55 Albúmina humana 3'UTR SEQ ID NO: 3073: CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCCTG TCTAAAAAAC ATAAATTCT TTAATCATTTC TGCCTCTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA GAATCT (correspondiente a SEQ ID NO: 1369 de la solicitud de patente PCT/EP2013/000938 publicada bajo WO2013/143700).

55 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender un elemento 3'-UTR que comprende una secuencia de ARN correspondiente derivada de los ácidos nucleicos según las SEQ ID NO: 1369-1390 de la solicitud de patente WO2013/143700 o un fragmento, homólogo o variante de la misma.

60 Preferentemente, el elemento 3'-UTR puede comprender la secuencia de ácido nucleico derivada de un fragmento del gen de albúmina humana según la SEQ ID NO: 3075 o 3077:

albúmina7 3'UTR

65 70 75 CATCACATTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAATGAAGATCAAT AGCTTATTCTCTCTTTCTTTCTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCCTGCTAAAAACATA AATTCTTTAATCATTTCGCTCTTTCTCTGTGCTTCAATTAAATAAAAATGGAAAGAACCT

(SEQ ID NO: 3075 que corresponde a la SEQ ID NO: 1376 de la solicitud de patente WO2013/143700).

El elemento 3'-UTR de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender o consistir preferiblemente en una secuencia de ARN correspondiente de la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con SEQ ID NO: 3076 o 3078.

3'UTR derivados de globina

- 5 En otra realización particularmente preferida, el elemento 3'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 3'UTR de un gen de alfa-globina, preferiblemente un gen de alfa- o beta-globina de vertebrado, más preferiblemente un gen de alfa- o beta-globina de mamífero, con total preferencia de un gen de alfa- o beta-globina humano de acuerdo con SEQ ID NO: 3065, 3067 o 3069 o las secuencias de ARN correspondientes:

3'-UTR de hemoglobina alfa 1 (HBA1) de *Homo sapiens*

10 GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCTGGCCTCCCCCAGCCCCCTCCTCCC
CTTCCTGCACCCGTACCCCCGGTGGTCTTGAATAAGTCTGAGTGGGCAGC (SEQ ID NO: 3065 que corresponde a la SEQ ID NO: 1370 de la solicitud de patente WO2013/143700)

3'-UTR de hemoglobina alfa 2 (HBA2) de *Homo sapiens*

GCTGGAGCCTCGGTAGCCGTTCTCCTGCCGCTGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCC

15 CTCTTGACCGGCCCTCCTGGTCTTGAATAAGTCTGAGTGGCAG (SEQ ID NO: 3067 que corresponde a SEQ ID NO: 1371 de la solicitud de patente WO2013/143700)

3'-UTR de hemoglobina beta (HBB) de *Homo sapiens*

GCTCGTTTCTTGCTGTCCTTAAAGGTTCTTGTCCCTAAGTCCAACCTACTA

AACTGGGGATATTATGAAGGGCCTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAACATTAT TTTCATTGC (SEQ ID NO: 3069 que corresponde a SEQ ID NO: 1372 de la solicitud de patente WO2013/143700)

Por ejemplo, el elemento 3'UTR puede comprender o consistir en la porción central de unión al complejo alfa de la 3'UTR de un gen de alfa-globina, tal como de un gen de alfa-globina humano, o un homólogo, un fragmento o una variante de un gen de alfa-globina, preferiblemente de acuerdo con SEQ ID NO: 3071:

Centro, porción de enlace a complejo alfa de la 3'UTR de un gen de alfa-globina ("muag"):

25 GCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTGCACCG (SEQ ID NO: 3071 que corresponde a SEQ ID NO: 1393 de la solicitud de patente WO2013/143700).

5' UTR

Generalmente se entiende que una "5'-UTR" es una sección particular del ARN mensajero (ARNm). Se encuentra en el extremo 5' del marco de lectura abierto del ARNm. Normalmente, 5'-UTR comienza con el sitio de inicio de la

30 transcripción y termina un nucleótido antes del codón de inicio del marco de lectura abierto. 5'-UTR puede comprender elementos para controlar la expresión genética, también llamados elementos reguladores. Dichos elementos reguladores pueden ser, por ejemplo, sitios de unión ribosómica. La 5'-UTR puede modificarse postranscripcionalmente, por ejemplo, mediante la adición de una 5'-cap. En el contexto de la presente invención, una 5'-UTR corresponde a la secuencia de un ARNm maduro que se encuentra entre 5'-cap y el codón de inicio.

35 Preferiblemente, 5'-UTR corresponde a la secuencia que se extiende desde un nucleótido ubicado 3' a 5'-cap, preferiblemente desde el nucleótido ubicado inmediatamente 3' al 5'-cap, hasta un nucleótido ubicado 5' al codón de inicio de la secuencia codificante de la proteína, preferiblemente hasta el nucleótido ubicado inmediatamente 5' al codón de inicio de la secuencia codificante de la proteína. El nucleótido ubicado inmediatamente 3' al 5'-cap de un ARNm maduro generalmente corresponde al sitio de inicio de la transcripción. El término "corresponde a" significa que

40 la secuencia 5'-UTR puede ser una secuencia de ARN, como en la secuencia de ARNm utilizada para definir la secuencia 5'-UTR, o una secuencia de ADN, que corresponde a dicha secuencia de ARN. En el contexto de la presente invención, el término "una 5'-UTR de un gen" es la secuencia que corresponde a la 5'-UTR del ARNm maduro derivado de este gen, es decir, el ARNm obtenido por transcripción del gen y maduración del ARNm prematuro. El término "5'-UTR de un gen" abarca la secuencia de ADN y la secuencia de ARN de la 5'-UTR. Mediante las realizaciones de la 45 invención, dicha 5'-UTR puede proporcionarse en el extremo 5' de la secuencia codificante. Su longitud suele ser inferior a 500, 400, 300, 250 o inferior a 200 nucleótidos. En otras realizaciones, su longitud puede estar en el rango de al menos 10, 20, 30 o 40, preferiblemente hasta 100 o 150, nucleótidos.

En el contexto de la presente invención, pueden ser particularmente preferidos 5' UTR que comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de la 5'-UTR de un gen TOP o que se deriva de un fragmento, homólogo o variante de la 5' UTR de un gen TOP.

50 El tracto de oligopirimidina 5' terminal (TOP) es típicamente un tramo de nucleótidos de pirimidina ubicados en la región terminal 5' de una molécula de ácido nucleico, como la región terminal 5' de ciertas moléculas de ARNm o la región terminal 5' de una entidad funcional, por ejemplo, la región transcrita de ciertos genes. La secuencia comienza con una citidina, que generalmente corresponde al sitio de inicio de la transcripción, y es seguida por un tramo de aproximadamente 3 a 30 nucleótidos de pirimidina. Por ejemplo, TOP puede comprender 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o incluso más nucleótidos. El tramo de pirimidina y, por tanto el extremo TOP 5', termina un nucleótido 5' por encima del primer nucleótido de purina ubicado aguas abajo del TOP. Un ARNm que contiene un tramo de oligopirimidina 5' terminal se suele denominar "ARNm TOP". Por

ello, los genes que proporcionan dichos ARN mensajeros se denominan "genes TOP". Por ejemplo, se han encontrado secuencias TOP en genes y ARNm que codifican factores de elongación de péptidos y proteínas ribosómicas.

Los genes TOP se caracterizan típicamente por la presencia de un tramo de oligopirimidina 5' terminal (TOP). Además, la mayoría de los genes TOP se caracterizan por una regulación traduccional asociada al crecimiento. Sin embargo,

- 5 también se conocen genes TOP con una regulación traduccional específica de tejido. Como se definió anteriormente, la 5'UTR de un gen TOP corresponde a la secuencia de una 5'UTR de un ARNm maduro derivado de un gen TOP que se extiende preferiblemente desde el nucleótido ubicado 3' al 5'-cap hasta el nucleótido ubicado 5' al codón de inicio. Un 5'UTR de un gen TOP normalmente no comprende ningún codón de inicio, preferiblemente ningún AUG aguas arriba (uAUG) ni marcos de lectura abiertos aguas arriba (uORF). Allí, los AUG aguas arriba y los marcos de lectura abiertos aguas arriba se entienden típicamente como AUG y marcos de lectura abiertos que ocurren en el punto 5' del codón de inicio (AUG) del marco de lectura abierto que debe traducirse. Los 5'UTR de los genes TOP son generalmente bastante cortos. Las longitudes de los 5'UTR de los genes TOP pueden variar entre 20 nucleótidos hasta 500 nucleótidos y normalmente son menos de aproximadamente 200 nucleótidos, preferiblemente menos de aproximadamente 150 nucleótidos, más preferiblemente menos de aproximadamente 100 nucleótidos. 5'UTR 10 ejemplares de genes TOP en el sentido de la presente invención son las secuencias de ácido nucleico que se extienden desde el nucleótido en la posición 5 hasta el nucleótido ubicado inmediatamente en 5' respecto al codón de inicio (por ejemplo, ATG) en las secuencias de acuerdo con las SEQ ID NO: 1-1363 de la solicitud de patente WO2013/143700. En este contexto, un fragmento particularmente preferido de 5'UTR de un gen TOP es un 5'UTR de 15 un gen TOP que carece del motivo 5'TOP. Los términos "5'UTR de un gen TOP" o "5'-TOP UTR" se refieren 20 preferiblemente a la 5'UTR de un gen TOP de origen natural.

En el contexto de la presente invención, un "motivo TOP" es una secuencia de ácido nucleico que corresponde a una 5'TOP como se definió anteriormente. Por tanto, un motivo TOP en el contexto de la presente invención es preferiblemente un tramo de nucleótidos de pirimidina que tiene una longitud de 3-30 nucleótidos. Preferiblemente, el motivo TOP consta de al menos 3 nucleótidos de pirimidina, preferiblemente al menos 4 nucleótidos de pirimidina,

- 25 preferiblemente al menos 5 nucleótidos de pirimidina, más preferiblemente al menos 6 nucleótidos, más preferiblemente al menos 7 nucleótidos, lo más preferiblemente al menos 8 nucleótidos de pirimidina, donde el tramo de nucleótidos de pirimidina comienza preferiblemente en su extremo 5' con un nucleótido de citosina. En los genes TOP y los ARNm TOP, el motivo TOP comienza preferiblemente en su extremo 5' con el sitio de inicio de la transcripción y termina un nucleótido 5' con respecto al primer residuo de purina en dicho gen o ARNm. Un motivo 30 TOP en el sentido de la presente invención se ubica preferiblemente en el extremo 5' de una secuencia que representa una 5'UTR, o en el extremo 5' de una secuencia que codifica una 5'UTR. Por tanto, preferiblemente, un tramo de 3 o más nucleótidos de pirimidina se denomina "motivo TOP" en el sentido de la presente invención si este tramo se ubica en el extremo 5' de una secuencia respectiva, tal como la molécula de ácido nucleico artificial, el elemento 5'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial, o la secuencia de ácido nucleico que se deriva de la 5'UTR de un gen TOP 35 como se describe en este documento. En otras palabras, un tramo de 3 o más nucleótidos de pirimidina que no se encuentra en el extremo 5' de un 5'UTR o un elemento 5'UTR sino en cualquier lugar dentro de un 5'UTR o un elemento 5'UTR preferiblemente no se denomina "motivo TOP".

Preferiblemente, el elemento 5'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede no comprender un motivo TOP o un 5'TOP, como se definió anteriormente.

- 40 40 La secuencia de ácido nucleico del elemento 5'UTR, que se deriva de un 5'UTR de un gen TOP, puede terminar preferiblemente en su extremo 3' con un nucleótido ubicado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas arriba del codón de inicio (por ejemplo A(U/T)G) del gen o del ARNm del que se deriva. Así, el elemento 5'UTR preferiblemente no comprende ninguna parte de la secuencia codificante de la proteína.

45 Por lo tanto, preferiblemente, la única parte codificante de aminoácidos de la al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede ser proporcionada por su región codificante.

La secuencia de ácido nucleico derivada del 5'UTR de un gen TOP puede derivarse preferiblemente de un gen TOP eucariota, preferiblemente un gen TOP vegetal o animal, más preferiblemente un gen TOP cordado, incluso más preferiblemente un gen TOP de vertebrado, más preferiblemente un gen TOP de mamífero, tal como un gen TOP humano.

- 50 50 Por ejemplo, el elemento 5'UTR puede seleccionarse preferiblemente de elementos 5'-UTR que comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700, de los homólogos de SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700, de una variante de la misma, o preferiblemente de una secuencia de ARN correspondiente. El término "homólogos de las SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700" se refiere a secuencias de especies distintas del homo sapiens, que son homólogas a las secuencias según las SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700.

60 Preferiblemente, el elemento 5'UTR de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender o consistir en una secuencia de ácido nucleico, que se deriva de una secuencia de ácido nucleico que se extiende desde la posición de nucleótido 5 (es decir, el nucleótido que se encuentra en la posición 5 en la

- secuencia) hasta la posición de nucleótido inmediatamente 5' al codón de inicio (ubicado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo la posición de nucleótido inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácido nucleico seleccionada entre las SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700, de los homólogos de las SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700 de una variante de las mismas, o una secuencia de ARN correspondiente. Se prefiere particularmente que el elemento 5' UTR se derive de una secuencia de ácido nucleico que se extiende desde la posición de nucleótido inmediatamente 3' al 5'TOP hasta la posición de nucleótido inmediatamente 5' al codón de inicio (ubicado en el extremo 3' de las secuencias), por ejemplo, la posición de nucleótido inmediatamente 5' a la secuencia ATG de una secuencia de ácido nucleico seleccionada entre SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700, de los homólogos de SEQ ID NO: 1-1363, SEQ ID Nos: 1395, SEQ ID No: 1421 y SEQ ID NO: 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700, de una variante de la misma, o una secuencia de ARN correspondiente.
- Puede ser particularmente preferible que el elemento 5'UTR comprenda o consista en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosomal o de una variante de una 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosomal. Por ejemplo, el elemento 5'UTR puede comprender o consistir preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de una 5'UTR de una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 67, 170, 193, 244, 259, 554, 650, 675, 700, 721, 913, 1016, 1063, 1120, 1138 y 1284-1360 de la solicitud de patente WO2013/143700, una secuencia de ARN correspondiente, un homólogo de la misma o una variante de la misma como se describe en este documento, preferiblemente que carece del motivo 5'TOP. Como se ha descrito anteriormente, la secuencia que se extiende desde la posición 5 hasta el nucleótido inmediatamente 5' al ATG (que se encuentra en el extremo 3' de las secuencias) corresponde al 5'UTR de dichas secuencias.
- La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender así un elemento 5'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva del 5'UTR de un gen TOP de vertebrado, tal como un mamífero, por ejemplo un gen TOP humano, seleccionado entre RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, RPLP0, RPLP1, RPLP2, EEF1A1, EEF1B2, EEF1D, EEF1G, EEF2, EIF3E, EIF3F, EIF3H, EIF2S3, EIF3C, EIF3K, EIF3EIP, EIF4A2, PABPC1, HNRNPA1, TPT1, TUBB1, UBA52, NPM1, ATP5G2, GNB2L1, NME2, UQCRCB, o de un homólogo o variante de los mismos, donde preferiblemente el elemento 5'UTR no comprende un motivo TOP o el 5'TOP de dichos genes, y donde opcionalmente el elemento 5'UTR comienza en su extremo 5' con un nucleótido ubicado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas abajo del tracto de oligopirimidina 5'terminal (TOP) y donde además opcionalmente el elemento 5'UTR que se deriva de un 5'UTR de un gen TOP termina en su extremo 3' con un nucleótido ubicado en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aguas arriba del codón de inicio (A/U/T)G del gen del que deriva.
- Preferiblemente, el elemento 5'UTR puede comprender o consistir en una secuencia de ácido nucleico, que se deriva de la 5'UTR de un gen de proteína ribosomal Large 32 (RPL32), un gen de proteína ribosomal Large 35 (RPL35), un gen de proteína ribosomal Large 21 (RPL21), un gen de músculo cardíaco subunidad alfa 1 del complejo F1 mitocondrial transportador de H⁺ de ATP sintasa (ATP5A1), un gen de hidroxiesteroido (17-beta) deshidrogenasa 4 (HSD17B4), un gen 1 inducido por andrógenos (AIG1), un gen de subunidad Vlc de citocromo c oxidasa (COX6C), o un gen de N-acilesfingosina amidohidrolasa (ceramidasa ácida) 1 (ASA1) o de una variante de los mismos, preferiblemente de un gen de proteína ribosomal de vertebrado Large 32 (RPL32), un gen de proteína ribosomal de vertebrado Large 35 (RPL35), un gen de proteína ribosomal Large 21 de vertebrados (RPL21), un gen de músculo cardíaco subunidad alfa 1 de complejo F1 mitocondrial transportador de H⁺ de ATP sintasa de vertebrados (ATP5A1), un gen de hidroxiesteroido (17-beta) deshidrogenasa 4 de vertebrados (HSD17B4), un gen 1 inducido por andrógenos de vertebrados (AIG1), un gen de subunidad Vlc de citocromo c oxidasa de vertebrados (COX6C), o un gen de N-acilesfingosina amidohidrolasa (ceramidasa ácida) 1 de vertebrados (ASA1) o de una variante de los mismos, más preferiblemente de un gen de proteína ribosomal Large 32 de mamíferos (RPL32), un gen de proteína ribosomal Large 35 (RPL35), un gen de proteína ribosomal Large 21 (RPL21), un gen de músculo cardíaco de subunidad alfa 1 de complejo F1 mitocondrial transportador de H⁺ de ATP sintasa de mamíferos (ATP5A1) gen, un gen de la hidroxiesteroido (17-beta) deshidrogenasa 4 de mamíferos (HSD17B4), un gen 1 inducido por andrógenos de mamíferos (AIG1), un gen de la subunidad Vlc de la citocromo c oxidasa de mamíferos (COX6C), o un gen de la N-acilesfingosina amidohidrolasa (ceramidasa ácida) 1 de mamíferos (ASA1) o de una variante de los mismos, más preferiblemente de un gen de la proteína ribosomal humana Large 32 (RPL32), un gen de la proteína ribosomal humana Large 35 (RPL35), un gen de la proteína ribosomal humana Large 21 (RPL21), una ATP sintetasa humana, transportadora de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, músculo cardíaco (ATP5A1) gen, un gen de la hidroxiesteroido (17-beta) deshidrogenasa 4 humana (HSD17B4), un gen 1 inducido por andrógenos humanos (AIG1), un gen de la subunidad Vlc de la citocromo c oxidasa humana (COX6C), o un gen de la N-acilesfingosina amidohidrolasa (ceramidasa ácida) 1 humana (ASA1) o de una variante del mismo, en donde preferiblemente el elemento 5'UTR no comprende el 5'TOP de dicho gen.

UTR 5' derivado de ATP5A1

Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender un elemento 5'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 5'UTR de un gen TOP que codifica una subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial o de un homólogo o variante de un 5'UTR de un gen TOP que codifica una subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial, preferiblemente que carece del motivo 5'TOP.

- 5 En este contexto, el elemento 5'UTR comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de la 5'UTR de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial, preferiblemente de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial de vertebrados (ATP5A1), más preferiblemente de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial de mamíferos (ATP5A1), lo más preferiblemente de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial humana (ATP5A1), o de una variante del 5'UTR de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial, preferiblemente de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial de vertebrados (ATP5A1), más preferiblemente de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial de mamíferos (ATP5A1), lo más preferiblemente de un gen de la subunidad alfa de la ATP sintasa mitocondrial humana (ATP5A1), en donde preferiblemente el elemento 5'UTR no comprende el 5'TOP de dicho gen.
- 10 15 Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 50%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 60%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 70%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 80%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 90%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 95%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 3063 (5'-UTR de ATP5A1 que carece del tracto oligopirimidina terminal 5': GCGGCTCGGCCATTTGTCAGTCAGTCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCTGCGGAGTAACTGCAA AG; correspondiente a SEQ ID NO: 1414 de la solicitud de patente WO2013/143700) o preferiblemente con una secuencia de ARN correspondiente, o donde el al menos un elemento 5'UTR comprende o consiste en un fragmento de una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 50%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 60%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 70%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 80%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 90%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 95%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 3063 o más preferiblemente con una secuencia de ARN correspondiente, donde preferiblemente el fragmento es como se describió anteriormente, es decir, un tramo continuo de nucleótidos que representa al menos 20%, etc., de la 5'UTR de longitud completa. Preferiblemente, el fragmento tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos o más, preferiblemente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos o más, más preferiblemente de al menos aproximadamente 40 nucleótidos o más. Preferiblemente, el fragmento es un fragmento funcional como se describe en este documento.
- 20 25 30 35

5' UTR derivado de L32

Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender un elemento 5'UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosomal grande (RPL) o de un homólogo o variante de un 5'UTR de un gen TOP que codifica una proteína ribosomal grande (RPL). Por ejemplo, el elemento 5'UTR comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de una 5'UTR de una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1358, 1421 y 1422 de la solicitud de patente WO2013/143700, una secuencia de ARN correspondiente, un homólogo de la misma o una variante de la misma como se describe en este documento, preferiblemente que carece del motivo 5'TOP.

- 40 45 50 En este contexto, el elemento 5'UTR puede preferiblemente comprender o consistir en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica Large 32, preferiblemente de un gen de proteína ribosómica Large 32 (L32) de vertebrado, más preferiblemente de un gen de proteína ribosómica Large 32 (L32) de mamífero, lo más preferiblemente de un gen de proteína ribosómica Large 32 (L32) humano, o de una variante de la 5'UTR de un gen de proteína ribosómica Large 32, preferiblemente de un gen de proteína ribosómica Large 32 (L32) de vertebrado, más preferiblemente de un gen de proteína ribosómica Large 32 (L32) de mamífero, lo más preferiblemente de un gen de proteína ribosómica Large 32 (L32) humano, en donde preferiblemente el elemento 5'UTR no comprende el 5'TOP de dicho gen.

55 60 Por consiguiente, el elemento 5'UTR puede comprender o consistir preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 50%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 60%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 70%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 80%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 90%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 95%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 3061 (5'-UTR de proteína ribosomal humana Large 32 que carece del tracto de oligopirimidina 5' terminal: GGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCCTCTCGGCATC; correspondiente a SEQ ID NO: 1368 de la solicitud de patente WO2013/143700) o preferiblemente con una secuencia de ARN correspondiente, o donde el al

menos un elemento 5'UTR comprende o consiste en un fragmento de una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de al menos aproximadamente un 40%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 50%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 60%, preferiblemente de al menos aproximadamente un 70%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 80%, más preferiblemente de al menos aproximadamente un 90%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 95%, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente un 99% con la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 3061 o más preferiblemente con una secuencia de ARN correspondiente, donde, preferiblemente, el fragmento es como se describió anteriormente, es decir, un tramo continuo de nucleótidos que representa al menos 20%, etc., de la 5'UTR de longitud completa. Preferiblemente, el fragmento tiene una longitud de al menos aproximadamente 20 nucleótidos o más, preferiblemente de al menos aproximadamente 30 nucleótidos o más, más preferiblemente de al menos aproximadamente 40 nucleótidos o más. Preferiblemente, el fragmento es un fragmento funcional como se describe en este documento.

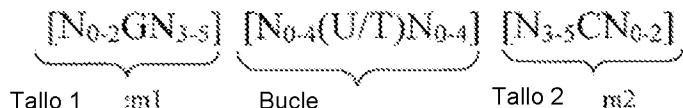
5 **Tallo-bucle de histona**

10 Según realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención comprende una secuencia/estructura de tallo-bucle de histona.

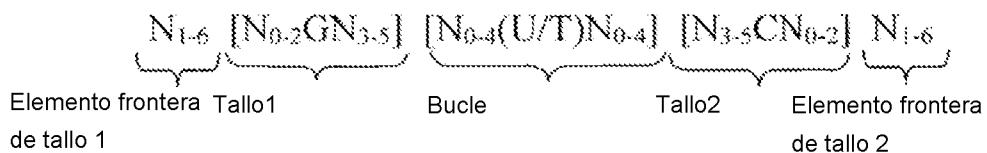
15 Dichas secuencias de tallo-bucle de histonas se seleccionan preferiblemente de secuencias de tallo-bucle de histonas como se describe en la WO 2012/019780.

20 Una secuencia tallo-bucle de histona adecuada para ser utilizada en la presente invención, se selecciona preferiblemente de al menos una de las siguientes fórmulas (II) o (III):

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



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



30 donde:

30 elementos frontera del tallo1 o tallo2 N₁₋₆: es una secuencia consecutiva de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 6, más preferiblemente de 2 a 5, aún más preferiblemente de 3 a 5, más preferiblemente de 4 a 5 o de 5 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de entre A, U, T, G y C, o un análogo de nucleótido del mismo;

35 tallo1 [N₀₋₂GN₃₋₅]: es complementaria inversa o complementaria parcialmente inversa con el elemento tallo2 y es una secuencia consecutiva de entre 5 a 7 nucleótidos; donde N₀₋₂ es una secuencia consecutiva de 0 a 2, preferiblemente de 0 a 1, más preferiblemente de 1 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; donde N₃₋₅ es una secuencia consecutiva de 3 a 5, preferiblemente de 4 a 5, más preferiblemente de 4 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo, y donde G es guanosina o un análogo del mismo, y se puede reemplazar opcionalmente por una citidina o un análogo de la misma, siempre que su citidina de nucleótido complementario en tallo2 se reemplace por guanosina;

40 secuencia bucle [N₀₋₄(U/T)N₀₋₄]: se ubica entre los elementos tallo1 y tallo2 y es una secuencia consecutiva de 3 a 5 nucleótidos, más preferiblemente de 4 nucleótidos; donde cada N₀₋₄ es independiente de otra secuencia consecutiva de 0 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente de 1 a 2 N, donde cada N se selecciona de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo, y donde U/T representa uridina, u opcionalmente timidina;

45 tallo2 [N₃₋₅CN₀₋₂]: es complementaria inversa o complementaria parcialmente inversa al elemento tallo1 y es una secuencia consecutiva de 5 a 7 nucleótidos;

50 donde N₃₋₅ es una secuencia consecutiva de 3 a 5, preferiblemente de 4 a 5, más preferiblemente de 4 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo;

55 siendo N₀₋₂ una secuencia consecutiva de 0 a 2, preferiblemente de 0 a 1, más preferiblemente de 1 N, donde cada N se selecciona independientemente de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G o C o un análogo de nucleótido del mismo; y donde

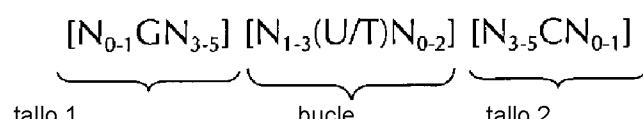
55 C es citidina o un análogo de la misma, y se puede reemplazar opcionalmente por una guanosina o un análogo de la misma siempre que su guanosina de nucleósido complementario en tallo1 se reemplace por citidina;

donde tallo1 y tallo2 son capaces de apareamiento de bases entre sí formando una secuencia inversa complementaria, donde el apareamiento de bases puede ocurrir entre tallo1 y tallo2, por ejemplo por apareamiento de bases Watson-Crick de nucleótidos A y U/T o G y C o por apareamiento de bases no Watson-Crick, por ejemplo apareamiento de bases de tarsiholos, apareamiento de bases Watson-Crick inverso, apareamiento de bases H-oligotéos, apareamiento

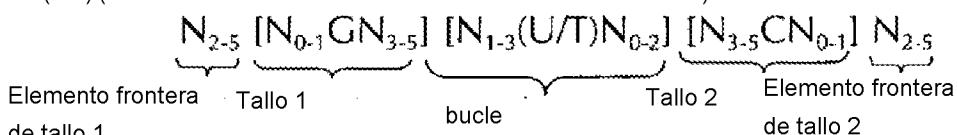
- 5 bases de tambaleo, apareamiento de bases Watson-Crick inverso, apareamiento de bases Hoogsteen, apareamiento de bases Hoogsteen inverso o son capaces de apareamiento de bases entre sí formando una secuencia complementaria parcialmente inversa, donde un apareamiento de bases incompleto puede ocurrir entre tallo1 y tallo2, en base a que una o más bases en un tallo no tienen una base complementaria en la secuencia complementaria inversa del otro tallo.

- 10 Según una realización preferida adicional, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender al menos una secuencia de tallo-bucle de histona según al menos una de las siguientes fórmulas específicas (IIa) o (IIIa):

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



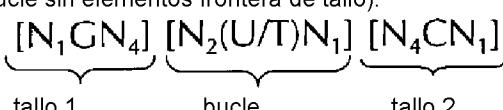
fórmula (IIIa) (secuencia de tallo-bucle con elementos frontera de tallo):



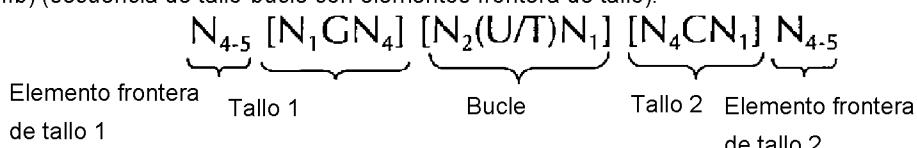
donde N , C , G , T y U son como se definen anteriormente

Según una realización aún más particularmente preferida, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención puede comprender al menos una secuencia de tallo-bucle de histona según al menos una de las siguientes fórmulas específicas (IIb) o (IIIb):

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



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



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

Una secuencia tallo-bucle de histona particularmente preferida es la secuencia CAAAGGCTTTTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 3079) o más preferiblemente la secuencia de ARN correspondiente CAAAGGCUUCUUUCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 3080).

40 Constructos

La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, que comprende al menos una secuencia codificante como se define aquí preferiblemente comprende al menos una 5' UTR y/o al menos una 3' UTR como se describe en este documento y opcionalmente al menos un tallo-huécleo de histona.

45 La UTR 3' de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención (o cualquier otro ácido nucleico, en particular ARN, como se define aquí) puede comprender además una secuencia polí(A) y/o polí(C) como se define en este documento. Los elementos individuales 3'UTR pueden aparecer en cualquier orden desde 5' hasta 3' a lo largo de la secuencia de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención.

50 Además, también pueden estar contenidos otros elementos como los descritos en este documento, tales como una secuencia estabilizadora como la definida aquí (por ejemplo derivada de la UTR de un gen de globina), secuencias IRES, etc. Cada uno de los elementos también puede repetirse en la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención al menos una vez (particularmente en constructos di- o multicistrónicos), por

ejemplo dos veces o más. A modo de ejemplo, los elementos individuales pueden estar presentes en la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención en el siguiente orden:

5'-secuencia codificante-tallo-bucle de histona-secuencia poli(A)/(C)-3'; o
5'-secuencia codificante-secuencia poli(A)/(C)-secuencia tallo-bucle de histona-3'; o

- 5 5'-secuencia codificante-tallo-bucle de histona-señal de poliadenilación-3'; o
5'-secuencia codificante-señal de poliadenilación-tallo-bucle de histona-3'; o
5'-secuencia codificante-tallo-bucle de histona-tallo bucle de histona-secuencia poli(A)/(C)-3'; o
5'-secuencia codificante- tallo-bucle de histona-tallo bucle de histona-señal de poliadenilación-3'; o
5'-secuencia codificante-secuencia estabilizadora-secuencia poli(A)/(C)-tallos-bucle de histona-3'; o
- 10 5'-secuencia codificante-secuencia estabilizadora-secuencia poli(A)/(C)-secuencia poli(A)/(C)-tallos-bucle de histona-3'; etc.

De acuerdo con otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, comprende además preferiblemente al menos uno de los siguientes elementos estructurales: una estructura tallo-bucle de histona, preferiblemente un tallo-bucle de histona en su región 3' no traducida; una estructura cap5'; una cola poli-A; o una secuencia poli(C).

De acuerdo con algunas realizaciones, además de los (poli)péptidos o proteínas aquí descritos, un péptido o proteína adicional es codificado por la al menos una secuencia codificante como se define en este documento, no siendo el péptido o proteína adicional preferiblemente ninguna proteína histona, ninguna proteína reporter (por ejemplo luciferasa, GFP y sus variantes (como eGFP, RFP o BFP), y/o ningún marcador o proteína de selección, incluyendo

- 20 alfa-globina, galactoquinasa y xantina:guanina fosforribosil transferasa (GPT), hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT), beta-galactosidasa, galactoquinasa, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) o un gen de resistencia (como un gen de resistencia a neomicina, puromicina, higromicina y zeocina). En realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, no codifica un gen reporter o un gen marcador. En realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, no codifica luciferasa. En otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, no codifica GFP o una variante de la misma.
- 25

En concreto, las moléculas de ácido nucleico artificiales, en particular ARN, según la invención pueden comprender preferiblemente en dirección 5' a 3', los siguientes elementos:

- a) una estructura 5'-cap, preferiblemente m7GpppN o Cap1
- 30 b) un elemento 5'-UTR que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 5'-UTR como se define aquí, comprendiendo preferiblemente una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con SEQ ID NO: 3061, 3063, o un homólogo, fragmento o variante de la misma;
- c) al menos una secuencia codificante como se define en este documento;
- 35 d) un elemento 3'-UTR, que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que se deriva de un 3'-UTR como se define aquí, comprendiendo preferiblemente una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 3065, 3067, 3069, 3071, 3073, 3075, 3077, o un homólogo, un fragmento o una variante de la misma,
- e) opcionalmente una cola poli(A), consistente preferiblemente en 10 a 1.000, 10 a 500, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 o 50 a 70 nucleótidos adenosina,
- 40 f) opcionalmente una cola poli(C), consistente preferiblemente en 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 o 10 a 40 nucleótidos de citosina, y
- g) opcionalmente un tallo-bucle de histona.

Formación de complejos

- 45 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito (por ejemplo ácidos nucleicos inmunoestimulantes) puede proporcionarse en una forma "desnuda", es decir, sin estar asociado con ningún vehículo adicional, agente de transfección o complejación para aumentar la eficiencia de transfección y/o las propiedades inmunoestimulantes de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o de cualquier otro ácido nucleico.
- 50 De acuerdo con otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito (por ejemplo, ácidos nucleicos inmunoestimulantes) se proporciona/n en forma complejada. Aquí, la al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito puede asociarse con un vehículo, agente de transfección o de complejación adecuado para aumentar la eficiencia de transfección y/o las propiedades inmunoestimulantes de dicha
- 55

molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o dicho otro ácido nucleico. De acuerdo con realizaciones preferidas, dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN y/o dicho(s) otro(s) ácido(s) nucleico(s) está(n) complejado(s) o asociado(s) con uno o más compuestos (poli)catiónicos, preferiblemente con polímeros (poli)catiónicos, péptidos o proteínas (poli)catiónicos, por ejemplo protamina, polisacáridos (poli)catiónicos y/o lípidos [(poli)catiónicos]. En este contexto, los términos "complejado" o "asociado" se refieren a una combinación

- 5 esencialmente estable de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o dicho otro ácido nucleico, con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente en complejos o conjuntos más grandes sin unión covalente.

Lípidos

- 10 De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito está complejado con uno o más lípidos, formando así nanopartículas lipídicas, lipoplejos y/o preferiblemente liposomas.

Por tanto, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito puede proporcionarse en forma de una formulación basada en lípidos, en particular en forma de 15 liposomas, lipoplejos y/o nanopartículas lipídicas que comprenden dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y/o dicho otro ácido nucleico aquí descrito.

15 El término "nanopartícula lipídica", también denominada "LNP", no se limita a ninguna morfología en particular e incluye cualquier morfología generada cuando se combinan un lípido catiónico y opcionalmente uno o más lípidos adicionales, por ejemplo, en un entorno acuoso y/o en presencia de ARN. Por ejemplo, un liposoma, un complejo lipídico, un 20 lipoplejo y similares se encuentran dentro del alcance de una nanopartícula lipídica (LNP).

Nanopartículas lipídicas

La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, puede complejarse o asociarse con lípidos (en particular lípidos catiónicos y/o neutros) para formar una o más nanopartículas lipídicas.

- 25 Preferiblemente, las nanopartículas lipídicas (LNP) comprenden: (a) al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, (b) un lípido catiónico, (c) un agente reductor de agregación (tal como un lípido de polietilenglicol (PEG) o un lípido modificado con PEG), (d) opcionalmente un lípido no catiónico (tal como un lípido neutro) y (e) opcionalmente, un esterol. En particular, las LNP pueden comprender, además de la al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, (i) al menos un lípido catiónico; (ii) un lípido neutro; (iii) un esterol, por ejemplo colesterol; y (iv) un PEG-lípido, en una relación molar de aproximadamente 20-60% de lípido catiónico: 5-25% de lípido neutro: 25-55% de esterol; 0,5-15% de PEG-lípido.

30 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, puede formularse en un aminoalcohol lipidoide. Los aminoalcoholes lipidoideos que se pueden utilizar en la 35 presente invención se pueden preparar mediante los métodos descritos en la Patente de EEUU. N° 8.450.298.

35 Los LNP generalmente comprenden un lípido catiónico y uno o más excipientes seleccionados entre lípidos neutros, lípidos cargados, esteroles y lípidos conjugados con polímeros (p. ej. lípido pegilado). El ARN puede estar encapsulado en la porción lipídica del LNP o en un espacio acuoso envuelto por una parte o la totalidad de la porción lipídica del LNP. El ARN o parte del mismo también puede estar asociado y formar complejos con el LNP. Un LNP 40 puede comprender cualquier lípido capaz de formar una partícula a la que se adhieran los ácidos nucleicos o en la que se encapsulan uno o más ácidos nucleicos. Preferiblemente, el LNP que comprende ácidos nucleicos comprende uno o más lípidos catiónicos y uno o más lípidos estabilizadores. Los lípidos estabilizadores incluyen lípidos neutros y lípidos pegilados.

45 El lípido catiónico de un LNP puede ser cationizable, es decir, se protona a medida que el pH desciende por debajo del pKa del grupo ionizable del lípido, pero es progresivamente más neutro a valores de pH más altos. A valores de pH inferiores al pKa, el lípido puede asociarse con ácidos nucleicos cargados negativamente. En ciertas realizaciones, el lípido catiónico comprende un lípido zwitteriónico que asume una carga positiva al disminuir el pH.

(i) Lípidos catiónicos

50 Los LNP pueden incluir cualquier lípido catiónico adecuado para formar una nanopartícula lipídica. Preferiblemente, el lípido catiónico lleva una carga neta positiva a un pH aproximadamente fisiológico.

El lípido catiónico puede ser un aminolípido. Tal como se utiliza aquí, el término "aminolípido" pretende incluir aquellos lípidos que tienen una o dos cadenas de ácido graso o alquilo graso y un grupo de cabeza amino (incluido un grupo alquilamino o dialquilamino) que puede protonarse para formar un lípido catiónico a pH fisiológico.

55 El lípido catiónico puede ser, por ejemplo, cloruro de N,N-dioleil-N,N-dimetilamonio (DODAC), bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio (DDAB), cloruro de propano de 1,2-dioleoiltrimetilamonio (DOTAP) (también conocido como cloruro de N-(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio y sal de cloruro de 1,2-dioleiloxi-3-trimetilaminopropano), cloruro de N-(1-(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), N,N-dimetil-2,3-dioleiloxi)propilamina (DODMA), 1,2-dilinoleiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoleniloxi-N,N-

5 dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2-di-ilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (y-DLenDMA), 1,2-dilinoleilcarbamoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-C-DAP), 1,2-dilinoleiloxi-3-(dimetilamino)acetoxipropano (DLin-DAC), 1,2-dilinoleiloxi-3-morfolinopropano (DLin-MA), 1,2-dilinoleil-3-dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2-dilinoleilthio-3-dimetilaminopropano (DLin-S-DMA), 1-linoleoil-2-linoleiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-2-DMAP), sal de cloruro de 1,2-dilinoleiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TMA.Cl), sal de cloruro de 1,2-dilinoleoil-3-trimetilaminopropano (DLin-TAP.Cl), 1,2-Dilinoleiloxi-3-(N-metilpiperazino)propano (DLin-MPZ), o 3-(N,N-dilinoleilamino)-1,2-propanodiol (DLinAP), 3-(N,N-dioleilamino)-1,2-propanodiol (DOAP), 1,2-dilinoleiloxo-3-(2-N,N-dimetilamino)etoxipropano (DLin-EG-DMA), 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA) o 10 análogos de los mismos, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta-[d][1,3]dioxol-5-amina, (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamino)butanoato (MC3), 1,1'-(2-(4-((2-(2-(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-il)etilazanodiil-didodecan-2-ol (C12-200), 2,2-dilinoleil-4-(2-dimetilaminoetil)-[1,3]-dioxolano (DLin-K-C2-DMA), 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA), 4-(di-metilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (DLin-M-C3-DMA), 3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxy)-N,N-dimetilpropan-1-amina (éter 15 MC3), 4-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxy)-N,N-dimetil-butan-1-amina (éter MC4) o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

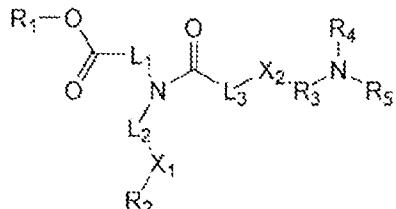
Otros lípidos catiónicos incluyen, entre otros, bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio (DDAB), 3P-(N-(N',N'-dimetilaminoetano)-carbamoil)colesterol (DC-Chol), trifluoroacetato de N-(1-(2,3-dioleiloxi)propil)-N-2-(espermina-carboxamido)etil)-N,N-dimetilamonio (DOSPA), carboxiespermina de dioctadecilamidoglicil (DOGS), 1,2-dileoil-sn-3-fosfoetanolamina (DOPE), propano de 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio (DODAP), bromuro de N-(1,2-dimiristiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxietilamonio (DMRIE) y 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC). Además, se pueden utilizar preparaciones comerciales de lípidos catiónicos, por ejemplo LIPOFECTIN (que incluye DOTMA y DOPE, disponible en GIBCO/BRL) y LIPOFECTAMINE (que comprende DOSPA y DOPE, disponible en GIBCO/BRL).

20 25 Otros lípidos catiónicos adecuados se describen en las Publicaciones Internacionales Nº. WO 09/086558, WO 09/127060, WO 10/048536, WO 10/054406, WO 10/088537, WO 10/129709 y WO 2011/153493; Publicaciones de Patentes de EEUU Nº 2011/0256175, 2012/0128760 y 2012/0027803; Patentes de EEUU Nº 8.158.601; y Love et al, PNAS, 107(5), 1864-69, 2010.

En algunas realizaciones, el lípido se selecciona del grupo que consiste en 98N12-5, C12-200 y ckk-E12.

30 En otra realización, los lípidos ionizables también pueden ser los compuestos descritos en la WO2015/074085A1 (es decir, ATX-001 a ATX-032 o los compuestos especificados en las reivindicaciones 1 a 26), solicitud de EEUU 61/905.724 y 15/614.499 o las patentes de EEUU números 9.593.077 y 9.567.296.

En ese contexto, cualquier lípido derivado de la fórmula genérica (LNP-I)

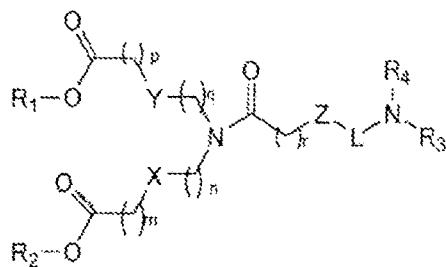


(LNP-I)

35 donde, R₁ y R₂, iguales o diferentes, son en cada caso un alquilo lineal o ramificado de 1 a 9 carbonos, un alquenilo o alquinilo de 2 a 11 carbonos, L₁ y L₂, iguales o diferentes, son en cada caso un alquíleno o alquenileno lineal de 5 a 18 carbonos o forma un heterociclo con N, X₁ es un enlace o es -CO-O- formando así -L₂-CO-O-R₂, X₂ es S u O, L₃ es un enlace o un alquíleno lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos o forma un heterociclo con N, R₃ es un alquíleno lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y en cada caso hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos; o se puede utilizar adecuadamente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otras realizaciones, los lípidos catiónicos adecuados también pueden ser los compuestos descritos en la WO2017/117530A1 (es decir, los lípidos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o los compuestos especificados en las reivindicaciones).

En ese contexto, cualquier lípido derivado de la fórmula genérica (LNP-II)



donde

X es un alquíleno o alquenileno lineal o ramificado, areno o heteroareno monocíclico, bicíclico o tricíclico;

- 5 Y es un enlace, un eteno o un anillo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido; Z es S u O;
L es un alquíleno lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos;
R₃ y R₄ son independientemente un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos;
R₁ y R₂ son independientemente un alquilo o alquenilo lineal o ramificado de 1 a 20 carbonos; r es de 0 a 6; y
m, n, p y q son independientemente 1 a 18;
- 10 donde cuando n=q, m=p y R₁ = R₂, entonces X e Y difieren;
donde cuando X=Y, n=q, m=p, entonces R₁ y R₂ difieren;
donde cuando X=Y, n=q y R₁ = R₂, entonces m y p difieren; y
donde cuando X=Y, m=p R₁ = R₂, entonces n y q difieren;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

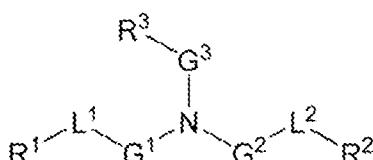
- 15 En realizaciones preferidas, se puede utilizar un lípido derivado de la Fórmula (LNP-II) donde X es un enlace, un alquíleno lineal o ramificado, alquenileno, o areno o heteroareno monocíclico, bicíclico o tricíclico; Y es un areno o heteroareno monocíclico, bicíclico o tricíclico; Z es S u O; L es un alquíleno lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos; R₃ y R₄ son independientemente un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos; R₁ y R₂ son independientemente un alquilo o alquenilo lineal o ramificado de 1 a 20 carbonos; r es de 0 a 6; y m, n, p y q son independientemente de 1 a 18; o se

20 puede utilizar adecuadamente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones preferidas, los lípidos ionizables también pueden seleccionarse de los compuestos lipídicos divulgados en la solicitud PCT PCT/EP2017/077517 (es decir, compuestos lipídicos derivados de la Fórmula I, II y III de PCT/EP2017/077517, o compuestos lipídicos como se especifica en las Reivindicaciones 1 a 12 de PCT/EP2017/077517). En ese contexto, los compuestos lipídicos divulgados en la Tabla 7 del documento

- 25 PCT/EP2017/077517 (por ejemplo, compuestos lipídicos derivados de las Fórmulas I-1 a I-41) y los compuestos lipídicos divulgados en la Tabla 8 del documento PCT/EP2017/077517 (por ejemplo, compuestos lipídicos derivados de las Fórmulas II-1 a II-36) pueden usarse adecuadamente en el contexto de la invención. En consecuencia, se hace referencia a las Fórmulas I-1 a Fórmula I-41 y las Fórmulas II-1 a Fórmula II-36 del documento PCT/EP2017/077517, y la divulgación específica relacionada con las mismas.

- 30 En realizaciones particularmente preferidas del segundo aspecto, un lípido adecuado puede ser un lípido catiónico de acuerdo con la Fórmula (LNP-III)



o una sal, tautómero, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹, R², R³, L¹, L², G¹, G² y G³ son como se indica a continuación.

- 35 La fórmula (LNP-III) se define además de la siguiente manera:

uno de L¹ o L² es -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -NR^aC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -NR^aC(=O)NR^a-, -OC(=O)NR^a- o -NR^aC(=O)O-, y el otro de L¹ o L² es -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -NR^aC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -NR^aC(=O)NR^a-, -OC(=O)NR^a- o -NR^aC(=O)O- un enlace directo;

G¹ y G² son, cada uno independientemente, alquíleno C₁-C₁₂ o alquenileno C₁-C₁₂ no sustituidos;

- 40 G³ es alquíleno C₁-C₂₄, alquenileno C₁-C₂₄, cicloalquíleno C₃-C₈, cicloalquenileno C₃-C₈;

R^a es H o alquilo C₁-C₁₂;

R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₆-C₂₄ o alquenilo C₆-C₂₄;

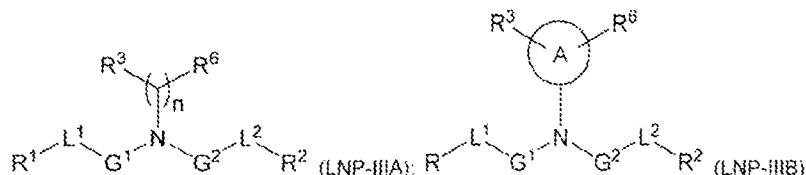
R³ es H, OR⁵, CN, -C(=O)OR⁴, -OC(=O)R⁴ o -NR⁵C(=O)R⁴;

R⁴ es alquilo C₁-C₁₂;

5 R⁵ es H o alquilo C₁-C₆; y

x es 0, 1 o 2.

En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), el lípido tiene una de las siguientes estructuras (LNP-III A) o (LNP-III B):



10

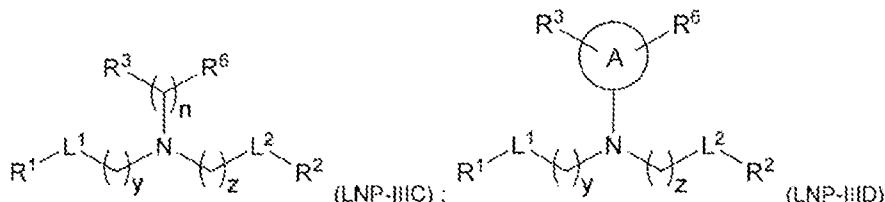
donde:

A es un anillo cicloalquilo o cicloalquíleno de 3 a 8 miembros; R⁶ es, en cada caso independientemente, H, OH o alquilo C₁-C₂₄;

n es un número entero de 1 a 15.

15 En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), el lípido tiene la estructura (LNP-III A), y en otras realizaciones, el lípido tiene la estructura (LNP-III B).

En otras realizaciones de Fórmula (LNP-III), el lípido tiene una de las siguientes estructuras (LNP-III C) o (LNP-III D):



donde y y z son cada uno independientemente números enteros que varían de 1 a 12.

20 En cualquiera de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), uno de L¹ o L² es -O(C=O)-. Por ejemplo, en algunas realizaciones cada uno de L¹ y L² son -O(C=O)-. En algunas realizaciones diferentes de cualquiera de las anteriores, L¹ y L² son cada uno independientemente -(C=O)O- o -O(C=O)-. Por ejemplo, en algunas realizaciones cada uno de L¹ y L² es -(C=O)O-.

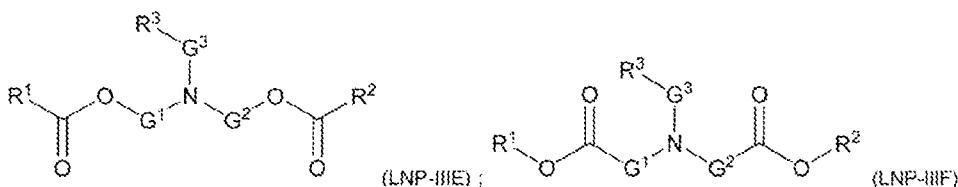
En realizaciones preferidas, el lípido catiónico LNP es un compuesto de Fórmula (LNP-III), donde:

25 L¹ y L² son cada uno independientemente -O(C=O)- o (C=O)-O-;

G³ es alquíleno C₁-C₂₄ o alquenileno C₁-C₂₄; y

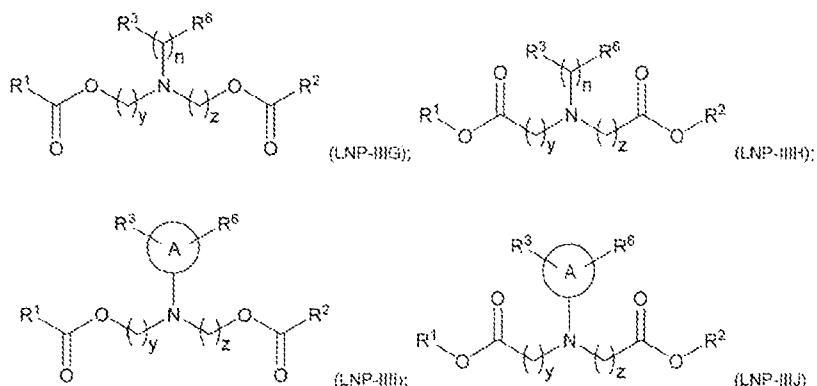
R³ es H u OR⁵.

En algunas realizaciones diferentes de la Fórmula (LNP-III), el lípido tiene una de las siguientes estructuras (LNP-III E) o (LNP-III F):

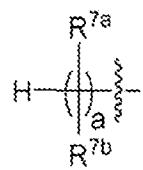


30

En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), el lípido tiene una de las siguientes estructuras (LNP-III G), (LNP-III H), (LNP-III I) o (LNP-III J):



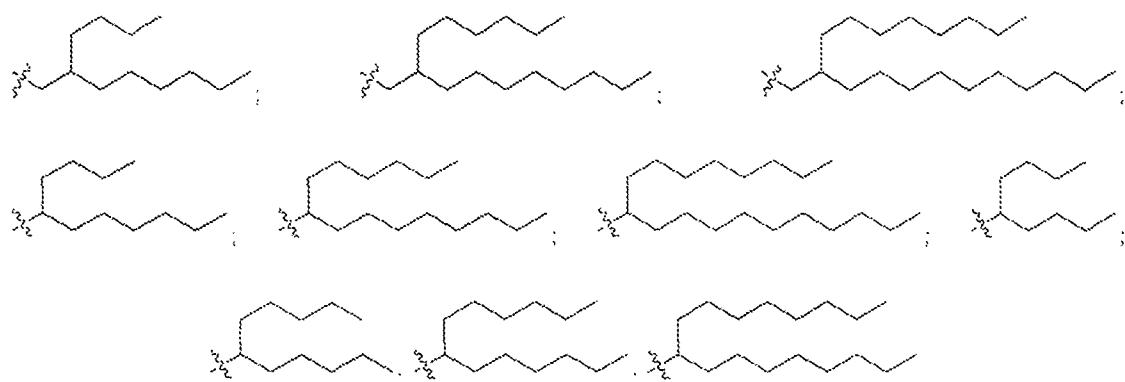
- En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), n es un número entero que varía de 2 a 12, por ejemplo de 2 a 8 o de 2 a 4. En algunas realizaciones, n es 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4. En algunas realizaciones, n es 5. En algunas realizaciones, n es 6. En algunas otras de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), y y z son cada uno independientemente un número entero que varía de 2 a 10. Por ejemplo, en algunas realizaciones, y y z son cada uno independientemente un número entero que varía de 4 a 9 o de 4 a 6. En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), R⁶ es H. En otras de las realizaciones anteriores, R⁶ es alquilo C₁-C₂₄. En otras realizaciones, R⁶ es OH. En algunas realizaciones de Fórmula (LNP-III), G³ no está sustituido. En otras realizaciones, G³ está sustituido. En varias realizaciones diferentes, G³ es alquíleno C₁-C₂₄ lineal o alquenileno C₁-C₂₄ lineal. En algunas otras realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), R¹ o R² o ambos son alquenilo C₆-C₂₄. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ y R², en cada caso independientemente, tienen la siguiente estructura:



15

donde:

- R^{7a} y R^{7b} son, en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₂₄; y a es un número entero de 2 a 12, seleccionándose R^{7a}, R^{7b} y cada uno de manera que R¹ y R² en cada caso independientemente comprende de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas realizaciones, a es un número entero que varía de 5 a 9 o de 8 a 12. En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), al menos un R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{7a} es H en cada aparición. En otras realizaciones diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo C₁-C₈. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el alquilo C₁-C₈ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

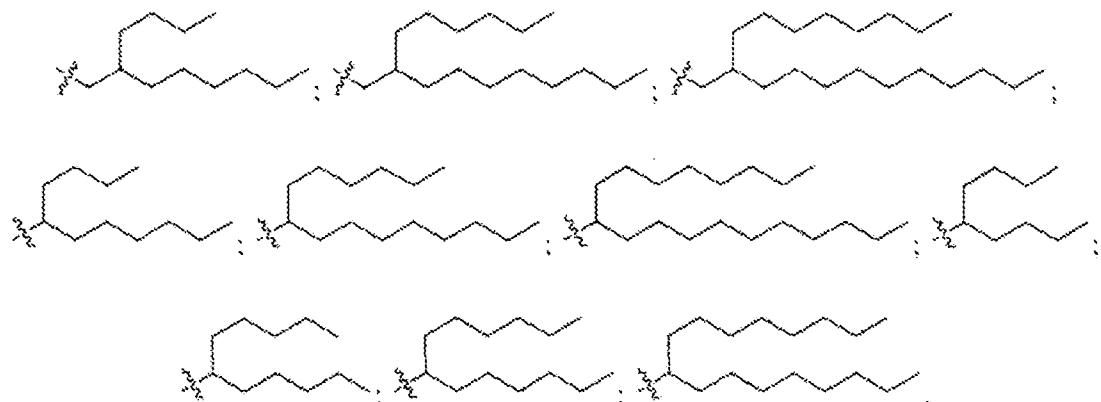
En diferentes realizaciones de la Fórmula (LNP-III), R¹ o R² o ambos tienen una de las siguientes estructuras:

25

En realizaciones preferidas, el lípido catiónico del LNP es un compuesto de fórmula (LNP-III), donde:

L¹ y L² son cada uno independientemente -O(C=O)- o (C=O)-O-; y

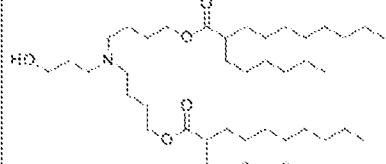
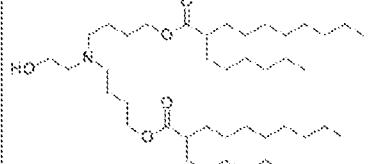
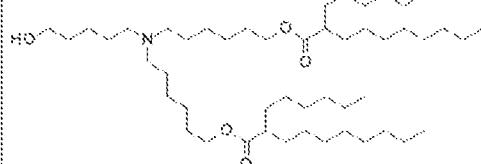
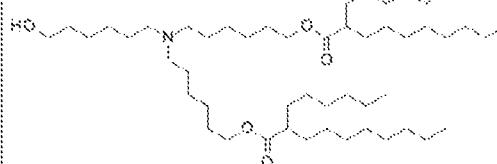
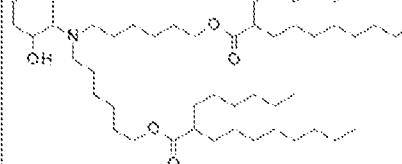
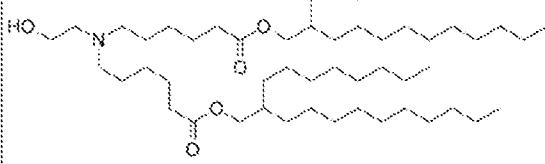
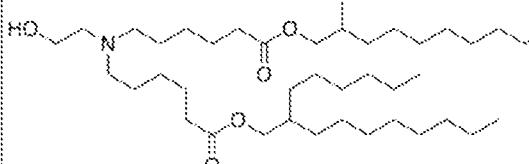
R¹ y R² tienen cada uno independientemente una de las siguientes estructuras:

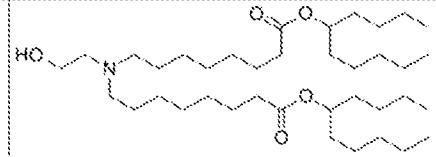
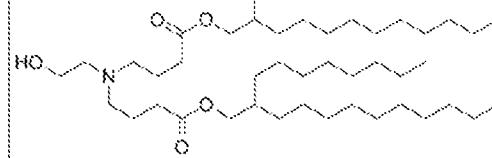
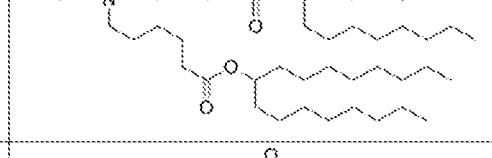
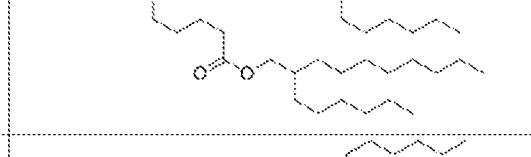
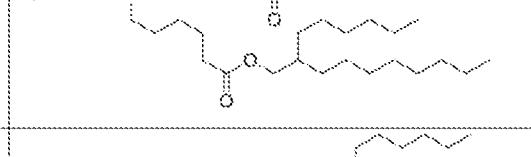
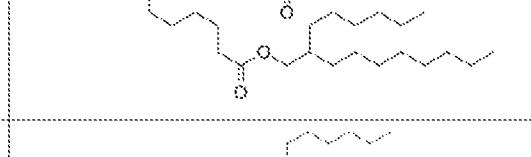
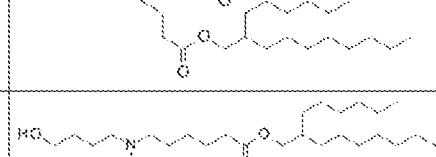
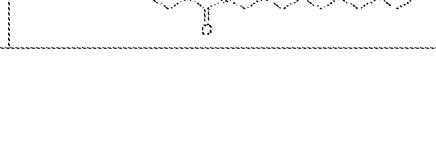


- 5 En algunas de las realizaciones anteriores de Fórmula (LNP-III), R³ es OH, CN, -C(=O)OR⁴, -OC(=O)R⁴ o -NHC(=O)R⁴.
 En algunas realizaciones, R⁴ es metilo o etilo.
- En realizaciones preferidas del segundo aspecto, el lípido catiónico del LNP es un compuesto de Fórmula (LNP-III), donde R³ es OH.
- 10 En una realización particularmente preferida, el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN del primer aspecto, está complejado con uno o más lípidos formando así nanopartículas lipídicas (LNP), seleccionándose las LNP entre las estructuras (LNP-III-1) a (LNP-III-36) (véase la Tabla 6).

Tabla 6: Compuestos lipídicos representativos derivados de la Fórmula (LNP-III)

No.	Estructura
LNP-III-1	
LNP-III-2	
LNP-III-3	
LNP-III-4	

No.	Estructura
LNP-III-5	
LNP-III-6	
LNP-III-7	
LNP-III-8	
LNP-III-9	
LNP-III-10	
LNP-III-11	

No.	Estructura
LNP-III-12	
LNP-III-13	
LNP-III-14	
LNP-III-15	
LNP-III-16	
LNP-III-17	
LNP-III-18	
LNP-III-19	

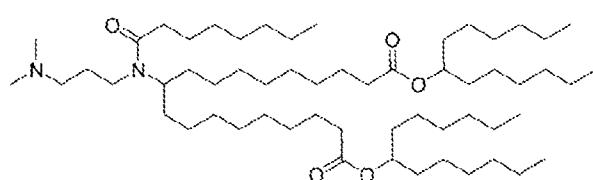
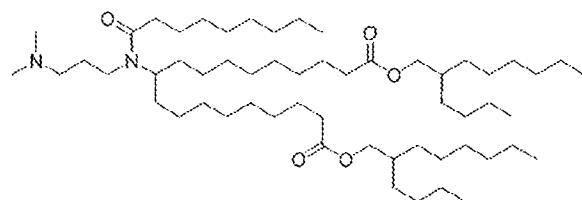
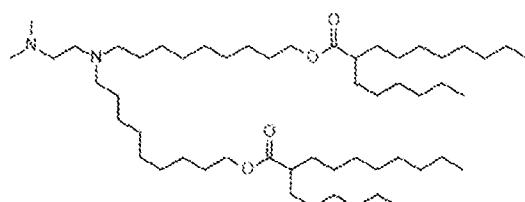
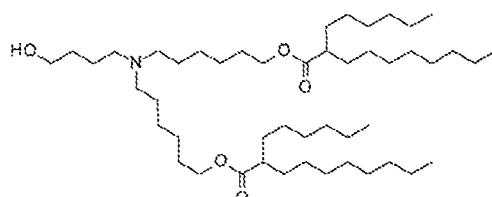
No.	Estructura
LNP-III-20	
LNP-III-21	
LNP-III-22	
LNP-III-23	
LNP-III-24	
LNP-III-25	
LNP-III-26	
LNP-III-27	

No.	Estructura
LNP-III-28	
LNP-III-29	
LNP-III-30	
LNP-III-31	
LNP-III-32	
LNP-III-33	
LNP-III-34	

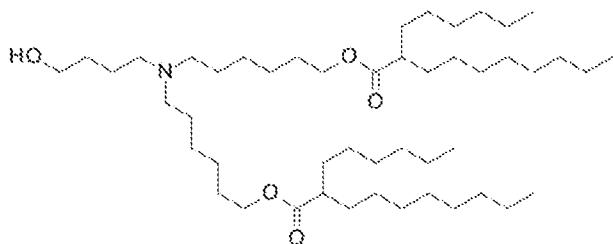
No.	Estructura
LNP-III-35	
LNP-III-36	

- 5 En algunas realizaciones, los LNP comprenden un lípido de Fórmula (LNP-III), un ácido nucleico artificial, preferiblemente un ARN del primer aspecto, y uno o más excipientes seleccionados entre lípidos neutros, esteroides y lípidos PEGilados. En algunas realizaciones, el lípido de Fórmula (LNP-III) es el compuesto (LNP-III-3). En algunas realizaciones, el lípido de Fórmula (LNP-III) es el compuesto (LNP-III-7).

En realizaciones preferidas, el LNP comprende un lípido catiónico seleccionado entre:



- 10 En una realización particularmente preferida, el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN del primer aspecto, está complejado con uno o más lípidos formando así nanopartículas lipídicas (LNP), comprendiendo las LNP el siguiente lípido catiónico (lípido según la Fórmula LNP-III-3 de la Tabla 6):



En ciertas realizaciones, el lípido catiónico tal como se define aquí, preferiblemente tal como se describe en la Tabla 6, más preferiblemente el compuesto lipídico catiónico LNP-III-3, está presente en el LNP en una cantidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 95 mol por ciento, en relación con el contenido lipídico total del LNP. Si se incorpora más de un lípido catiónico dentro del LNP, dichos porcentajes se aplican a los lípidos catiónicos combinados.

5 En una realización, el lípido catiónico está presente en el LNP en una cantidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 mol por ciento. En una realización, el lípido catiónico está presente en el LNP en una cantidad de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mol por ciento, tal como aproximadamente 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 mol por ciento, respectivamente. En algunas realizaciones, el lípido catiónico está presente en el LNP en una cantidad de aproximadamente 47 a aproximadamente 48 por ciento en moles, tal como aproximadamente 47,0, 47,1, 47,2, 47,3, 47,4, 47,5, 47,6, 47,7, 47,8, 47,9, 50,0 mol por ciento, respectivamente, siendo particularmente preferido 47,7 mol por ciento.

10 En algunas realizaciones, el lípido catiónico está presente en una proporción de aproximadamente 20 mol% a aproximadamente 70 o 75 mol% o de aproximadamente 45 a aproximadamente 65 mol% o de aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o aproximadamente 70 mol% del lípido total presente en la nanopartícula lipídica. En otras realizaciones, las nanopartículas lipídicas comprenden de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en base molar de lípido catiónico, por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 65%, aproximadamente 60%, aproximadamente 57,5%, aproximadamente 57,1%, aproximadamente 50% o aproximadamente 40% en base molar (basado en el 100% de moles totales de lípido en la nanopartícula lipídica). En algunas realizaciones, la relación entre el lípido catiónico y el ácido nucleico, preferiblemente con respecto al ARN artificial del primer aspecto, es de aproximadamente 3 a aproximadamente 15, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 13 o de aproximadamente 7 a aproximadamente 11.

15 En algunas realizaciones de la invención, el LNP comprende una combinación o mezcla de cualquiera de los lípidos descritos anteriormente.

20 Otros lípidos (catiónicos) adecuados se describen en las WO2009/086558, WO2009/127060, WO2010/048536, WO2010/054406, WO2010/088537, WO2010/129709, WO2011/153493, US2011/0256175, US2012/0128760, US2012/0027803, US8158601, WO2016118724, WO2016118725, WO2017070613, WO2017070620, WO2017099823 y WO2017112865. En ese contexto, se hace referencia a las descripciones de los documentos 25 WO2009/086558, WO2009/127060, WO2010/048536, WO2010/054406, WO2010/088537, WO2010/129709, WO2011/153493, US2011/0256175, US2012/0128760, US2012/0027803, US8158601, WO2016118724, WO2016118725, WO2017070613, WO2017070620, WO2017099823 y WO2017112865 relacionadas específicamente con lípidos (catiónicos) adecuados para LNP.

30 En algunas realizaciones, los lípidos amino o catiónicos como se definen aquí tienen al menos un grupo protonable o desprotonable, de modo que el lípido está cargado positivamente a un pH igual o inferior al pH fisiológico (por ejemplo, pH 7,4) y es neutro a un segundo pH, preferiblemente igual o superior al pH fisiológico. Por supuesto, se entenderá que la adición o eliminación de protones en función del pH es un proceso de equilibrio y que la referencia a un lípido cargado o neutro se refiere a la naturaleza de la especie predominante y no requiere que todos los lípidos tengan que estar presentes en la forma cargada o neutra. Los lípidos que tienen más de un grupo protonable o desprotonable o que son zwitteriónicos no están excluidos y pueden ser igualmente adecuados en el contexto de la presente invención.

35 En algunas realizaciones, los lípidos protonables tienen un pKa del grupo protonable en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 11, por ejemplo, un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

40 Los LNP pueden estar compuestos por dos o más lípidos catiónicos (diferentes). Los lípidos catiónicos pueden seleccionarse para aportar diferentes propiedades ventajosas. Por ejemplo, en el LNP se pueden utilizar lípidos catiónicos que difieren en propiedades como pKa amina, estabilidad química, vida media en circulación, vida media en tejido, acumulación neta en tejido o toxicidad. En particular, los lípidos catiónicos se pueden elegir de modo que las propiedades del LNP combinados sean más deseables que las propiedades de un LNP único de lípidos individuales.

45 50 La cantidad del lípido o lipoide permanentemente catiónico se puede seleccionar teniendo en cuenta la cantidad de carga de ácido nucleico. En una realización, estas cantidades se seleccionan de manera que resulte en una relación N/P de la(s) nanopartícula(s) o de la composición en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20. En este contexto, la relación N/P se define como la relación molar entre los átomos de nitrógeno ("N") de los grupos

básicos que contienen nitrógeno del lípido o lípidoide y los grupos fosfato ("P") del ARN que se utiliza como carga. La relación N/P se puede calcular sobre la base de que, por ejemplo, 1 µg de ARN normalmente contiene alrededor de 3 nmol de residuos fosfato, siempre que el ARN presente una distribución estadística de bases. El valor "N" del lípido o lípidoide puede calcularse sobre la base de su peso molecular y del contenido relativo de grupos permanentemente catiónicos y, si están presentes, cationizables.

5 Las características y el comportamiento *in vivo* del LNP se pueden modificar mediante la adición de un recubrimiento de polímero hidrófilo, por ejemplo polietilenglicol (PEG), a la superficie del LNP para conferir estabilización estérica. Además, los LNP se pueden utilizar para una orientación específica mediante la unión de ligandos (por ejemplo, anticuerpos, péptidos y carbohidratos) a su superficie o al extremo terminal de las cadenas de PEG unidas (por ejemplo, a través de lípidos PEGilados).

10 En algunas realizaciones, los LNP comprenden un lípido conjugado con polímero. El término "lípido conjugado con polímero" se refiere a una molécula que comprende una porción lipídica y una porción polimérica. Un ejemplo de lípido conjugado con polímero es un lípido PEGilado. El término "lípido pegilado" se refiere a una molécula que comprende una porción lipídica y una porción de polietilenglicol. Los lípidos PEGilados son conocidos en la técnica e incluyen 1-

15 (monometoxi-polietilenglicol)-2,3-dimiristoilglicerol (PEG-DMG) y similares.

20 Otros aminolípidos adecuados incluyen aquellos que tienen grupos de ácidos grasos alternativos y otros grupos dialquilamino, incluidos aquellos donde los sustituyentes de alquilo son diferentes (por ejemplo, N-etil-N-metilamino- y N-propil-N-etilamino-). En general, los aminolípidos que tienen cadenas acilo menos saturadas se dimensionan más fácilmente, en particular cuando los complejos deben dimensionarse por debajo de aproximadamente 0,3 micras para fines de esterilización por filtración. Se pueden utilizar aminolípidos que contengan ácidos grasos insaturados con longitudes de cadena de carbono en el rango de C₁₄ a C₂₂. También se pueden utilizar otros esqueletos para separar el grupo amino y la porción ácido graso o alquilo graso del aminolípido.

25 Los lípidos amino o catiónicos pueden tener al menos un grupo protonable o desprotonable, de modo que el lípido esté cargado positivamente a un pH igual o inferior al pH fisiológico (por ejemplo, pH 7,4), y neutro a un segundo pH, preferiblemente igual o superior al pH fisiológico. Por supuesto, se entenderá que la adición o eliminación de protones en función del pH es un proceso de equilibrio y que la referencia a un lípido cargado o neutro se refiere a la naturaleza de la especie predominante y no requiere que todo el lípido esté presente en la forma cargada o neutra. Los lípidos que tienen más de un grupo protonable o desprotonable, o que son zwitteriónicos, no están excluidos del uso en la invención.

30 Los lípidos protonables pueden tener un pKa del grupo protonable en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 11, por ejemplo, un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

35 Los LNP pueden incluir dos o más lípidos catiónicos. Los lípidos catiónicos pueden seleccionarse para aportar diferentes propiedades ventajosas. Por ejemplo, en el LNP se pueden utilizar lípidos catiónicos que difieren en propiedades como pKa amina, estabilidad química, vida media en circulación, vida media en tejido, acumulación neta en tejido o toxicidad. En particular, los lípidos catiónicos se pueden elegir de modo que las propiedades del LNP combinado sean más deseables que las propiedades de un LNP único de lípidos individuales.

40 El lípido catiónico puede estar presente en una proporción de aproximadamente 20 mol% a aproximadamente 70 o 75 mol% o de aproximadamente 45 a aproximadamente 65 mol% o de aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o aproximadamente 70 mol% respecto al lípido total presente en la nanopartícula lipídica. Los LNP pueden comprender de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en base molar de lípido catiónico, por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 65%, aproximadamente 60%, aproximadamente 50% o aproximadamente 40% en base molar (basándose en el 100% de moles totales de lípido en la nanopartícula lipídica). La relación entre el lípido catiónico y el ácido nucleico puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 15, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 13 o de aproximadamente 7 a aproximadamente 11. Específicamente, el liposoma puede tener una relación molar entre átomos de nitrógeno en el lípido catiónico y fosfatos en el ARN (relación N:P) de entre 1:1 y 20:1 como se describe en la Publicación Internacional N.º WO 2013/006825 A1. Alternativamente, el liposoma puede tener una relación N:P mayor que 20:1 o menor que 1:1.

(ii) Lípidos neutros y no catiónicos

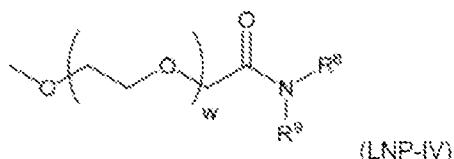
50 El lípido no catiónico puede ser un lípido neutro, un lípido aniónico o un lípido anfipático. Los lípidos neutros, cuando están presentes, pueden seleccionarse entre una serie de especies lipídicas que existen en forma zwitteriónica neutra o sin carga a pH fisiológico. Dichos lípidos incluyen, por ejemplo, diacilfosfatidilcolina, diacilfosfatidiletanolamina, ceramida, esfingomielina, dihidroesfingomielina, cefalina y cerebrósidos. La selección de lípidos neutros para su uso en las partículas aquí descritas generalmente se guía por la consideración, por ejemplo, del tamaño del LNP y la estabilidad del LNP en el torrente sanguíneo. Preferiblemente, el lípido neutro es un lípido que tiene dos grupos acilo (por ejemplo diacilfosfatidilcolina y diacilfosfatidiletanolamina).

55 Los lípidos neutros pueden contener ácidos grasos saturados con longitudes de cadena de carbono en el rango de C₁₀ a C₂₀. En otras realizaciones, se utilizan lípidos neutros con ácidos grasos mono o diinsaturados con longitudes de cadena de carbono en el rango de C₁₀ a C₂₀. Adicionalmente o alternativamente, se pueden utilizar lípidos neutros que tengan mezclas de cadenas de ácidos grasos saturados e insaturados.

- Los lípidos neutros adecuados incluyen, entre otros, distearoilofofstatidilcolina (DSPC), dioleoirofofstatidilcolina (DOPC), dipalmitofofstatidilcolina (DPPC), dioleoirofofstatidilglicerol (DOPG), dipalmitofofstatidilglicerol (DPPG), dioleoirofofstatidiletanolamina (DOPE), palmitoilofofstatidilcolina (POPC), palmitoilofofstatidiletanolamina (POPE), 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato de dioleoirofofstatidiletanolamina (DOPE-mal), 5 dipalmitofofstatidiletanolamina (DPPE), dimiristofofstatidiletanolamina (DMPE), dimiristofofstatidilcolina (DMPC), distearoilofofstatidil-ethanolamina (DSPE), SM, 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoilofofstatidil-ethanolamina (SOPE), colesterol o una mezcla de los mismos. Los lípidos aniónicos adecuados para su uso en LNP incluyen, entre otros, fosfatidilglicerol, cardiolipina, diacilfosfatidilserina, ácido diacilfosfatídico, N-dodecanoilofofstatidiletanolamina, N-succinilfofstatidiletanolamina, N-glutarilofofstatidiletanolamina, lisilfofstatidilglicerol y 10 otros grupos modificadores aniónicos unidos a lípidos neutros.
- Los lípidos anfipáticos se refieren a cualquier material adecuado donde la porción hidrófoba del material lipídico se orienta hacia una fase hidrófoba, mientras que la porción hidrófila se orienta hacia la fase acuosa. Dichos compuestos incluyen, entre otros, fosfolípidos, aminolípidos y esfingolípidos. Fosfolípidos representativos incluyen esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, palmitoilofoi fosfatidilcolina, 15 lisofosfatidilcolina, lisofatidiletanolamina, dipalmitofofstatidilcolina, dioleoirofofstatidilcolina, distearoilofofstatidilcolina o dilinoleoirofofstatidilcolina. También se pueden utilizar otros compuestos carentes de fósforo, como esfingolípidos, las familias de glicoesfingolípidos, diacilgliceroles y beta-aciloxiácidos. En algunas realizaciones, los LNP comprenden un lípido neutro seleccionado entre DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE y SM. En diversas realizaciones, la relación molar del lípido catiónico con el lípido neutro varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1.
- 20 En realizaciones preferidas, el lípido neutro es 1,2-diestearoilo-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC). La relación molar del lípido catiónico a DSPC puede estar en el rango de aproximadamente 2:1 a 8:1.
- El lípido no catiónico puede estar presente en una proporción de aproximadamente 5 mol% a aproximadamente 90 mol%, aproximadamente 5 mol% a aproximadamente 10 mol%, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o aproximadamente 90 mol% del lípido total presente en el LNP.
- 25 Los LNP pueden comprender de aproximadamente 0% a aproximadamente 15 o 45% en una base molar de lípido neutro, por ejemplo de aproximadamente 3 a aproximadamente 12% o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10%. Por ejemplo, los LNP pueden incluir aproximadamente 15%, aproximadamente 10%, aproximadamente 7,5% o aproximadamente 7,1% de lípido neutro sobre una base molar (basado en el 100% total de moles de lípidos en los LNP).
- 30 (iii) Esteroles
- El esterol puede ser preferiblemente colesterol.
- El esterol puede estar presente en una proporción de aproximadamente 10 mol% a aproximadamente 60 mol% o de 35 aproximadamente 25 mol% a aproximadamente 40 mol% del LNP. El esterol puede estar presente en una proporción de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o aproximadamente 60 mol% del lípido total presente en el LNP. Los LNP pueden comprender de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% sobre una base molar de esterol, por ejemplo aproximadamente 15% a aproximadamente 45%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 48%, aproximadamente 40%, aproximadamente 38,5%, aproximadamente 35%, 40, aproximadamente 34,4%, aproximadamente 31,5% o aproximadamente 31% sobre una base molar (basándose en el 100% de moles totales de lípido en el LNP).
- 40 (iv) Agentes reductores de agregación
- El agente reductor de agregación puede ser un lípido capaz de reducir la agregación.
- Ejemplos de dichos lípidos incluyen, pero no se limitan a, lípidos modificados con polietilenglicol (PEG), monosialogangliósido Gml y oligómeros de poliamida (PAO) tales como los descritos en la Patente de EEUU Nº 6.320.017. Otros compuestos con fracciones de barrera estérica, hidrófilas y no cargadas que evitan la agregación 45 durante la formulación, como PEG, Gml o ATTA, también pueden acoplarse a los lípidos. Los lípidos ATTA se describen, por ejemplo, en la Patente de EEUU Nº 6.320.017 y los conjugados de PEG-lípido se describen, por ejemplo, en las Patentes de EEUU Nº 5.820.873, 5.534.499 y 5.885.613.
- El agente reductor de agregación puede seleccionarse, por ejemplo, entre un polietilenglicol (PEG)-lípido que incluye, sin limitación, un PEG-diacilglicerol (DAG), un PEG-dialquulglicerol, un PEG-dialquiloxypropilo (DAA), un PEG-50 fosfolípido, una PEG-ceramida (Cer), o una mezcla de los mismos (tal como PEG-Cer₁₄ o PEG-Cer₂₀). El conjugado PEG-DAA puede ser, por ejemplo, un PEG-dilauroloxypropilo (C₁₂), un PEG-dimiristiloxypropilo (C₁₄), un PEG-dipalmitiloxypropilo (C₁₆) o un PEG-diesteariloxypropilo (C₁₈). Otros lípidos pegilados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol-didimiristoil glicerol (C₁₄-PEG o PEG-C₁₄, donde PEG tiene un peso molecular promedio de 2.000 Da) (PEG-DMG); (R)-2,3-bis(octadeciloxi)propil-1-(metoxi poli(etylenglicol)2000)propilcarbamato) (PEG-DSG); PEG-55 carbamoil-1,2-dimiristiloxypropilamina, donde PEG tiene un peso molecular promedio de 2.000 Da (PEG-cDMA); N-acetilgalactosamina-((R)-2,3-bis(octadeciloxi)propil-1-(metoxipoli(etylenglicol)2000)propilcarbamato)) (GalNAc-PEG-DSG); mPEG (mw2000)-diastearoilofofstatidil-ethanolamina (PEG-DSPE); y polietilenglicol-dipalmitoilofofstatidilglicerol (PEG-DPG).

Preferiblemente, el agente reductor de agregación puede seleccionarse entre PEG-DMG o PEG-c-DMA.

En realizaciones preferidas, el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN del primer aspecto, está complejado con uno o más lípidos formando así nanopartículas lipídicas (LNP), donde las LNP comprenden adicionalmente un lípido PEGilado de Fórmula (LNP-IV):



5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo R^8 y R^9 en cada caso independientemente una cadena alquílica lineal o ramificada, saturada o insaturada que contiene de 10 a 30 átomos de carbono, donde la cadena alquílica está opcionalmente interrumpida por uno o más enlaces éster; y w tiene un valor medio que varía de 30 a 60.

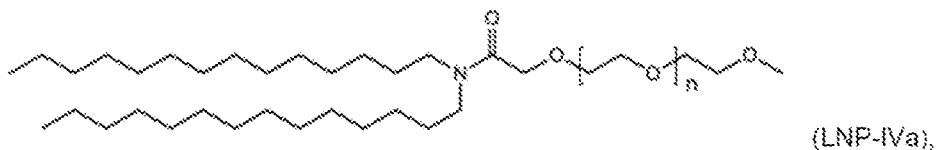
10 En algunas de las realizaciones anteriores del lípido PEGilado según la Fórmula (LNP-IV), R^8 y R^9 no son ambos n-octadecilo cuando w es 42. En algunas otras realizaciones, R^8 y R^9 son cada uno independientemente una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada que contiene de 10 a 18 átomos de carbono. En algunas realizaciones, R^8 y R^9 son cada uno independientemente una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 12 a 16 átomos de carbono. En algunas realizaciones, R^8 y R^9 son cada uno independientemente una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, R^8 y R^9 son cada uno independientemente una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 14 átomos de carbono. En otras realizaciones, R^8 y R^9 son cada uno independientemente una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 16 átomos de carbono. En aún más realizaciones, R^8 y R^9 son cada uno independientemente una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 18 átomos de carbono. En otras realizaciones más, R^8 es una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 12 átomos de carbono y R^9 es una cadena alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 14 átomos de carbono.

15

20 En diversas realizaciones, w abarca un rango que se selecciona de modo que la porción PEG del lípido PEGilado según la Fórmula (LNP-IV) tenga un peso molecular promedio de aproximadamente 400 a aproximadamente 6.000 g/mol. En algunas realizaciones, el w promedio es aproximadamente 50.

25 En realizaciones preferidas del segundo aspecto, R^8 y R^9 en el lípido PEGilado según la Fórmula (LNP-IV) son cadenas alquilo saturadas.

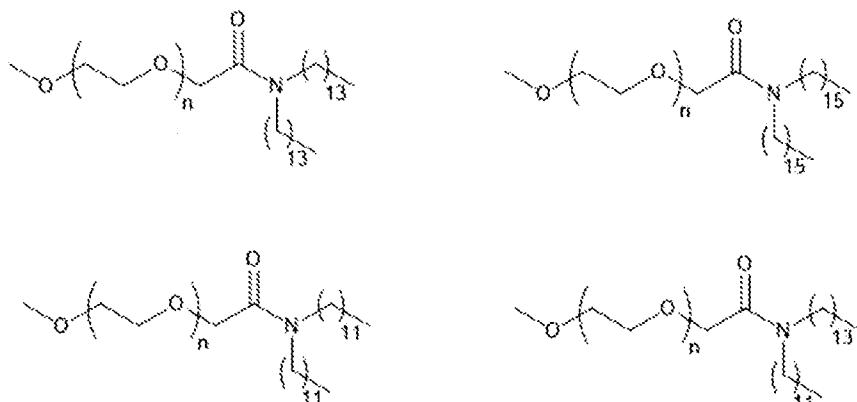
En una realización particularmente preferida del segundo aspecto, el ARN artificial del primer aspecto está complejado con uno o más lípidos formando así nanopartículas lipídicas (LNP), comprendiendo las LNP adicionalmente un lípido PEGilado donde el lípido PEG es de Fórmula (LNP-IVa)



30 donde n tiene un valor medio que varía de 30 a 60, tal como aproximadamente 28 a aproximadamente 32, aproximadamente 30 a aproximadamente 34, 32 a aproximadamente 36, aproximadamente 34 a aproximadamente 38, 36 a aproximadamente 40, aproximadamente 38 a aproximadamente 42, 40 a aproximadamente 44, aproximadamente 42 a aproximadamente 46, 44 a aproximadamente 48, aproximadamente 46 a aproximadamente 50, 48 a aproximadamente 52, aproximadamente 50 a aproximadamente 54, 52 a aproximadamente 56, aproximadamente 54 a aproximadamente 58, 56 a aproximadamente 60, aproximadamente 58 a aproximadamente 62. En realizaciones preferidas, n es aproximadamente 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54. En una realización más preferida, n tiene un valor medio de 49.

35

En otras realizaciones, el lípido PEGilado tiene una de las siguientes estructuras:



donde n es un número entero seleccionado de manera que el peso molecular promedio del lípido PEGilado sea aproximadamente 2.500 g/mol, más preferiblemente n sea aproximadamente 49.

Se proporcionan más ejemplos de PEG-lípidos adecuados en ese contexto en la US20150376115A1 y la 5 WO2015199952.

En algunas realizaciones, los LNP incluyen menos de aproximadamente 3, 2 o 1 mol por ciento de PEG o lípido modificado con PEG, en base a los moles totales de lípido en el LNP. En otras realizaciones, los LNP comprenden de 10 aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % del lípido modificado con PEG en base molar, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2% aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5% o aproximadamente 0,3% en base molar (en base a 100% de moles totales de lípidos en el LNP). En realizaciones preferidas, los LNP comprenden de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 2,0% del lípido modificado con PEG sobre una base molar, por ejemplo, aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,9%, aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8%, 15 aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,6 a aproximadamente 1,8%, en particular aproximadamente 1,4%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,6%, aproximadamente 1,7%, aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,9%, más preferiblemente 1,7% (basado en el 100% de moles totales de lípidos en el LNP).

En diversas realizaciones, la relación molar del lípido catiónico al lípido PEGilado varía de aproximadamente 100:1 a 20 aproximadamente 25:1.

Composición del LNP

La composición de los LNP puede verse influenciada, entre otras cosas, por la selección del componente lipídico catiónico, el grado de saturación lipídica catiónica, la naturaleza de la PEGilación, la proporción de todos los componentes y parámetros biofísicos como su tamaño. En un ejemplo de Semple et al. (Semple et al. *Nature Biotech.* 25 2010 28: 172-176), la composición de LNP estaba compuesta por 57,1% de lípido catiónico, 7,1% de dipalmitoilfosfatidilcolina, 34,3% de colesterol y 1,4% de PEG-c-DMA (Basha et al. *Mol Ther.* 2011 19:2186-2200).

Los LNP pueden comprender de aproximadamente 35 a aproximadamente 45% de lípidos catiónicos, de 30 aproximadamente 40% a aproximadamente 50% de lípidos catiónicos, de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% de lípidos catiónicos y/o de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% de lípidos catiónicos. La relación entre el lípido y el ácido nucleico puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 30:1 y/o al menos 30:1.

El peso molecular promedio de la fracción PEG en los lípidos modificados con PEG puede variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 8.000 Dalton (por ejemplo, de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 Dalton). En una realización preferida, el peso molecular promedio de la fracción PEG es de aproximadamente 2.000 Dalton.

35 La concentración del agente reductor de agregación puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mol% por cada 100 mol% totales de lípidos en el LNP. En algunas realizaciones, los LNP incluyen menos de aproximadamente 3, 2 o 1 mol% de PEG o lípido modificado con PEG, en base a los moles totales de lípidos en el LNP. En otras realizaciones, los LNP comprenden de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% del lípido modificado con PEG en base molar, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 40 aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,5% o aproximadamente 0,3% en base molar (en base a 100% de moles totales de lípidos en el LNP).

Diferentes LNP que tienen diferentes proporciones molares de lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos (o neutros), esterol (por ejemplo, colesterol) y agente reductor de agregación (como un lípido modificado con PEG) sobre una base 45 molar (basada en los moles totales de lípidos en las nanopartículas lipídicas) como se muestran en la Tabla 7 a continuación. En realizaciones preferidas, la formulación de nanopartículas lipídicas de la invención consiste

esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de aproximadamente 20-70% de lípido catiónico: 5-45% de lípido neutro: 20-55% de colesterol, 0,5-15% de lípido modificado con PEG, más preferiblemente en proporciones molares de aproximadamente 20-60% de lípido catiónico: 5-25% de lípido neutro: 25-55% de colesterol: 0,5-15% de lípido modificado con PEG.

5

Tabla 7: Formulaciones basadas en lípidos

#	Relación molar de Lípidos (basada en 100% total moles de lípidos en la nanopartícula de lípidos)			
	De lípido catiónico	Lípido no catiónico (o Neutro)	Esterol	Agente Reductor de Agregación (por ejemplo, lípido PEG)
1	de aproximadamente 35% a aproximadamente 65% %	de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% o 15 %	de aproximadamente 15% a aproximadamente 45 %	de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (de manera preferente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% o 3%)
2	de aproximadamente 20% a aproximadamente 70%	de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%	de aproximadamente 20% a aproximadamente 55%	de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (de manera preferente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% o 3%)
3	de aproximadamente 45% a aproximadamente 65%	de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%	de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%	de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%
4	de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%	de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%	de aproximadamente 25% a aproximadamente 40%	de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (de manera preferente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%)
5	aproximadamente 40%	aproximadamente 10%	de aproximadamente 25% a aproximadamente 55%	aproximadamente 10%
6	aproximadamente 35%	aproximadamente 15%		aproximadamente 10%
7	aproximadamente 52%	aproximadamente 13%		aproximadamente 5%
8	aproximadamente 50%	aproximadamente 10%		aproximadamente 1,5%

Los LNP pueden presentarse como liposomas o lipoplexos como se describe con más detalle a continuación.

Preferiblemente, las nanopartículas lipídicas (LNP) comprenden: (a) al menos un ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, (b) un lípido catiónico, (c) un agente reductor de agregación (tal como un lípido de polietilenglicol (PEG) o un lípido modificado con PEG), (d) opcionalmente un lípido no catiónico (tal como un lípido neutro), y (e) opcionalmente, un esterol.

10

En algunas realizaciones, los LNP comprenden un lípido de Fórmula (LNP-III), un ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN como se definió anteriormente, un lípido neutro, un esteroide y un lípido PEGilado. En realizaciones preferidas, el lípido de Fórmula (LNP-III) es el compuesto lipídico (LNP-III-3), el lípido neutro es DSPC, el esteroide es colesterol y el lípido PEGilado es el compuesto de Fórmula (LNP-IVa).

15

En una realización preferida, el LNP consiste esencialmente en (i) al menos un lípido catiónico; (ii) un lípido neutro; (iii) un esterol, por ejemplo colesterol; y (iv) un PEG-lípido, por ejemplo PEG-DMG o PEG-cDMA, en una proporción molar de aproximadamente 20-60% de lípido catiónico: 5-25% de lípido neutro: 25-55% de esterol; 0,5-15% de PEG-lípido.

20

En realizaciones particularmente preferidas del segundo aspecto, el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN del primer aspecto, está complejado con uno o más lípidos formando así nanopartículas lipídicas (LNP), donde las LNP consisten esencialmente en

(i) al menos un lípido catiónico como se define aquí, preferiblemente un lípido de Fórmula (LNP-III), más preferiblemente el lípido (LNP-III-3);

(ii) un lípido neutro como se define aquí, preferiblemente 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC);

(iii) un esteroide o análogo de esteroide como se define aquí, preferiblemente colesterol; y

5 (iv) un PEG-lípido como se define aquí, p. ej. PEG-DMG o PEG-cDMA, preferiblemente un lípido PEGilado de Fórmula (LNP-IVa), en donde (i) a (iv) están en una relación molar de aproximadamente 20-60% de lípido catiónico: 5-25% de lípido neutro: 25-55% de esterol; 0,5-15% de PEG-lípido.

En una realización preferida, la nanopartícula lipídica comprende: un lípido catiónico con Fórmula (LNP-III) y/o un lípido PEG con Fórmula (LNP-IV), opcionalmente un lípido neutro, preferiblemente 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y opcionalmente un esteroide, preferiblemente colesterol, donde la relación molar entre el lípido catiónico y DSPC está opcionalmente en el rango de aproximadamente 2:1 a 8:1, donde la relación molar del lípido catiónico a colesterol está opcionalmente en el rango de aproximadamente 2:1 a 1:1.

10 En una realización particular preferida, las nanopartículas lipídicas (LNP), tienen una relación molar de aproximadamente 50:10:38,5:1,5, preferiblemente 47,5:10:40,8:1,7 o más preferiblemente 47,4:10:40,9:1,7 (es decir, proporción (mol%) de lípido catiónico (preferiblemente lípido LNP-III-3), DSPC, colesterol y PEG-lípido ((preferiblemente PEG-lípido de Fórmula (LNP-IVa) con n = 49); solubilizado en etanol).

15 La cantidad total de ácido nucleico, preferiblemente ARN en las nanopartículas lipídicas, puede variar y se define dependiendo, por ejemplo, de la relación p/p entre el ARN y los lípidos totales. En una realización de la invención, la relación entre el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y el lípido total es inferior a 0,06 p/p, preferiblemente entre 0,03 p/p y 0,04 p/p.

Tamaño del LNP

Según algunas realizaciones, las LNP tienen un tamaño de diámetro medio de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, tal como de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 250 nm, por ejemplo, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 200 nm.

20 25 Según algunas realizaciones, se pueden utilizar LNP más pequeños. Dichas partículas pueden comprender un diámetro desde menos de 0,1 um hasta 100 nm, como, por ejemplo, pero sin limitarse a, menos de 0,1 um, menos de 1,0 um, menos de 5 um, menos de 10 um, menos de 15 um, menos de 20 um, menos de 25 um, menos de 30 um, menos de 35 um, menos de 40 um, menos de 50 um, menos de 55 um, menos de 60 um, menos de 65 um, menos de 70 um, menos de 75 um, menos de 80 um, menos de 85 um, menos de 90 um, menos de 95 um, menos de 100 um,

30 menos de 125 um, menos de 150 um, menos de 175 um, menos de 200 um, menos de 225 um, menos de 250 ... um, menos de 250 um, menos de 275 um, menos de 300 um, menos de 325 um, menos de 350 um, menos de 375 um, menos de 400 um, menos de 425 um, menos de 450 um, menos de 475 um, menos de 500 um, menos de 525 um, menos de 550 um, menos de 575 um, menos de 600 um, menos de 625 um, menos de 650 um, menos de 675 um,

35 menos de 700 um, menos de 725 um, menos de 750 um, menos de 775 um, menos de 800 um, menos de 825 um, menos de 850 um, menos de 875 um, menos de 900 um, menos de 925 um, menos de 950 um, menos de 975 um, En otra realización, los ácidos nucleicos pueden administrarse utilizando LNP más pequeños que pueden comprender un diámetro de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 20 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 30 nm,

40 de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 40 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 10 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 20 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 30 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 40 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 50 nm, de

45 aproximadamente 5 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 nm, de

50 aproximadamente 20 a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 nm, de

55 aproximadamente 20 a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 nm, de

60 aproximadamente 50 a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 nm y/o de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 nm.

Según algunas realizaciones, el LNP puede tener un diámetro mayor que 100 nm, mayor que 150 nm, mayor que 200 nm, mayor que 250 nm, mayor que 300 nm, mayor que 350 nm, mayor que 400 nm, mayor que 450 nm, mayor que

500 nm, mayor que 550 nm, mayor que 600 nm, mayor que 650 nm, mayor que 700 nm, mayor que 750 nm, mayor que 800 nm, mayor que 850 nm, mayor que 900 nm, mayor que 950 nm o mayor que 1.000 nm.

Según otras realizaciones, las LNP tienen una distribución de tamaño de partícula monomodal (es decir, no son bimodales ni polimodales).

5 Otros componentes

Los LNP pueden comprender además uno o más lípidos y/u otros componentes además de los mencionados anteriormente.

Se pueden incluir otros lípidos en las composiciones de liposomas para una variedad de propósitos, tales como para prevenir la oxidación de lípidos o para unir ligandos a la superficie de los liposomas. En las LNP pueden estar presentes diversos lípidos, incluidos lípidos anfipáticos, neutros, catiónicos y aniónicos. Estos lípidos pueden utilizarse solos o en combinación.

10 Los componentes adicionales que pueden estar presentes en un LNP incluyen componentes estabilizadores de bicapa tales como oligómeros de poliamida (véase, por ejemplo, la Patente de EEUU Nº 6.320.017), péptidos, proteínas y detergentes.

15 Liposomas

En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, se formulan/proporcionan como liposomas.

20 Los liposomas basados en lípidos catiónicos pueden formar complejos con ácidos nucleicos cargados negativamente (p. ej. ARN) a través de interacciones electrostáticas, resultando en complejos que ofrecen biocompatibilidad, baja toxicidad y la posibilidad de producción a gran escala requerida para aplicaciones clínicas *in vivo*. Los liposomas pueden fusionarse con la membrana plasmática para su absorción; una vez dentro de la célula, los liposomas se procesan a través de la vía endocítica y luego el ácido nucleico se libera del endosoma/transportador al citoplasma. Los liposomas han sido considerados durante mucho tiempo como vehículos de administración de fármacos debido a su biocompatibilidad superior, dado que los liposomas son básicamente análogos de las membranas biológicas y 25 pueden prepararse a partir de fosfolípidos naturales y sintéticos (Int J Nanomedicine. 2014; 9: 1833-1843).

25 Los liposomas generalmente constan de una bicapa lipídica que puede estar compuesta de (fosfo)lípidos catiónicos, aniónicos o neutros y colesterol, la cual encierra un núcleo acuoso. Tanto la bicapa lipídica como el espacio acuoso pueden incorporar compuestos hidrófobos o hidrófilos, respectivamente. Los liposomas pueden tener una o más membranas lipídicas. Los liposomas pueden ser de una sola capa, denominados unilamelares, o de varias capas, 30 denominados multilamelares.

30 Las características y el comportamiento de los liposomas *in vivo* se pueden modificar mediante la adición de un recubrimiento de polímero hidrófilo, por ejemplo polietilenglicol (PEG), a la superficie del liposoma para conferir estabilización estérica. Además, los liposomas se pueden utilizar para una orientación específica mediante la unión de ligandos (por ejemplo anticuerpos, péptidos y carbohidratos) a su superficie o al extremo terminal de las cadenas 35 de PEG unidas (Front Pharmacol. 2015 1 de diciembre; 6:286).

35 Los liposomas suelen presentarse como vesículas esféricas y su tamaño puede variar desde 20 nm hasta unas pocas micras.

40 Los liposomas pueden ser de diferentes tamaños, como, entre otros, una vesícula multilamellar (MLV) que puede tener cientos de nanómetros de diámetro y puede contener una serie de bicapas concéntricas separadas por estrechos compartimentos acuosos, una pequeña vesícula unicelular (SUV) que puede tener menos de 50 nm de diámetro y una vesícula unilamellar grande (LUV) que puede tener entre 50 y 500 nm de diámetro. El diseño de liposomas puede incluir, entre otros, opsoninas o ligandos para mejorar la unión de los liposomas a tejidos no saludables o para activar eventos como, entre otros, la endocitosis. Los liposomas pueden contener un pH bajo o alto para mejorar la administración de las formulaciones farmacéuticas.

45 Como ejemplo no limitativo, los liposomas, tales como vesículas de membrana sintéticas, se pueden preparar mediante los métodos, aparatos y dispositivos descritos en las publicaciones de patente de EEUU nº US20130177638, US20130177637, US20130177636, US20130177635, US20130177634, US20130177633, US20130183375, US20130183373 y US20130183372. La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, puede estar encapsulada por el liposoma y/o puede estar contenida en un núcleo acuoso que luego puede ser encapsulado por el liposoma (véase las Publicaciones Internacionales Nº WO2012031046, WO2012031043, WO2012030901 y WO2012006378 y Publicación de Patente de EEUU Nº 50 US20130189351, US20130195969 y US20130202684).

55 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito se puede formular en liposomas tales como, pero sin limitarse a, liposomas DiLa2 (Marina Biotech, Bothell, WA), SMARTICLES® (Marina Biotech, Bothell, WA), liposomas neutros basados en DOPC (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina) (por ejemplo, administración de ARNi para cáncer de ovario (Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5(12):1708-1713); incorporado en este documento como referencia en su totalidad) y liposomas recubiertos con hialuronano (Quiet Therapeutics, Israel).

Lipoplejos

De acuerdo con algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, se proporcionan/formulan como lipoplejos, es decir, bicapas lipídicas catiónicas intercaladas entre capas de ácido nucleico.

- 5 Los lípidos catiónicos, como DOTAP, (1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano) y DOTMA (metilsulfato de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetil-amonio) pueden formar complejos o lipoplejos con ácidos nucleicos cargados negativamente para formar nanopartículas por interacción electrostática, proporcionando una alta eficiencia de transfección *in vitro*.

Nanoliposomas

- 10 De acuerdo con algunas realizaciones, se proporcionan/formulan moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, como nanoliposomas basados en lípidos neutros, tales como nanoliposomas basados en 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (DOPC) (Adv Drug Deliv Rev. 2014 febrero; 66:110-116).

Emulsiones

- 15 Según algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, se proporcionan/formulan como emulsiones. En otra realización, dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, se formulan en una emulsión catiónica aceite-en-agua, donde la partícula de emulsión comprende un núcleo de aceite y un lípido catiónico que puede interactuar con el o los ácidos nucleicos que anclan la molécula a la partícula de emulsión (véase la Publicación 20 Internacional Nº WO2012006380). En algunas realizaciones, dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, se formula en una emulsión agua-en-aceite que comprende una fase hidrófoba continua en la que se dispersa la fase hidrófila. A modo de ejemplo no limitativo, la emulsión se puede elaborar mediante los métodos descritos en la Publicación Internacional Nº WO201087791.

Compuestos (poli)catiónicos y portadores poliméricos

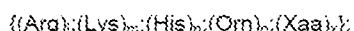
- 25 De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, está complejado o asociado con un compuesto catiónico o policatiónico ("compuesto (poli)catiónico") y/o un portador polimérico.

El término "compuesto (poli)catiónico" se refiere típicamente a una molécula cargada, que está cargada positivamente (cátion) a un valor de pH típicamente de 1 a 9, preferiblemente a un valor de pH de o inferior a 9 (por ejemplo de 5 a 9), de o inferior a 8 (por ejemplo de 5 a 8), de o inferior a 7 (por ejemplo de 5 a 7), más preferiblemente a pH fisiológico, por ejemplo de 7,3 a 7,4.

Por consiguiente, un "compuesto (poli)catiónico" puede ser cualquier compuesto o polímero con carga positiva, preferiblemente un péptido o proteína catiónica, que esté cargado positivamente en condiciones fisiológicas, particularmente en condiciones fisiológicas *in vivo*. Un "péptido o proteína (poli)catiónico" puede contener al menos un aminoácido con carga positiva, o más de un aminoácido con carga positiva, por ejemplo seleccionado entre Arg, His, Lys u Orn, como se describe a continuación.

Aminoácidos, péptidos y proteínas (poli)catiónicos

- 40 Los compuestos (poli)catiónicos que son agentes particularmente preferidos para la formación de complejos o la asociación de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, incluyen protamina, nucleolina, espermina o espermidina, u otros péptidos o proteínas catiónicos, tales como poli-L-lisina (PLL), poliarginina, polipéptidos básicos, péptidos de penetración celular (CPP), incluidos péptidos de unión al VIH, Tat del VIH-1 (VIH), péptidos derivados de Tat, Penetratina, péptidos derivados o análogos de VP22, HSV VP22 (herpes simple), MAP, KALA o dominios de transducción de proteínas (PTD), PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en arginina, péptidos ricos en lisina, péptido(s) MPG, Pep-1, L-oligómeros, péptido(s) de calcitonina, péptidos derivados de Antennapedia (particularmente de *Drosophila antennapedia*), pAntp, plsl, FGF, lactoferrina, transportano, buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP o histonas. Más preferiblemente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, está complejado con protamina u oligofectamina, más preferiblemente con protamina. Alternativa o adicionalmente, dichos péptidos o proteínas catiónicos o policatiónicos pueden seleccionarse entre proteínas o péptidos de la siguiente fórmula general (CAT-I):



(CAT-I)

55 donde $l + m + n + o + x = 8-15$, y l, m, n, o independientemente uno del otro pueden ser cualquier número seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, siempre que el contenido total de Arg, Lys, His y Orn represente al menos el 50% de todos los aminoácidos del oligopéptido; y Xaa puede ser cualquier aminoácido seleccionado entre aminoácidos nativos (= de origen natural) o no nativos excepto Arg, Lys, His u Orn; y x puede ser cualquier número seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que el contenido total de Xaa no supere el 50% de todos los aminoácidos

del oligopéptido. Los péptidos catiónicos particularmente preferidos en este contexto son, por ejemplo Arg₇, Arg₈, Arg₉, H₃R₉, R₉H₃, H₃R₉H₃, YSSR₉SSY, (RKH)₄, Y(RKH)₂R, etc.

En este contexto, se hace referencia al documento WO 2009/030481.

Polisacáridos (poli)catiónicos

- 5 Otros compuestos (poli)catiónicos preferidos para la complejación o asociación con la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito incluyen polisacáridos (poli)catiónicos, por ejemplo quitosano, polibreno, polímeros catiónicos, por ejemplo polietilenimina (PEI).

Lípidos (poli)catiónicos

- 10 Otros compuestos (poli)catiónicos preferidos para la complejación o asociación con la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito incluyen lípidos (poli)catiónicos, por ejemplo DOTMA: cloruro de [1-(2,3-sioleloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio, DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: dioleil fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: dioctadecilamidoglicilsperrmina, DIMRI: bromuro de dimiristo-oxipropil dimetil hidroxietil amonio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano, DC-6-14: cloruro de O,O-ditetradecanoil-N-(alfa-trimetilamonio-acetil)-diethanolamina, CLIP1: cloruro de rac-[2,3-dioctadeciloxipropil](2-hidroxietil)-dimetilamonio, CLIP6: rac-[2(2,3-dihexadeciloxipropil-oximetiloxi)etil]trimetilamonio, CLIP9: rac-[2(2,3-dihexadecil-oxipropil-oxisucciniloxi)etil]-trimetilamonio, u oligofectamina.

Polímeros (poli)catiónicos

- 20 Otros compuestos (poli)catiónicos preferidos para la complejación o asociación con la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito incluyen polímeros (poli)catiónicos, por ejemplo poliaminoácidos modificados, tales como polímeros de beta-aminoácidos o poliamidas inversas, etc., polietilenos modificados, tales como PVP (bromuro de poli(N-etil-4-vinilpiridinio)), etc., acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (metilacrilato de poli(dimetilaminoetilo)), etc., amidoaminas modificadas tales como pAMAM (poli(amidoamina)), etc., polibetaaminoéster modificado (PBAE), tales como polímeros de diacrilato de 1,4 butanodiol-co-5-amino-1-pentanol modificados con extremos diamina, etc., dendrímeros, tales como dendrímeros de polipropilamina o dendrímeros basados en pAMAM, etc., poliimina(s), tales como PEI: poli(etilenimina), poli(propilenimina), etc., polialilamina, polímeros basados en cadena principal de azúcar, tales como polímeros basados en ciclodextrina, polímeros basados en dextrano, quitosano, etc., polímeros basados en una cadena principal silano, tales como copolímeros PMOXA-PDMS, etc., o polímeros en bloque consistentes en una combinación de uno o más bloques catiónicos (por ejemplo seleccionados de un polímero catiónico como el mencionado anteriormente) y de uno o más bloques hidrófilos o hidrófobos (por ejemplo, polietilenglicol).

Portadores poliméricos

- De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito puede complejarse o asociarse con un portador polimérico.
- 35 Un "portador polimérico" utilizado según la invención podría ser un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro. Los componentes catiónicos reticulados por disulfuro pueden ser iguales o diferentes entre sí. El portador polimérico también puede contener otros componentes.

- También se prefiere particularmente que el portador polimérico utilizado según la presente invención comprenda mezclas de péptidos catiónicos, proteínas o polímeros y opcionalmente otros componentes como se define aquí que 40 están reticulados por enlaces disulfuro como se describe en este documento. En este contexto, se hace referencia a la descripción del documento WO 2012/013326.

- 45 En este contexto, los componentes catiónicos que forman la base para el portador polimérico mediante reticulación por disulfuro se seleccionan típicamente de cualquier péptido, proteína o polímero (poli)catiónico adecuado para este propósito, en particular cualquier péptido, proteína o polímero (poli)catiónico capaz de complejarse, y por tanto preferiblemente condensar, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, o cualquier otro ácido nucleico como se describe aquí. El péptido, proteína o polímero (poli)catiónico es preferiblemente una molécula lineal, sin embargo también se pueden utilizar péptidos, proteínas o polímeros (poli)catiónicos ramificados.

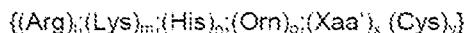
- 50 Cada proteína, péptido o polímero (poli)catiónico reticulable por disulfuro del portador polimérico que puede usarse para formar complejos con la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, contiene preferiblemente al menos una fracción -SH, más preferiblemente al menos un residuo cisteína o cualquier otro grupo químico con una fracción -SH, capaz de formar un enlace disulfuro tras la condensación con al menos otra proteína, péptido o polímero (poli)catiónico como componente catiónico del portador polimérico como se menciona en este documento. El portador polimérico que puede utilizarse para complejarse la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito, puede estar formado preferiblemente por componentes (poli)catiónicos reticulados con disulfuro.

Portadores poliméricos que comprenden péptidos o proteínas (poli)catiónicos

Según una primera alternativa, al menos un componente (poli)catiónico del portador polimérico que puede utilizarse para complejarse la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o cualquier otro ácido nucleico aquí

descrito, puede seleccionarse entre péptidos o proteínas (poli)catiónicos. Dichos péptidos o proteínas (poli)catiónicos presentan preferiblemente una longitud de aproximadamente 3 a 100 aminoácidos, preferiblemente una longitud de aproximadamente 3 a 50 aminoácidos, más preferiblemente una longitud de aproximadamente 3 a 25 aminoácidos, por ejemplo una longitud de aproximadamente 3 a 10, 5 a 15, 10 a 20 o 15 a 25 aminoácidos. Alternativa o adicionalmente, dichos péptidos o proteínas (poli)catiónicos pueden tener un peso molecular de aproximadamente 0,01 kDa a aproximadamente 100 kDa, incluyendo un peso molecular de aproximadamente 0,5 kDa a aproximadamente 100 kDa, preferiblemente de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 50 kDa, incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 30 kDa.

- 5 En el caso específico de que el componente catiónico del portador polimérico comprenda un péptido o proteína (poli)catiónico, las propiedades catiónicas del péptido o proteína (poli)catiónico o del portador polimérico entero, si el portador polimérico está compuesto enteramente de péptidos o proteínas (poli)catiónicos, pueden determinarse en función de su contenido de aminoácidos catiónicos. Preferiblemente, el contenido de aminoácidos catiónicos en el péptido o proteína (poli)catiónico y/o el portador polimérico es al menos 10%, 20% o 30%, preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, 60% o 70%, pero también preferiblemente al menos 80%, 90% o incluso 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, lo más preferiblemente al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o puede estar en el rango de aproximadamente 10% a 90%, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 15% a 75%, incluso más preferiblemente en el rango de aproximadamente 20% a 50%, por ejemplo 20, 30, 40 o 50%, o en un rango formado por cualquiera de dos valores mencionados anteriormente, siempre que el contenido de todos los aminoácidos, por ejemplo catiónicos, lipofílicos, hidrófilos, aromáticos y otros 10 aminoácidos, en el péptido o proteína (poli)catiónico, o en todo el portador polimérico, si el portador polimérico está completamente compuesto de péptidos o proteínas catiónicos o policatiónicos, sea del 100%. Según una realización preferida, el péptido o proteína (poli)catiónico del portador polimérico, cuando se define de acuerdo con la fórmula $\{(Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o(Xaa)_x\}$ (fórmula (CAT-I)) como se muestra anteriormente y que comprende o se modifica 15 adicionalmente para comprender al menos una fracción -SH, puede seleccionarse, sin limitarse a ello, de la subfórmula (CAT-Ia):
- 20



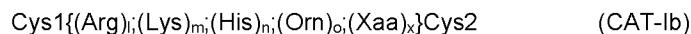
(CAT-Ia)

donde (Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o y x son como se definen aquí, Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado entre aminoácidos nativos (= de origen natural) o no nativos excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e y es cualquier número seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, siempre que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) 25 represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido.

Esta realización puede aplicarse a situaciones en las que el péptido o proteína (poli)catiónico del portador polimérico, por ejemplo cuando se define de acuerdo con la fórmula empírica $\{(Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o(Xaa)_x\}$ (fórmula (CAT-I)) como se muestra anteriormente comprende o ha sido modificado con al menos una cisteína como fracción -SH en el 30 significado anterior, de manera que el péptido catiónico o policatiónico como componente catiónico lleva al menos una cisteína que es capaz de formar un enlace disulfuro con otros componentes del portador polimérico.

Algunos ejemplos pueden comprender cualquiera de las siguientes secuencias: Cys(Arg₇) (SEQ ID NO: 3048), Cys(Arg₈) (SEQ ID NO: 3049), Cys(Arg₉) (SEQ ID NO: 3050), Cys(Arg₁₀) (SEQ ID NO: 3051), Cys(Arg₁₁) (SEQ ID NO: 3052), Cys(Arg₁₂) (SEQ ID NO: 3047), Cys(Arg₁₃) (SEQ ID NO: 3053), Cys(Arg₁₄) (SEQ ID NO: 3054), Cys(Arg₁₅) (SEQ ID NO: 3055), Cys(Arg₁₆) (SEQ ID NO: 3056), Cys(Arg₁₇) (SEQ ID NO: 3057), Cys(Arg₁₈) (SEQ ID NO: 3058), Cys(Arg₁₉) (SEQ ID NO: 3059), Cys(Arg₂₀) (SEQ ID NO: 3060).

Según otra realización particularmente preferida, el péptido o proteína (poli)catiónico del portador polimérico, cuando se define según la fórmula $\{(Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o(Xaa)_x\}$ (fórmula (CAT-II)) como se muestra anteriormente, puede seleccionarse, sin estar restringido a, la subfórmula (CAT-Ib):



donde la fórmula empírica $\{(Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o(Xaa)_x\}$ (la fórmula (CAT-I) es como se define aquí y forma un núcleo de una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la fórmula (semiempírica) (CAT-II) y donde Cys1 y Cys2 son cisteínas proximales o terminales a (Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o(Xaa)_x. Los ejemplos pueden comprender cualquiera de las secuencias anteriores flanqueadas por dos Cys y las siguientes secuencias: Cys(Arg₇)Cys (SEQ ID NO: 3033), Cys(Arg₈)Cys (SEQ ID NO: 3034), Cys(Arg₉)Cys (SEQ ID NO: 3035), Cys(Arg₁₀)Cys (SEQ ID NO: 3036), Cys(Arg₁₁)Cys (SEQ ID NO: 3037), Cys(Arg₁₂)Cys (SEQ ID NO: 3046), Cys(Arg₁₃)Cys (SEQ ID NO: 3038), Cys(Arg₁₄)Cys (SEQ ID NO: 3039), Cys(Arg₁₅)Cys (SEQ ID NO: 3040), Cys(Arg₁₆)Cys (SEQ ID NO: 3041), Cys(Arg₁₇)Cys (SEQ ID NO: 3042), Cys(Arg₁₈)Cys (SEQ ID NO: 3043), Cys(Arg₁₉)Cys (SEQ ID NO: 3044), Cys(Arg₂₀)Cys (SEQ ID NO: 3045).

- 55 Esta realización puede aplicarse a situaciones en las que el péptido o proteína (poli)catiónico del portador polimérico, por ejemplo cuando se define de acuerdo con la fórmula empírica $\{(Arg)_i(Lys)_m(His)_n(Orn)_o(Xaa)_x\}$ (CAT-I) como se muestra anteriormente, se ha modificado con al menos dos cisteínas como fracciones -SH en el significado anterior, de modo que el péptido catiónico o policatiónico del complejo de carga del portador polimérico como componente

catiónico lleva al menos dos cisteínas (terminales) que son capaces de formar un enlace disulfuro con otros componentes del portador polimérico.

En una realización preferida, el portador polimérico está formado por, comprende o consiste en el péptido CysArg₁₂Cys (CRRRRRRRRRRRC) (SEQ ID NO: 3046) o CysArg₁₂(CRRRRRRRRRRRR) (SEQ ID NO: 3047).

5 Portadores poliméricos que comprenden polímeros no peptídicos

Según una segunda alternativa, al menos un componente (poli)catiónico del portador polimérico puede seleccionarse, por ejemplo, de cualquier polímero (poli)catiónico (no peptídico) adecuado en este contexto, siempre que este polímero (poli)catiónico (no peptídico) exhiba o se modifique para exhibir al menos una fracción -SH-, que proporcione un enlace disulfuro que una el polímero (poli)catiónico con otro componente del portador polimérico como se define en este documento. Por tanto, tal como se define aquí, el portador polimérico puede comprender los mismos o diferentes polímeros (poli)catiónicos.

En el caso específico de que el componente catiónico del portador polimérico comprenda un polímero (poli)catiónico (no peptídico), las propiedades catiónicas del polímero (poli)catiónico (no peptídico) se pueden determinar en función de su contenido de cargas catiónicas en comparación con las cargas generales de los componentes del polímero catiónico. Preferiblemente, el contenido de cargas catiónicas en el polímero catiónico a un pH (fisiológico) como se define aquí es al menos 10%, 20% o 30%, preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, 60% o 70%, pero también preferiblemente al menos 80%, 90% o incluso 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, lo más preferiblemente al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o puede estar en el rango de aproximadamente 10% a 90%, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 30% a 100%, incluso preferiblemente en el rango de aproximadamente 50% a 100%. por ejemplo, 50, 60, 70, 80%, 90% o 100%, o en un rango formado por cualquiera de los dos valores mencionados anteriormente, siempre que el contenido de todas las cargas, por ejemplo cargas positivas y negativas a un pH (fisiológico) como se define aquí en todo el polímero catiónico sea del 100%.

25 Preferentemente, el componente catiónico (no peptídico) del portador polimérico representa un polímero (poli)catiónico que tiene típicamente un peso molecular de aproximadamente 0,1 o 0,5 kDa a aproximadamente 100 kDa, preferentemente de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 75 kDa, más preferentemente de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 50 kDa, incluso más preferentemente de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 30 kDa, o un peso molecular de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 50 kDa, incluso más preferentemente de 30

30 aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 30 kDa. Además, el polímero (poli)catiónico (no peptídico) tiene típicamente al menos una porción -SH- capaz de formar un enlace disulfuro tras la condensación con otros componentes catiónicos u otros componentes del portador polimérico como se define en el presente documento.

35 En el contexto anterior, el componente catiónico (no peptídico) del portador polimérico puede seleccionarse entre acrilatos, acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (polí(dimetilaminoetil metilacrilato)), quitosanos, aziridinas o 2-etyl-2-oxazolina (formando oligoetileniminas u oligoetileniminas modificadas), polímeros obtenidos por reacción de bisacrilatos con aminas formando oligo beta aminoésteres o poliamido aminas, u otros polímeros como poliésteres, policarbonatos, etc. Cada molécula de estos polímeros catiónicos o policatiónicos (no peptídicos) tiene típicamente al menos una porción -SH, pudiendo introducirse esta al menos una porción -SH en el polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) mediante modificaciones químicas, por ejemplo utilizando imoniotiolano, ácido 3-tiopropiónico o por la introducción de porciones -SH contenidas en aminoácidos, tales como cisteína o cualquier otro aminoácido (modificado). Tales fracciones -SH son preferiblemente como ya se han definido anteriormente.

40 Los componentes catiónicos reticulados por disulfuro pueden ser iguales o diferentes entre sí. El portador polimérico también puede contener otros componentes. También se prefiere particularmente que el portador polimérico utilizado según la presente invención comprenda mezclas de péptidos catiónicos, proteínas o polímeros y opcionalmente otros componentes como se define aquí que están reticulados por enlaces disulfuro como se describe en este documento.

45 En este contexto, se hace referencia a la descripción de la WO 2012/013326.

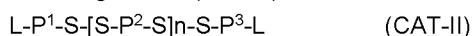
En este contexto, los componentes catiónicos, que forman la base para el portador polimérico mediante reticulación por disulfuro, se seleccionan típicamente de cualquier péptido, proteína o polímero catiónico o policatiónico adecuado para este propósito, en particular cualquier péptido, proteína o polímero catiónico o policatiónico capaz de formar complejo con la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y/o con cualquier otro ácido nucleico aquí descrito para su uso como se describe en este documento, y por tanto condensar preferiblemente dicho ácido nucleico artificial y/o dicho otro ácido nucleico. El péptido, proteína o polímero catiónico o policatiónico es preferiblemente una molécula lineal. Sin embargo, también se pueden utilizar péptidos, proteínas o polímeros catiónicos o policatiónicos ramificados.

55 Cada proteína, péptido o polímero catiónico o policatiónico reticulable por disulfuro del portador polimérico, que puede usarse para complejar la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito para su uso como se describe en este documento, contiene al menos una fracción -SH, más preferiblemente al menos un residuo cisteína o cualquier otro grupo químico que tenga una fracción -SH capaz de formar un enlace disulfuro tras la condensación con al menos otra proteína, péptido o polímero catiónico o policatiónico como componente catiónico del portador polimérico como se menciona en este documento.

Como se definió anteriormente, el portador polimérico que puede usarse para complejear la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito para su uso como se describe en este documento puede estar formado por componentes catiónicos (o policatiónicos) reticulados con disulfuro.

- 5 Un complejo de un ácido nucleico, tal como el ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención y/o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito para su uso como se describe en este documento, complejado con dichos portadores poliméricos también se denomina aquí "complejos de carga de portadores poliméricos". De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención o cualquier otro ácido nucleico aquí descrito (preferiblemente un isARN, que preferiblemente comprende o consiste en una secuencia 10 de ARN correspondiente a la SEQ ID NO: 2938 - 3032), puede proporcionarse en forma de un complejo de carga de portador polimérico, formado por un portador polimérico, que preferiblemente comprende péptidos catiónicos reticulados por disulfuro, preferiblemente Cys-Arg₁₂ y/o Cys-Arg₁₂-Cys, y dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o dicho otro ácido nucleico.

De acuerdo con otras realizaciones, el portador polimérico puede seleccionarse de una molécula portadora polimérica 15 de acuerdo con la fórmula genérica (CAT-II):



donde,

P¹ y P³ son diferentes o idénticos entre sí y representan una cadena polimérica hidrófila lineal o ramificada, teniendo P¹ y P³ al menos una fracción -SH capaz de formar un enlace disulfuro tras la condensación con el componente P², o 20 alternativamente con (AA), (AA)x o [(AA)x]z si dichos componentes se utilizan como un enlazador entre P¹ y P³ o P³ y P² y/o con otros componentes (p. ej. (AA), (AA)x, [(AA)x]z o L), la cadena polimérica hidrófila lineal o ramificada 25 seleccionada independientemente entre sí de entre polietilenglicol (PEG), poli-N-(2-hidroxipropil)metacrilamida, poli-2-(metacriloxi)etilfosforilcolinas, poli(hidroxialquil L-asparagina), poli(2-(metacriloxi)etilfosforilcolina), hidroxietilalmidón o poli(hidroxialquil L-glutamina), en donde la cadena polimérica hidrófila exhibe un peso molecular 30 de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 100 kDa, preferiblemente de aproximadamente 2 kDa a aproximadamente 25 25 kDa; o más preferiblemente de aproximadamente 2 kDa a aproximadamente 10 kDa, por ejemplo, de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 25 kDa o de 5 kDa a aproximadamente 10 kDa;

P² es un péptido o proteína (poli)catiónico, p. ej. como se definió anteriormente para el portador polimérico formado 35 por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, y que preferiblemente tiene una longitud de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 aminoácidos, más preferiblemente tiene una longitud de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 aminoácidos, incluso más preferiblemente tiene una longitud de aproximadamente 3 a 35 aproximadamente 25 aminoácidos, p. ej. una longitud de aproximadamente 3 a 10, 5 a 15, 10 a 20 o 15 a 25 aminoácidos, más preferiblemente una longitud de aproximadamente 5 a 35 aproximadamente 20 e incluso más preferiblemente una longitud de aproximadamente 10 a 35 aproximadamente 20; o es un polímero (poli)catiónico, p. ej. 40 como se definió anteriormente para el portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, que típicamente tiene un peso molecular de aproximadamente 0,5 kDa a aproximadamente 30 kDa, incluyendo un peso molecular de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 20 kDa, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1,5 kDa a aproximadamente 10 kDa, o que tiene un peso molecular de aproximadamente 0,5 kDa a 45 aproximadamente 100 kDa, incluyendo un peso molecular de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 50 kDa, incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 30 kDa;

Teniendo cada P² al menos dos fracciones -SH capaces de formar un enlace disulfuro tras la condensación con otros componentes P² o componente(s) P¹ y P³ o alternativamente con otros componentes (p. ej. (AA), (AA)x o [(AA)x]z);

-S-S- es un enlace disulfuro (reversible) (los corchetes se omiten para una mejor legibilidad), donde S representa preferiblemente azufre o una fracción portadora de -SH que ha formado un enlace disulfuro (reversible). El enlace 50 disulfuro (reversible) se forma preferiblemente por condensación de fracciones -SH de cualquiera de los componentes P¹ y P², P² y P² o P² y P³ u opcionalmente de otros componentes como se define aquí (por ejemplo L, (AA), (AA)x, [(AA)x]z, etc.); La fracción -SH puede ser parte de la estructura de estos componentes o agregarse mediante una modificación como se define a continuación;

L es un ligando opcional, que puede estar presente o no, y puede seleccionarse independientemente del otro entre 55 RGD, transferrina, folato, un péptido señal o secuencia señal, una señal o secuencia de localización, una señal o secuencia de localización nuclear (NLS), un anticuerpo, un péptido penetrante en células (p. ej. TAT o KALA), un ligando de un receptor (p. ej. citocinas, hormonas, factores de crecimiento, etc.), moléculas pequeñas (p. ej. carbohidratos como manosa o galactosa o ligandos sintéticos), agonistas de moléculas pequeñas, inhibidores o antagonistas de receptores (p. ej. análogos peptidomiméticos RGD), o cualquier otra proteína como se define en este documento, etc.;

n es un número entero, típicamente seleccionado de un rango de aproximadamente 1 a 50, preferiblemente de un rango de aproximadamente 1, 2 o 3 a 30, más preferiblemente de un rango de aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 a 25, o un rango de aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 a 20, o un rango de aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 a 15, o un rango de 60 aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 a 10, incluyendo, por ejemplo, un rango de aproximadamente 4 a 9, 4 a 10, 3 a 20, 4 a 20, 5 a 20 o 10 a 20, o un rango de aproximadamente 3 a 15, 4 a 15, 5 a 15 o 10 a 15, o un rango de aproximadamente

6 a 11 o 7 a 10. Con mayor preferencia, n está en un rango de aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 a 10, más preferiblemente en un rango de aproximadamente 1, 2, 3 o 4 a 9, en un rango de aproximadamente 1, 2, 3 o 4 a 8, o en un rango de aproximadamente 1, 2 o 3 a 7.

En este contexto, se hace referencia a la descripción del documento WO 2011/026641. Cada uno de los polímeros hidrófilos P¹ y P³ tiene típicamente al menos una fracción -SH, donde la al menos una fracción -SH es capaz de formar un enlace disulfuro tras la reacción con el componente P²o con el componente (AA) o (AA)x, si se usa como enlazador entre P¹ y P² o P³ y P² como se define a continuación y opcionalmente con un componente adicional, p. ej. L y/o (AA) o (AA)x, p. ej. si contiene dos o más fracciones -SH. Las siguientes subfórmulas "P¹-S-S-P²" y "P²-S-S-P³" dentro de la fórmula genérica (CAT-II) anterior (los corchetes se omiten para una mejor legibilidad), donde cualquiera de S, P¹ y P³ son como se definen en este documento, representan típicamente una situación en la que una porción -SH de los polímeros hidrófilos P¹ y P³ se condensa con una porción -SH del componente P² de la fórmula genérica (CAT-II) anterior, formando ambos azufres de estas porciones -SH un enlace disulfuro -S-S- como se define en este documento en la fórmula (CAT-II). Estas fracciones -SH son proporcionadas típicamente por cada uno de los polímeros hidrófilos P¹ y P³, por ejemplo a través de una cisteína interna o cualquier otro aminoácido o compuesto (modificado) que lleve una fracción -SH. Así, las subfórmulas "P¹-S-S-P²" y "P²-S-S-P³" también pueden escribirse como "P¹-Cys-Cys-P²" y "P²-Cys-Cys-P³" si la fracción -SH- la proporciona una cisteína, donde el término Cys-Cys representa dos cisteínas unidas por un enlace disulfuro, no a través de un enlace peptídico. En este caso, el término "-S-S-" en estas fórmulas también puede escribirse como "-S-Cys", como "-Cys-S" o como "-Cys-Cys-". En este contexto, el término "-Cys-Cys-" no representa un enlace peptídico sino una unión de dos cisteínas mediante sus fracciones -SH para formar un enlace disulfuro. Por consiguiente, el término "-Cys-Cys-" también puede entenderse de forma general como "-(Cys-S)-(S-Cys)", donde en este caso específico S indica el azufre de la fracción -SH de la cisteína. Asimismo, los términos "-S-Cys" y "-Cys-S" indican un enlace disulfuro entre una fracción que contiene -SH y una cisteína, que también puede escribirse como "-S-(S-Cys)" y "-(Cys-S)-S". Alternativamente, los polímeros hidrófilos P¹ y P³ pueden modificarse con una fracción -SH, preferiblemente mediante una reacción química con un compuesto que lleve una fracción -SH, de modo que cada uno de los polímeros hidrófilos P¹ y P³ lleve al menos una de dichas fracciones -SH. Un compuesto de este tipo que lleva una porción -SH puede ser, por ejemplo, una cisteína (adicional) o cualquier otro aminoácido (modificado) que lleve una porción -SH. Tal compuesto también puede ser cualquier compuesto o fracción no amino que contenga o permita introducir una fracción -SH en los polímeros hidrófilos P¹ y P³ como se define aquí. Dichos compuestos no amino se pueden unir a los polímeros hidrófilos P¹ y P³ de la fórmula (CAT-II) del portador polimérico

30 según la presente invención mediante reacciones químicas o unión de compuestos, por ejemplo por unión de un ácido 3-tiopropiónico o tioimolano, por formación de amida (p. ej. ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, aminas, etc.), por adición de Michael (p. ej. fracciones maleinimida, carbonilos α,β-insaturados, etc.), por química clic (p. ej. azidas o alquinos), por metátesis alqueno/alquino (p. ej. alquenos o alquinos), formación de imina o hidrozona (aldehídos o cetonas, hidrazinas, hidroxilaminas, aminas), reacciones de complejación (avidina, biotina, proteína G) o componentes que permiten reacciones de sustitución de tipo S_n (p. ej. haloalcanos, tioles, alcoholes, aminas, hidrazinas, hidrazidas, ésteres de ácido sulfónico, sales de oxifosfonio) u otras fracciones químicas que pueden utilizarse en la unión de otros componentes. Un derivado de PEG particularmente preferido en este contexto es el alfa-metoxi-omega-mercaptopoli(etylenglicol). En cada caso, la fracción SH, por ejemplo de una cisteína o de cualquier otro aminoácido o compuesto (modificado), puede estar presente en los extremos terminales o internamente en cualquier posición de los polímeros hidrófilos P¹ y P³. Como se define aquí, cada uno de los polímeros hidrófilos P¹ y P³ tiene típicamente al menos una porción -SH, preferiblemente en un extremo terminal, pero también puede contener dos o incluso más porciones -SH, que pueden usarse para unir adicionalmente otros componentes como se definen en este documento, preferiblemente otros péptidos o proteínas funcionales, por ejemplo un ligando, un componente aminoácido (AA) o (AA)x, anticuerpos, péptidos que penetran en las células o péptidos potenciadores (por ejemplo (TAT, KALA), etc.

Relación de peso y relación N/P

En algunas realizaciones de la invención, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN (o dicho otro ácido nucleico) está asociada con o complejada con un compuesto (poli)catiónico o un portador polimérico, opcionalmente en una relación de peso seleccionada de un intervalo de aproximadamente 6:1 (p/p) a aproximadamente 0,25:1 (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 0,5:1 (p/p), incluso más preferiblemente de aproximadamente 4:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p) o de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p), y lo más preferiblemente una relación de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 2:1 (p/p) de ácido nucleico a compuesto (poli)catiónico y/o portador polimérico; o opcionalmente en una relación nitrógeno/fosfato (N/P) de ácido nucleico a compuesto (poli)catiónico y/o portador polimérico en el rango de aproximadamente 0,1-10, preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,3-4 o 0,3-1, y más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,5-1 o 0,7-1, e incluso más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,3-0,9 o 0,5-0,9. Más preferiblemente, la relación N/P de la al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, con respecto a los uno o más policationes está en el rango de aproximadamente 0,1 a 10, incluyendo un rango de aproximadamente 0,3 a 4, de aproximadamente 0,5 a 2, de aproximadamente 0,7 a 2 y de aproximadamente 0,7 a 1,5.

La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención también puede estar asociada a un vehículo, agente de transfección o de formación de complejos para aumentar la eficacia de transfección de dicha

- 5 molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. En este contexto, se prefiere particularmente que la composición (farmacéutica) de la invención comprenda la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, que está complejada al menos parcialmente con un compuesto (poli)catiónico y/o un portador polimérico, preferiblemente proteínas o péptidos catiónicos. En este contexto, se hace referencia a la descripción de los documentos WO 2010/037539 y WO 2012/113513. "Parcialmente" significa que sólo una parte de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, está complejada con un compuesto (poli)catiónico y/o portador polimérico, mientras que el resto de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, está presente en forma no complejada ("libre").
- 10 Preferiblemente, la relación molar entre la molécula de ácido nucleico artificial complejada, preferiblemente ARN, y la molécula de ácido nucleico artificial libre, preferiblemente ARN, se selecciona entre una relación molar de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 1:0,001, incluida una relación de aproximadamente 1:1. Más preferiblemente, la relación entre la molécula de ácido nucleico artificial complejada, preferiblemente ARN, y la molécula de ácido nucleico artificial libre, preferiblemente ARN, se selecciona de un rango de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 1:10 (p/p), más preferiblemente de un rango de aproximadamente 4:1 (p/p) a 15 aproximadamente 1:8 (p/p), incluso más preferiblemente de un rango de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:5 (p/p) o 1:3 (p/p) y con total preferencia, la relación entre la molécula de ácido nucleico artificial complejada, preferiblemente ARN, y la molécula de ácido nucleico artificial libre, preferiblemente ARN, se selecciona de una relación de aproximadamente 1:1 (p/p).
- 20 La molécula de ácido nucleico artificial complejada, preferiblemente ARN, de la invención se prepara preferiblemente de acuerdo con un primer paso mediante la complejación de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, con un compuesto (poli)catiónico y/o con un portador polimérico, preferiblemente como se definen aquí, en una proporción específica para formar un complejo estable. En este contexto, es altamente preferible que no quede ningún compuesto (poli)catiónico o portador polimérico libre o solo una cantidad insignificante de éstos en la fracción de la molécula de ácido nucleico artificial complejada, preferiblemente ARN, después de la complejación de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN. Así, la proporción entre la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y el compuesto (poli)catiónico y/o el portador polimérico en la fracción del ARN complejado se selecciona típicamente en un intervalo tal que la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, esté completamente complejada y no quede ningún compuesto (poli)catiónico o portador polimérico libre o solo una cantidad insignificante de los mismos en dicha fracción.
- 25 30 Preferiblemente, la relación entre la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y el compuesto (poli)catiónico y/o portador polimérico, preferiblemente como se define en este documento, se selecciona de un intervalo de aproximadamente 6:1 (p/p) a aproximadamente 0,25:1 (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 0,5:1 (p/p), incluso más preferiblemente de aproximadamente 4:1 (p/p) a 35 aproximadamente 1:1 (p/p) o de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p), y lo más preferiblemente una relación de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 2:1 (p/p).
- 40 45 Alternativamente, la relación entre la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y el compuesto (poli)catiónico y/o portador polimérico también puede calcularse sobre la base de la relación nitrógeno/fosfato (relación N/P) de todo el complejo. En el contexto de la presente invención, la relación N/P está preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,1-10, preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,3-4 y más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,5-2 o 0,7-2 con respecto a la relación de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, con el compuesto (poli)catiónico y/o el portador polimérico, preferiblemente como se define en este documento, en el complejo, y más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,7-1,5, 0,5-1 o 0,7-1, e incluso más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,3-0,9 o 0,5-0,9, preferiblemente siempre que el compuesto (poli)catiónico en el complejo sea una proteína o péptido (poli)catiónico y/o el portador polimérico como se define anteriormente.
- 50 En otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, se puede proporcionar y utilizar en forma libre o desnuda sin estar asociada con ningún otro vehículo, agente de transfección o de complejación.
- 55 Composición (farmacéutica)
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una vacuna como se define en las reivindicaciones. También se describe aquí una composición que comprende la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, según la invención, y al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Por "vacuna" se entiende normalmente un material profiláctico o terapéutico que proporciona al menos un antígeno, preferiblemente un péptido o proteína antigénica. "Proporcionar al menos un antígeno" significa, por ejemplo, que la vacuna comprende el antígeno o que la vacuna comprende una molécula que, por ejemplo, codifica el antígeno.
- La composición (farmacéutica) o vacuna según la presente descripción comprende al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, que comprende al menos una secuencia codificante que codifica un péptido o proteína antigénica. Dicho péptido o proteína antigénica puede derivarse preferiblemente de un antígeno tumoral, un antígeno bacteriano, viral, fúngico o protozoario, un autoantígeno, un alérgeno o un antígeno alogénico. Su expresión y presentación al sistema inmune puede inducir preferiblemente una respuesta inmune hacia el antígeno tumoral o el

antígeno bacteriano, viral, fúngico o protozoario, o puede inducir tolerancia inmune hacia el autoantígeno, alérgeno o antígeno alogénico.

La composición (farmacéutica) o las vacunas aquí descritas comprenden preferiblemente al menos una, preferiblemente una pluralidad de al menos dos moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, como se describe en este documento. Dicha pluralidad de al menos dos moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, pueden ser monocistrónicas, bicistrónicas o multicistrónicas como se describe aquí.

Cada una de las moléculas de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita puede codificar al menos una o una pluralidad de al menos dos proteínas de fusión antigenicas (idénticas o diferentes) tal como se definen en este documento. Las especies de ácidos nucleicos artificiales "diferentes" en una composición farmacéutica pueden codificar secuencias de aminoácidos derivadas de IRST_{epm} "diferentes", péptidos señal "diferentes", epítopos de T auxiliares "diferentes", enlazadores "diferentes" o, preferiblemente, péptidos o proteínas antigenicas "diferentes".

En consecuencia, en algunas realizaciones aquí descritas, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas comprende una pluralidad de al menos dos moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, como se describe en este documento, donde preferiblemente al menos dos de dicha pluralidad de moléculas de ácido nucleico artificiales codifican un péptido o proteína antigenica diferente, preferiblemente como se describe en este documento, o un fragmento, variante o derivado de los mismos.

La composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita puede comprender además al menos un excipiente, vehículo, adyuvante o componente adicional farmacéuticamente aceptable (por ejemplo agentes activos adicionales y similares), como se describe en este documento.

Excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables

Preferiblemente, la composición (farmacéutica) aquí descrita comprende al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto o agente que es compatible con uno o más agentes activos (aquí: molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN) y no interfiere con y/o reduce sustancialmente sus actividades farmacéuticas. Los portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables preferiblemente tienen una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración a un sujeto a tratar.

Excipientes

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden exhibir diferentes roles funcionales e incluyen, sin limitación, diluyentes, rellenos, agentes de carga, portadores, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, recubrimientos, solventes y cosolventes, agentes tampón, conservantes, adyuvantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes antiespumantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y humectantes.

Para composiciones (farmacéuticas) en forma líquida, los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en general incluyen disolventes, diluyentes o vehículos tales como agua (libre de pirógenos), soluciones salinas (isotónicas) tales como solución salina tamponada con fosfato o citrato, aceites fijos, aceites vegetales, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, etanol, polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares); lecitina; surfactantes; conservantes tales como alcohol bencílico, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares; agentes isotónicos tales como

azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio; monoestearato de aluminio o gelatina; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como el cloruro de sodio o la dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio. Los tampones pueden ser hipertónicos, isotónicos o hipotónicos en relación al medio de referencia

específico, es decir, el tampón puede tener un contenido de sal mayor, idéntico o menor en relación al medio de referencia específico, donde preferiblemente se pueden utilizar concentraciones de las sales mencionadas anteriormente que no provoquen daño a las células debido a ósmosis u otros efectos de concentración. Medios de referencia son, por ejemplo, líquidos presentes en métodos "in vivo", como sangre, linfa, líquidos citosólicos u otros líquidos corporales, o, por ejemplo, líquidos que pueden utilizarse como medios de referencia en métodos "in vitro", como tampones o líquidos comunes. Un experto en la materia conoce estos tampones o líquidos habituales. La solución de Ringer-Lactato se prefiere especialmente como base líquida.

Para composiciones (farmacéuticas) en forma (semi)sólida, los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles incluyen aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; almidón o lactosa; azúcares, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, por ejemplo, almidón de maíz o almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa; desintegrantes tales como ácido algínico; lubricantes tales como estearato de magnesio; deslizantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio; sulfato de calcio, dióxido de silicio coloidal y similares; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; y/o agentes aromatizantes tales como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Vehículos

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados se eligen normalmente en función de la formulación de la composición (farmacéutica).

Las composiciones líquidas (farmacéuticas) administradas mediante inyección y en particular mediante inyección intravenosa deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Estas composiciones

5 se formulan típicamente como soluciones acuosas parenteralmente aceptables que no contienen pirógenos, tienen un pH adecuado, son isotónicas y mantienen la estabilidad de los ingredientes activos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables particularmente útiles para composiciones líquidas (farmacéuticas) según la invención incluyen agua, típicamente agua libre de pirógenos; soluciones salinas isotónicas o soluciones tamponadas (acuosas), por ejemplo soluciones tamponadas de fosfato, citrato, etc. En particular, para la inyección de

10 las composiciones (farmacéuticas) aquí descritas se puede utilizar agua o preferiblemente un tampón, más preferiblemente un tampón acuoso, que contiene una sal de sodio, preferiblemente al menos 50 mM de una sal de sodio, una sal de calcio, preferiblemente al menos 0,01 mM de una sal de calcio, y opcionalmente una sal de potasio, preferiblemente al menos 3 mM de una sal de potasio.

Según realizaciones preferidas, las sales de sodio, calcio y, opcionalmente, potasio pueden estar presentes en forma 15 de sus haluros, por ejemplo cloruros, yoduros o bromuros, en forma de sus hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos o sulfatos, etc. Sin limitarse a ellos, ejemplos de sales de sodio incluyen, por ejemplo,

NaCl, NaI, NaBr, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂SO₄, ejemplos de sales de potasio opcionales incluyen, por ejemplo,

KCl, KI, KBr, K₂CO₃, KHCO₃, K₂SO₄, y ejemplos de sales de calcio incluyen, por ejemplo, CaCl₂, CaCl₂, CaBr₂, CaCO₃, 20 CaSO₄, Ca(OH)₂. Además, en el tampón pueden estar contenidos aniones orgánicos de los cationes antes mencionados.

De acuerdo con realizaciones especialmente preferentes, el tampón adecuado para fines de inyección como se definió anteriormente puede contener sales seleccionadas de cloruro de sodio (NaCl), cloruro de calcio (CaCl₂) y opcionalmente cloruro de potasio (KCl), pudiendo estar presentes otros aniones adicionales a los cloruros. El CaCl₂ 25 también puede sustituirse por otra sal como KCl. Normalmente, las sales del tampón de inyección están presentes en una concentración de al menos 50 mM de cloruro de sodio (NaCl), al menos 3 mM de cloruro de potasio (KCl) y al menos 0,01 mM de cloruro de calcio (CaCl₂). El tampón de inyección puede ser hipertónico, isotónico o hipotónico en relación al medio de referencia específico, es decir, el tampón puede tener un contenido de sal mayor, idéntico o menor en relación al medio de referencia específico, donde preferiblemente se pueden utilizar concentraciones de las sales mencionadas anteriormente que no provoquen daño a las células debido a ósmosis u otros efectos de concentración.

30 Medios de referencia son, por ejemplo, líquidos que se encuentran en los métodos "in vivo", como sangre, linfa, líquidos citosólicos u otros líquidos corporales, o, por ejemplo, líquidos que pueden usarse como medios de referencia en métodos "in vitro", como tampones o líquidos comunes. Un experto en la materia conoce estos tampones o líquidos habituales. La solución de Ringer-Lactato se prefiere especialmente como base líquida.

Complejación

35 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la invención, y/o opcionalmente cualquier otro ácido nucleico, que forma parte de la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas puede proporcionarse en forma "complejada" o "desnuda" como se describe en otra parte del presente documento, o como una mezcla de ambas formas.

40 Según realizaciones preferidas, la(s) molécula(s) de ácido nucleico artificial(es), preferiblemente ARN, de la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas, o cualquier otro ácido nucleico aquí divulgado, está(n) complejada(s) con uno o más compuestos catiónicos o policationicos, preferiblemente con polímeros catiónicos o policationicos, péptidos o proteínas catiónicos o policationicos, por ejemplo, protamina, polisacáridos catiónicos o policationicos y/o lípidos catiónicos o policationicos.

45 Los medios y métodos para proporcionar moléculas de ácido nucleico artificiales "complejadas", preferiblemente ARN, se describen en la sección titulada "Complejación" y son igualmente aplicables a las composiciones (farmacéuticas) y vacunas aquí descritas, mutatis mutandis. Específicamente, una o más moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, y/u opcionalmente cualquier otro ácido nucleico, que forma parte de la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas pueden complejarse con lípidos, compuestos (poli)catiónicos y portadores, preferiblemente seleccionados entre aminoácidos (poli)catiónicos, péptidos y proteínas, polisacáridos (poli)catiónicos, 50 lípidos (poli)catiónicos, polímeros (poli)catiónicos o portadores poliméricos como se describió anteriormente.

55 De acuerdo con realizaciones preferidas, la(s) molécula(s) de ácido nucleico artificial(es), preferiblemente ARN, y/u opcionalmente cualquier otro ácido nucleico que forma parte de la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas se puede complejar con un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados por disulfuro, preferiblemente péptidos catiónicos reticulados por disulfuro, que comprenden preferiblemente péptidos de acuerdo con la fórmula (CAT-I), (CAT-Ia) y/o (CAT-Ib) y/o un compuesto de acuerdo con la fórmula (Cat-II) (L-P¹-S-[S-P²-S]n-S-P³-L) como se describió anteriormente.

Formulación

Generalmente, las composiciones (farmacéuticas) para la administración tópica pueden formularse como cremas, ungüentos, geles, pastas o polvos. Las composiciones (farmacéuticas) para administración oral pueden formularse

como tabletas, cápsulas, líquidos, polvos o en un formato de liberación sostenida. Sin embargo, de acuerdo con realizaciones preferidas, la composición (farmacéutica) aquí descrita se administra vía parenteral, en particular mediante inyección intradérmica o intramuscular, y en consecuencia se formula en forma líquida o liofilizada para administración parenteral como se analiza en otra parte del presente documento. Las formulaciones parenterales generalmente se almacenan en viales, bolsas intravenosas, ampollas, cartuchos o jeringas precargadas y se pueden administrar como inyecciones, inhalaciones o aerosoles, siendo preferentes las inyecciones.

Formulaciones liofilizadas

En otras realizaciones preferidas, la composición (farmacéutica) o vacuna se proporciona en forma liofilizada. Preferiblemente, la composición (farmacéutica) liofilizada o vacuna se reconstituye en un tampón adecuado, ventajosamente basado en un vehículo acuoso, antes de la administración, por ejemplo solución de Ringer-Lactato, que es preferente, solución de Ringer, solución tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la composición (farmacéutica) aquí descrita contiene al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis o más moléculas de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, que se proporcionan por separado en forma liofilizada (opcionalmente junto con al menos un aditivo adicional) y que se reconstituyen preferiblemente por separado en un tampón adecuado (tal como solución de Ringer-Lactato) antes de su uso para permitir la administración individual de cada una de dichas moléculas de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.

Formulaciones líquidas

En otras realizaciones preferidas, la composición (farmacéutica) se proporciona en forma de una formulación salina o basada en lípidos. Las formulaciones basadas en lípidos pueden comprender los liposomas, lipoplejos, nanoliposomas y nanopartículas lipídicas tal que se describen anteriormente en la sección titulada "Complejación".

Adyuvantes

Según otras realizaciones, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas pueden comprender además al menos un adyuvante.

Un "adyuvante" o "componente adyuvante" en el sentido más amplio es típicamente un agente farmacológico y/o inmunológico que puede modificar, por ejemplo, mejorar, el efecto de otros agentes activos, por ejemplo, agentes terapéuticos o vacunas. En este contexto, un "adyuvante" puede entenderse como cualquier compuesto que sea adecuado para apoyar la administración y el suministro de la composición según la invención. Específicamente, un adyuvante puede mejorar preferiblemente las propiedades inmunoestimulantes de la composición (farmacéutica) o vacuna a la que se añade. Además, dichos adyuvantes pueden, sin estar unidos a él, iniciar o aumentar una respuesta inmune del sistema inmune innato, es decir, una respuesta inmune no específica.

Los "adyuvantes" normalmente no provocan una respuesta inmune adaptativa. En este sentido, los "adyuvantes" no pueden considerarse antígenos. En otras palabras, cuando se administra, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas típicamente inician una respuesta inmune adaptativa debido a un péptido o proteína antigénica codificada por la al menos una secuencia codificante de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, contenida en dicha composición (farmacéutica) o vacuna. Además, un adyuvante presente en la composición (farmacéutica) o vacuna puede generar una respuesta inmune innata (de apoyo).

Los adyuvantes adecuados pueden seleccionarse de cualquier adyuvante conocido por un experto en la materia y adecuado para el presente caso, es decir, que respalde la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero, e incluyen, sin limitación, TDM, MDP, dipéptido de muramilo, pluronic, solución de alumbre, hidróxido de aluminio, ADJUMER™ (polifosfaceno); gel de fosfato de aluminio; glucanos de algas; algammulina; gel de hidróxido de aluminio (alumbre); gel de hidróxido de aluminio altamente adsorbente de proteínas; gel de hidróxido de aluminio de baja viscosidad; AF o SPT (emulsión de escualano (5 %), Tween 80 (0,2 %), Pluronic L121 (1,25 %), solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4); AVRIDINE™ (propanediamina); BAY R1005™ ((N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-b-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanoil-amida hidroacetato); CALCITRIOL™ (1-alfa,25-dihidroxi-vitamina D3); gel de fosfato de calcio; CAP™ (nanopartículas de fosfato de calcio); holotoxina del cólera, proteína de fusión del fragmento A-D de la toxina del cólera-A1, subunidad B de la toxina del cólera; CRL 1005 (copolímero de bloque P1205); liposomas que contienen citocinas; DDA (bromuro de dimetildioctadecilamonio); DHEA (dehidroepiandrosterona); DMPC (dimiristoilfosfatidilcolina); DMPG (dimiristoilfosfatidilglicerol); complejo DOC/alumbre (sal sódica del ácido desoxicólico); adyuvante completo; adyuvante incompleto de Freund; gamma inulina; adyuvante Gerbu (mezcla de: i) N-acetilglucosaminil-(P1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-glutamina (GMDP), ii) cloruro de dimetildioctadecilamonio (DDA), iii) complejo de sal de zinc-L-prolina (ZnPro-8); GM-CSF); GMDP (N-acetilglucosaminil-(b1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamina); imiquimod (1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-4-amino); ImmTher™ (N-acetilglucosaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-glicerol dipalmitato); DRVs (inmunoliposomas preparados a partir de vesículas de deshidratación-rehidratación); interferón-gamma; interleucina-1beta; interleucina-2; interleucina-7; interleucina-12; ISCOMSTM; ISCOPEP 7.0.3.™; liposomas; LOXORIBINE™ (7-allil-8-oxoguanosina); adyuvante oral LT (enterotoxina-protoxina lúbil de *E. coli*); microesferas y micropartículas de cualquier composición; MF59™; (emulsión de escualeno-agua); MONTANIIDE ISA 51™ (adyuvante incompleto purificado de Freund); MONTANIIDE ISA 720™ (adyuvante de aceite metabolizable); MPL™ (3-Q-desacil-4"-monofosforil lípido A); Liposomas de MTP-PE y MTP-PE ((N-acetil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-(hidroxifosforiloxi))-etilamida, sal monosódica); MURAMETIDE™ (Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH3); MURAPALMITINE™ y D-MURAPALMITINE™ (Nac-

Mur-L-Thr-D-isoGln-sn-glyceroldipalmito); NAGO (neuraminidasa-galactosa oxidasa); nanoesferas o nanopartículas de cualquier composición; NISV (vesículas tensioactivas no iónicas); PLEURAN™ (β -glucano); PLGA, PGA y PLA (homo- y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico; microesferas/nanoesferas); PLURONIC L121™; PMMA (polimetilmetacrilato); PODDS™ (microesferas proteinoides); derivados de poli(carbamato de etileno); poli-rA: poli-rU (complejo de ácido poliadenílico-ácido poliuridílico); polisorbato 80 (Tween 80); ccolectos de proteína (Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster, AL); STIMULON™ (QS-21); Quil-A (saponina Quil-A); S-28463 (4-amino-otec-dimetil-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5c]quinolina-1-etanol); SAF-1™ ("formulación adyuvante Syntex"); proteoliposomas de Sendai y matrices lipídicas que contienen Sendai; Span-85 (trioleato de sorbitán); Specol (emulsión de Marcol 52, Span 85 y Tween 85); escualeno o Robane® (2,6,10,15,19,23-hexametiltetracosano y 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexano); esteariltirosina (clorhidrato de octadeciltirosina); Theramid® (N-acetilglucosaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-dipalmitoxipropilamida); Theronyl-MDP (Termurtide™ o [thr 1]-MDP; N-acetilmuramil-L-treonil-D-isoglutamina); partículas Ty (Ty-VLP o partículas similares a virus); liposomas Walter-Reed (liposomas que contienen lípido A adsorbido en hidróxido de aluminio) y lipopéptidos, incluyendo Pam3Cys, en particular sales de aluminio, como Adju-phos, Alhydrogel, Rehydragel; emulsiones, incluyendo CFA, SAF, IFA, MF59, 15 Provac, TiterMax, Montanide, Vaxfectin; copolímeros, incluyendo Optivax (CRL1005), L121, Poloaxmer4010), etc.; liposomas, incluyendo Stealth, ccolectos, incluyendo BIORAL; adyuvantes derivados de plantas, incluyendo QS21, Quil A, Iscomatrix, ISCOM; adyuvantes adecuados para coestimulación incluyendo Tomatine, biopolímeros, incluyendo PLG, PMM, inulina; adyuvantes derivados de microbios, incluidos romurtida, DETOX, MPL, CWS, manosa, secuencias de ácidos nucleicos CpG, CpG7909, ligandos de TLR 1-10 humano, ligandos de TLR 1-13 murino, ISS-1018, IC31, imidazoquinolinas, Ampligen, Ribi529, IMOxina, IRIV, VLP, toxina del cólera, toxina termolábil, Pam3Cys, flagelina, anclaje GPI, LNFPIII/Lewis X, péptidos antimicrobianos, UC-1V150, proteína de fusión RSV, cdiGMP; y adyuvantes adecuados como antagonistas, incluido el neuropéptido CGRP.

25 También se pueden seleccionar adyuvantes adecuados entre compuestos (poli)catiónicos como los descritos en este documento como agentes de formación de complejos (véase la sección titulada "Formación de complejos"), en particular los péptidos o proteínas (poli)catiónicos, los polisacáridos (poli)catiónicos, los lípidos (poli)catiónicos o los portadores poliméricos aquí descritos. La asociación o formación de complejos de la molécula de ácido nucleico artificial de la composición (farmacéutica) o vacuna con compuestos (poli)catiónicos como los definidos puede proporcionar preferiblemente propiedades adyuvantes y conferir un efecto estabilizador.

30 La relación entre la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y el compuesto (poli)catiónico en el componente adyuvante se puede calcular sobre la base de la relación nitrógeno/fosfato (relación N/P) de todo el complejo, es decir, la relación entre los átomos (de nitrógeno) cargados positivamente del compuesto (poli)catiónico y los átomos de fosfato cargados negativamente de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN.

En lo sucesivo, cuando se haga referencia a "ARN", se entenderá que la respectiva descripción es aplicable también a otras moléculas de ácido nucleico artificiales, mutatis mutandis.

35 40 45 50 Por ejemplo, 1 μ g de ARN puede contener aproximadamente 3 nmol de residuos de fosfato, siempre que dicho ARN tenga una distribución estadística de bases. Además, 1 μ g de péptido normalmente contiene alrededor de x nmol de residuos de nitrógeno, dependiendo del peso molecular y la cantidad de aminoácidos básicos. Cuando se calcula de manera ejemplar para (Arg)₉ (peso molecular 1424 g/mol, 9 átomos de nitrógeno), 1 μ g de (Arg)₉ contiene aproximadamente 700 pmol de (Arg)₉ y, por tanto, 700 \times 9=6300 pmol de aminoácidos básicos = 6,3 nmol de átomos de nitrógeno. Para una relación de masa de aproximadamente 1:1 ARN/(Arg)₉ se puede calcular una relación N/P de aproximadamente 2. Cuando se calcula de manera ejemplar para protamina (peso molecular de aproximadamente 4250 g/mol, 21 átomos de nitrógeno, cuando se utiliza protamina de salmón) con una relación de masa de aproximadamente 2:1 con 2 μ g de ARN, se deben calcular 6 nmol de fosfato para el ARN; 1 μ g de protamina contiene aproximadamente 235 pmol de moléculas de protamina y, por lo tanto, 235 \times 21 = 4935 pmol de átomos de nitrógeno básico = 4,9 nmol de átomos de nitrógeno. Para una relación de masa de aproximadamente 2:1 ARN/protamina, se puede calcular una relación N/P de aproximadamente 0,81. Para una relación de masa de aproximadamente 8:1 ARN/protamina se puede calcular una relación N/P de aproximadamente 0,2. En el contexto de la presente invención, la relación N/P está preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,1-10, preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,3-4 y más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,5-2 o 0,7-2 con respecto a la relación de ARN:péptido en el complejo, y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,7-1,5.

La composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas pueden obtenerse en dos etapas separadas con el fin de obtener tanto un efecto inmunoestimulante eficiente como una traducción eficiente de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, comprendida dicha composición (farmacéutica) o vacuna.

55 60 En un primer paso, un ARN se compleja con un compuesto (poli)catiónico en una proporción específica para formar un complejo estable ("ARN complejado"). En este contexto, es importante que no quede ningún compuesto (poli)catiónico libre o que solo quede una cantidad insignificante en la fracción del ARN complejado. Por consiguiente, la proporción del ARN y del compuesto (poli)catiónico se selecciona normalmente en un rango en el que el ARN esté completamente complejado y no quede ningún compuesto (poli)catiónico libre o solo quede una cantidad insignificante en la composición. Preferiblemente, la relación entre el ARN y el compuesto (poli)catiónico se selecciona de un rango de aproximadamente 6:1 (p/p) a aproximadamente 0,25:1 (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 0,5:1 (p/p), incluso más preferiblemente de aproximadamente 4:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p).

o de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p), y lo más preferiblemente una relación de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 2:1 (p/p).

En un segundo paso, al ARN complejado se le añade un ARN para obtener la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas. Allí, dicho ARN añadido está presente como ARN libre, preferiblemente como ARNm libre que no está

5 complejado con otros compuestos. Antes de la adición, el ARN libre no forma complejos y preferiblemente no experimentará ninguna reacción de formación de complejos detectable o significativa tras la adición al ARN complejado. Esto se debe a la fuerte unión del compuesto (poli)catiónico al ARN complejado. En otras palabras, cuando se añade el ARN libre al ARN complejado, preferiblemente no hay ningún compuesto (poli)catiónico libre o sustancialmente ningún compuesto (poli)catiónico libre que pueda formar un complejo con dicho ARN libre. En consecuencia, el ARN libre de la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas se puede transcribir eficazmente *in vivo*.

10

Puede ser preferible que el ARN libre sea idéntico o diferente al ARN complejado, dependiendo de los requisitos específicos de la terapia. Aún más preferiblemente, el ARN libre que está comprendido en la combinación, composición (farmacéutica) o vacuna descritas es idéntico al ARN complejado, en otras palabras, la combinación, composición (farmacéutica) o vacuna comprende un ARN por lo demás idéntico tanto en forma libre como en forma complejada.

En realizaciones particularmente preferidas, la composición o vacuna (farmacéutica) descrita comprende, por tanto, el ARN tal como se define aquí, estando presente dicho ARN en dicha composición o vacuna (farmacéutica) parcialmente como ARN libre y parcialmente como ARN complejado. Preferiblemente, el ARN tal como se define aquí, preferiblemente un ARNm, está complejado como se describió anteriormente y luego se agrega el mismo ARNm en forma de ARN libre, donde preferiblemente el compuesto que se usa para complejear el ARN que codifica el epítopo no está presente en forma libre en la composición en el momento de la adición del ARN libre.

La proporción entre el ARN complejado y el ARN libre se puede seleccionar dependiendo de los requisitos específicos de una terapia particular. Por lo general, la proporción entre el ARN complejado y el ARN libre se selecciona de manera que se produzca una estimulación significativa del sistema inmunitario innato debido a la presencia del ARN complejado. Al mismo tiempo, la proporción se selecciona de manera que se pueda proporcionar una cantidad significativa del ARN libre *in vivo*, lo que conduce a una traducción y concentración eficientes de la proteína de fusión antigenética expresada *in vivo*. Preferiblemente, la relación entre el ARN complejado y el ARN libre en la composición o vacuna (farmacéutica) aquí descrita se selecciona de un rango de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 1:10 (p/p), más preferiblemente de un rango de aproximadamente 4:1 (p/p) a aproximadamente 1:8 (p/p), incluso más preferiblemente de un rango de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:5 (p/p) o 1:3 (p/p), y con total preferencia de aproximadamente 1:1 (p/p).

Adicional o alternativamente, la relación entre el ARN complejado y el ARN libre se puede calcular sobre la base de la relación nitrógeno/fosfato (relación N/P) de todo el complejo de ARN. En el contexto de la presente invención, la relación N/P está preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,1-10, preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,3-4 y más preferiblemente en un rango de aproximadamente 0,5-2 o 0,7-2 con respecto a la relación de ARN:péptido en el complejo, y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,7-1,5. Adicional o alternativamente, la proporción entre el ARN complejado y el ARN libre también puede seleccionarse sobre la base de la proporción molar de ambos ARN entre sí. Normalmente, la relación molar del ARN complejado con respecto al ARN libre se puede seleccionar de modo que la relación molar sea suficiente para las definiciones anteriores (p/p) y/o N/P. Más preferiblemente, la relación molar entre el ARN complejado y el ARN libre se puede seleccionar, por ejemplo, de una relación molar de aproximadamente 0,001:1, 0,01:1, 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1:0,9, 1:0,8, 1:0,7, 1:0,6, 1:0,5, 1:0,4, 1:0,3, 1:0,2, 1:0,1, 1:0,01, 1:0,001, etc. o de cualquier rango formado por dos cualesquiera de los valores anteriores, por ejemplo. un intervalo seleccionado de aproximadamente 0,001:1 a 1:0,001, incluyendo un intervalo de aproximadamente 0,01:1 a 1:0,001, 0,1:1 a 1:0,001, 0,2:1 a 1:0,001, 0,3:1 a 1:0,001, 0,4:1 a 1:0,001, 0,5:1 a 1:0,001, 0,6:1 a 1:0,001, 0,7:1 a 1:0,001, 0,8:1 a 1:0,001, 0,9:1 a 1:0,001, 1:1 a 1:0,001, 1:0,9 a 1:0,001, 1:0,8 a 1:0,001, 1:0,7 a 1:0,001, 1:0,6 a 1:0,001, 1:0,5 a 1:0,001, 1:0,4 a 1:0,001, 1:0,3 a 1:0,001, 1:0,2 a 1:0,001, 1:0,1 a 1:0,001, 1:0,01 a 1:0,001, o un rango de aproximadamente 0,01:1 a 1:0,01, 0,1:1 a 1:0,01, 0,2:1 a 1:0,01, 0,3:1 a 1:0,01, 0,4:1 a 1:0,01, 0,5:1 a 1:0,01, 0,6:1 a 1:0,01, 0,7:1 a 1:0,01, 0,8:1 a 1:0,01, 0,9:1 a 1:0,01, 1:1 a 1:0,01, 1:0,9 a 1:0,01, 1:0,8 a 1:0,01, 1:0,7 a 1:0,01, 1:0,6 a 1:0,01, 1:0,5 a 1:0,01, 1:0,4 a 1:0,01, 1:0,3 a 1:0,01, 1:0,2 a 1:0,01, 1:0,1 a 1:0,01, 1:0,01 a 1:0,01, o que incluya un rango de aproximadamente 0,001:1 a 1:0,01, 0,001:1 a 1:0,1, 0,001:1 a 1:0,2, 0,001:1 a 1:0,3, 0,001:1 a 1:0,4, 0,001:1 a 1:0,5, 0,001:1 a 1:0,6, 0,001:1 a 1:0,7, 0,001:1 a 1:0,8, 0,001:1 a 1:0,9, 0,001:1 a 1:1, 0,001 a 0,9:1, 0,001 a 0,8:1, 0,001 a 0,7:1, 0,001 a 0,6:1, 0,001 a 0,5:1, 0,001 a 0,4:1, 0,001 a 0,3:1, 0,001 a 0,2:1, 0,001 a 0,1:1, o un rango de aproximadamente 0,01:1 a 1:0,01, 0,01:1 a 1:0,1, 0,01:1 a 1:0,2, 0,01:1 a 1:0,3, 0,01:1 a 1:0,4, 0,01:1 a 1:0,5, 0,01:1 a 1:0,6, 0,01:1 a 1:0,7, 0,01:1 a 1:0,8, 0,01:1 a 1:0,9, 0,01:1 a 1:1, 0,001 a 0,9:1, 0,001 a 0,8:1, 0,001 a 0,7:1, 0,001 a 0,6:1, 0,001 a 0,5:1, 0,001 a 0,4:1, 0,001 a 0,3:1, 0,001 a 0,2:1, 0,001 a 0,1:1, etc.

Aún más preferiblemente, la relación molar entre el ARN complejado y el ARN libre puede seleccionarse, por ejemplo, de un rango de aproximadamente 0,01:1 a 1:0,01. Con total preferencia la relación molar entre el ARN complejado y el ARN libre se pueda seleccionar, por ejemplo, de una relación molar de aproximadamente 1:1. También puede aplicarse cualquiera de las definiciones anteriores con respecto a la relación (p/p) y/o N/P. Según realizaciones preferidas la composición (farmacéutica) o vacuna comprende otro ácido nucleico preferiblemente como adyuvante.

Así, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita comprende además un ácido nucleico no codificante, preferiblemente ARN, seleccionado del grupo consistente en ARN interferente pequeño (siARN), ARN antisentido (asARN), ARN circular (circARN), ribozimas, aptámeros, riboswitches, ARN inmunoestimulante (isARN), ARN de transferencia (tARN), ARN ribosómico (rARN), ARN nuclear pequeño (snARN), ARN nucleolar pequeño (snoARN), microRNA (miARN) y ARN interactuante con Piwi (piARN).

5 En el contexto de la presente invención, los ácidos nucleicos no codificantes, preferiblemente ARN, de particular interés incluyen ácidos nucleicos "inmunoestimulantes" o "is", preferiblemente ARN. Los ácidos nucleicos o ARN "inmunoestimulantes" o "is" se emplean típicamente como adyuvantes en la composición (farmacéutica) o vacuna descrita.

10 Según una realización particularmente preferida, el ácido nucleico adyuvante comprende un ácido nucleico de la siguiente fórmula (IS-I) o (IS-II):

$$G_I X_m G_n \quad (\text{IS-I})$$

donde:

G es un nucleótido que comprende guanina, uracilo o un análogo de guanina o uracilo;

15 X es un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo de los mismos;

I es un número entero de 1 a 40, donde cuando I = 1 G es un nucleótido que comprende guanina o un análogo de la misma; cuando I > 1, al menos el 50% de los nucleótidos comprenden guanina o un análogo de la misma;

20 m es un número entero y es al menos 3; e donde cuando m = 3, X es un nucleótido que comprende uracilo o un análogo del mismo; cuando m > 3, aparecen al menos 3 nucleótidos sucesivos que comprenden uracilos o análogos de uracilo;

n es un número entero de 1 a 40, donde cuando n = 1, G es un nucleótido que comprende guanina o un análogo de la misma; cuando n > 1, al menos el 50% de los nucleótidos comprenden guanina o un análogo de la misma;

$$C_I X_m C_n \quad (\text{IS-II})$$

donde:

25 C es un nucleótido que comprende citosina, uracilo o un análogo de citosina o uracilo;

X es un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo de los mismos;

I es un número entero de 1 a 40, donde cuando I = 1, C es un nucleótido que comprende citosina o un análogo de la misma; cuando I > 1, al menos el 50% de los nucleótidos comprenden citosina o un análogo de la misma;

30 m es un número entero y es al menos 3; en donde cuando m = 3, X comprende uracilo o un análogo del mismo; cuando m > 3, al menos 3 nucleótidos sucesivos comprenden uracilos o análogos de uracilo;

n es un número entero de 1 a 40, donde cuando n = 1, C es un nucleótido que comprende citosina o un análogo de la misma; cuando n > 1, al menos el 50% de los nucleótidos comprenden citosina o un análogo de la misma.

Los ácidos nucleicos de fórmula (IS-I) o (IS-II) que pueden usarse como isARN pueden ser moléculas de ácido nucleico relativamente cortas con una longitud típica de aproximadamente 5 a 100 (pero también pueden ser más largas que

35 100 nucleótidos para realizaciones específicas, por ejemplo, hasta 200 nucleótidos), de 5 a 90 o de 5 a 80 nucleótidos, preferiblemente una longitud de aproximadamente 5 a 70, más preferiblemente una longitud de aproximadamente 8 a 60 y, más preferiblemente una longitud de aproximadamente 15 a 60 nucleótidos, más preferiblemente de 20 a 60, con total preferencia de 30 a 60 nucleótidos. Si el isARN tiene una longitud máxima de, por ejemplo, 100 nucleótidos, m normalmente será ≤ 98.

40 El número de nucleótidos "G" en el ácido nucleico de (IS-I) está determinado por I o n. I y n, independientemente uno del otro, son cada uno un número entero de 1 a 40, donde cuando I o n = 1 G es un nucleótido que comprende guanina o un análogo de la misma, y cuando I o n > 1 al menos el 50% de los nucleótidos comprenden guanina o un análogo de la misma.

45 Por ejemplo, sin que ello suponga ninguna limitación, cuando 1 o n = 4 G_I o G_n puede ser, por ejemplo, un GUGU, GGUU, UGUG, UUGG, GUUG, GGGU, GGUG, GUGG, UGGG o GGGG, etc.; cuando 1 o n = 5 G_I o G_n puede ser, por ejemplo, un GGGUU, GGUGU, GUGGU, UGGGU, UGGUG, UGUGG, UUGGG, GUGUG, GGGGU, GGGUG, GGUGG, GUGGG, UGGGG o GGGGG, etc.; etc.

Un nucleótido adyacente a X_m en el ácido nucleico de fórmula (IS-I) preferiblemente no comprende uracilo.

50 De manera similar, el número de nucleótidos "C" en el ácido nucleico de fórmula (IS-II) está determinado por I o n. I y n, independientemente uno del otro, son cada uno un número entero de 1 a 40, donde cuando I o n = 1 C es un nucleótido que comprende citosina o un análogo de la misma, y cuando I o n > 1 al menos el 50% de los nucleótidos comprenden citosina o un análogo de la misma.

Por ejemplo, sin que ello suponga ninguna limitación, cuando I o n = 4, C_I o C_n pueden ser, por ejemplo, un CUCU, CCUU, UCUC, UUCC, CUUC, CCCU, CCUC, CUCC, UCCC o CCCC, etc.; cuando I o n = 5, C_I o C_n pueden ser, por

ejemplo, un CCCUU, CCUCU, CUCCU, UCCCU, UCCUC, UCUCC, UUCCC, CUCUC, CCCCC, CCCUC, CCUCC, CUCCC, UCCCC o CCCCC, etc.

Un nucleótido adyacente a Xm en el ácido nucleico de fórmula (IS-II) preferiblemente no comprende uracilo. Preferiblemente, para la fórmula (IS-I), cuando l o n > 1, al menos el 60%, 70%, 80%, 90% o incluso el 100% de los nucleótidos comprenden guanina o un análogo de la misma, como se definió anteriormente.

5 Los nucleótidos restantes hasta el 100% (cuando los nucleótidos que comprenden guanina constituyen menos del 100% de los nucleótidos) en las secuencias flanqueantes G1 y/o Gn son uridina o un análogo de la misma, tal como se define anteriormente. También preferiblemente, l y n, independientemente uno del otro, son cada uno un número entero de 2 a 30, más preferiblemente un número entero de 2 a 20 y aún más preferiblemente un número entero de 2 a 15. El límite inferior de l o n puede variarse si es necesario y es al menos 1, preferiblemente al menos 2, más preferiblemente al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Esta definición se aplica correspondientemente a la fórmula (IS-II).

10 Según una realización preferida adicional, el isARN como se describe aquí consiste en o comprende un ácido nucleico de fórmula (IS-III) o (IS-IV):



15 donde:

G es un nucleótido que comprende guanina, uracilo o un análogo de guanina o uracilo, preferiblemente que comprende guanina o un análogo del mismo;

X es un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo del mismo, preferiblemente que comprende uracilo o un análogo del mismo;

20 N es una secuencia de ácidonucleicos de una longitud de aproximadamente 4 a 50, preferiblemente de aproximadamente 4 a 40, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 30 o de 4 a 20 ácidos nucleicos, siendo cada N seleccionado independientemente de un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo de los mismos;

a es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 15, más preferiblemente de 1 a 10;

25 l es un número entero de 1 a 40, donde cuando l = 1, G es un nucleótido que comprende guanina o un análogo de la misma; cuando l > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos comprenden guanina o un análogo de la misma;

m es un número entero y es al menos 3; donde cuando m = 3, X es un nucleótido que comprende uracilo o un análogo del mismo, y cuando m > 3, aparecen al menos 3 nucleótidos sucesivos que comprenden uracilos o análogos de uracilos;

30 n es un número entero de 1 a 40, donde cuando n = 1, G es un nucleótido que comprende guanina o un análogo de la misma; cuando n > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos comprenden guanina o un análogo de la misma;

u, v pueden ser independientemente entre sí un número entero de 0 a 50, preferiblemente donde cuando u = 0, v ≥ 1, o cuando v = 0, u ≥ 1;

35 donde la molécula de ácido nucleico de (IS-III) tiene una longitud de al menos 50 nucleótidos, preferiblemente de al menos 100 nucleótidos, más preferiblemente de al menos 150 nucleótidos, incluso más preferiblemente de al menos 200 nucleótidos y con total preferencia de al menos 250 nucleótidos.



donde:

40 C es un nucleótido que comprende citosina, uracilo o un análogo de citosina o uracilo, preferiblemente citosina o un análogo de la misma;

X es un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo del mismo, preferiblemente que comprende uracilo o un análogo del mismo;

45 N es en cada caso una secuencia de ácido nucleico que tiene independientemente una de otra una longitud de aproximadamente 4 a 50, preferiblemente de aproximadamente 4 a 40, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 30 o de 4 a 20 ácidos nucleicos, siendo cada N seleccionado independientemente de un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo de los mismos;

a es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 15, más preferiblemente de 1 a 10;

l es un número entero de 1 a 40, donde cuando l = 1, C es un nucleótido que comprende citosina o un análogo de la misma; cuando l > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos comprenden citosina o un análogo de la misma;

50 m es un número entero y es al menos 3; en donde cuando m = 3, X es un nucleótido que comprende uracilo o un análogo del mismo; cuando m > 3, aparecen al menos 3 nucleótidos sucesivos que comprenden uracilos o análogos de uracilo;

n es un número entero de 1 a 40, donde cuando n = 1, C es un nucleótido que comprende citosina o un análogo de la misma; cuando n > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos comprenden citosina o un análogo de la misma.

- u, v pueden ser independientemente entre sí un número entero de 0 a 50, preferiblemente donde cuando u = 0, v ≥ 1, o cuando v = 0, u ≥ 1;
- 5 donde la molécula de ácido nucleico de (IS-IV) aquí descrita tiene una longitud de al menos 50 nucleótidos, preferiblemente de al menos 100 nucleótidos, más preferiblemente de al menos 150 nucleótidos, incluso más preferiblemente de al menos 200 nucleótidos y con total preferencia de al menos 250 nucleótidos.
- Para la fórmula (IS-IV), cualquiera de las definiciones dadas anteriormente para los elementos N (es decir, N_u y N_v) y X (X_m), particularmente la estructura central como se definió anteriormente, así como para los números enteros a, l, m, n, u y v, se aplican de manera similar a los elementos de fórmula (CAT-II) correspondientemente, donde en la fórmula (IS-IV) la estructura central está definida por C_lX_mC_n. La definición de los elementos límitrofes N_u y N_v es idéntica a las definiciones dadas anteriormente para N_u y N_v.
- 10 En particular, en el contexto de las fórmulas (IS-I)-(IS-IV) anteriores, se entiende por "nucleótido" una molécula que comprende o preferiblemente consiste en una base nitrogenada (preferiblemente seleccionada entre adenina (A), citosina (C), guanina (G), timina (T) o uracilo (U), un azúcar pentosa (ribosa o desoxirribosa) y al menos un grupo fosfato. Los "nucleósidos" están compuestos por una nucleobase y un azúcar pentosa (es decir, podrían denominarse "nucleótidos sin grupos fosfato"). Así, un "nucleótido" que comprende una base específica (A, C, G, T o U) comprende preferiblemente también el nucleósido respectivo (adenosina, citidina, guanosina, timidina o uridina, respectivamente) además de uno (dos, tres o más) grupos fosfato.
- 15 Es decir, el término "nucleótidos" incluye nucleósidos monofosfato (AMP, CMP, GMP, TMP y UMP), nucleósidos difosfato (ADP, CDP, GDP, TDP y UDP), nucleósidos trifosfato (ATP, CTP, GTP, TTP y UTP).
- 20 20 En el contexto de las fórmulas (IS-I)-(IS-IV) anteriores, los nucleósidos monofosfato son particularmente preferidos. La expresión "un nucleótido que comprende (...) o un análogo del mismo" se refiere a nucleótidos modificados que comprenden una cadena principal (fosfato) modificada, azúcar(es) pentosa o nucleobases. En este contexto, se prefieren especialmente las modificaciones de las nucleobases. A modo de ejemplo, cuando se hace referencia "a un nucleótido que comprende guanina, uracilo, adenina, timina, citosina o un análogo del mismo", el término "análogo del mismo" se refiere tanto al nucleótido como a las nucleobases citadas, preferiblemente a las nucleobases citadas
- 25 25 En realizaciones preferidas, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita comprende al menos un ARN inmunoestimulante que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IS-I) (G_lX_mG_n), fórmula (IS-II) (C_lX_mC_n), la fórmula (IS-III) (N_uG_lX_mG_nN_v)a y/o la fórmula (IS-IV) ((N_uG_lX_mG_nN_v)a)a. En realizaciones particularmente preferidas, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita comprende al menos un ARN inmunoestimulante que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 2938 - 3032.
- 30 30 En realizaciones particularmente preferidas, la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita comprende un complejo de carga portador polimérico, formado por un portador polimérico que comprende preferiblemente péptidos catiónicos reticulados por disulfuro, preferiblemente Cys-Arg₁₂, y/o Cys-Arg₁₂-Cys, y al menos un isARN, que comprende o consiste preferiblemente en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 2938 - 3032.
- 35 35 La composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita puede contener adicionalmente una o más sustancias auxiliares con el fin de aumentar su inmunogenicidad o capacidad inmunoestimulante, si se desea. De este modo se consigue preferiblemente una acción sinérgica del complejo de carga portador polimérico tal como se define aquí y de una sustancia auxiliar, que puede estar contenida opcionalmente en la composición (farmacéutica) o vacuna como tal como se define en este documento. Dependiendo de los diferentes tipos de sustancias auxiliares, pueden considerarse diferentes mecanismos a este respecto. Por ejemplo, los compuestos que permiten la maduración de las células dendríticas (CD), por ejemplo los lipopolisacáridos, el TNF-alfa o el ligando CD40, forman una primera clase de sustancias auxiliares adecuadas. En general, se puede utilizar como sustancia auxiliar cualquier agente que influya en el sistema inmune a modo de "señal de peligro" (LPS, GP96, etc.) o citocinas, como GM-CFS, que permiten potenciar y/o influir de forma dirigida en una respuesta inmune. Sustancias auxiliares especialmente preferidas son citocinas, como monocinas, linfocinas, interleucinas o quimiocinas, que favorecen adicionalmente la respuesta inmunitaria innata, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, INF-alfa, IFN-beta, INF-gamma, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-beta o TNF-alfa, factores de crecimiento, como hGH. La composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita puede contener adicionalmente cualquier otro compuesto conocido por ser inmunoestimulante debido a su afinidad de unión (como ligando) a los receptores tipo Toll humanos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, o debido a su afinidad de unión (como ligandos) a los receptores tipo Toll murinos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13.
- 40 40 45 La composición (farmacéutica) o vacuna aquí descrita puede contener adicionalmente ácidos nucleicos CpG, en particular CpG-RNA o CpG-DNA. Un CpG-RNA o CpG-DNA puede ser un CpG-DNA monocatenario (ss CpG-DNA), un CpG-DNA bicatenario (dsDNA), un CpG-RNA monocatenario (ss CpG-RNA) o un CpG-RNA bicatenario (ds CpG-RNA). El ácido nucleico CpG está preferiblemente en forma de ARN CpG, más preferiblemente en forma de ARN CpG monocatenario (ARN CpG ss). El ácido nucleico CpG contiene preferiblemente al menos una o más secuencias de dinucleótidos citosina/guanina (mitógenos) (motivos CpG). Según una primera alternativa preferida, al menos un
- 50 50 55 60

motivo CpG contenido en estas secuencias, es decir la C (citosina) y la G (guanina) del motivo CpG, no está metilado. Todas las demás citosinas o guaninas contenidas opcionalmente en estas secuencias pueden estar o no metiladas. Sin embargo, según otra alternativa preferida, la C (citosina) y la G (guanina) del motivo CpG también pueden estar presentes en forma metilada.

5 **Kit**

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un kit o kit de partes como se define en las reivindicaciones. Además, también se describe aquí un kit o kit de partes que comprende la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, y/o la composición (farmacéutica) o vacuna aquí descritas y opcionalmente un vehículo líquido y/o opcionalmente instrucciones técnicas con información sobre la administración y dosificación de la molécula de ácido nucleico artificial o la composición. Opcionalmente, el kit de partes puede comprender al menos un agente adicional como se define aquí en el contexto de la composición farmacéutica, agentes antimicrobianos, inhibidores de ARNasa, agentes solubilizantes, tampones o similares. En realizaciones preferidas, el kit puede contener como parte una solución de Ringer-Lactato.

10 El kit o kit de partes puede ser un kit de dos o más partes y normalmente comprende cada uno de los componentes aquí descritos en contenedores adecuados. Por ejemplo, cada contenedor puede tener la forma de viales, botellas, frascos flexibles, frascos, fundas selladas, sobres o bolsas, tubos o blísteres o cualquier otra forma adecuada siempre que esté configurado de manera que se evite la mezcla prematura de componentes. Cada uno de los diferentes componentes puede proporcionarse por separado, o algunos de los diferentes componentes pueden proporcionarse juntos (es decir, en el mismo contenedor). Un recipiente también puede ser un compartimento o una cámara dentro de un vial, un tubo, un frasco, un sobre, una funda, un blíster o una botella, siempre que el contenido de un compartimento no pueda asociarse físicamente con el contenido de otro compartimento antes de su mezcla deliberada por un farmacéutico o un médico.

15 20 25 El kit puede contener además instrucciones técnicas con información sobre la administración y dosificación de cualquiera de sus componentes.

25 **Uso y tratamiento médico**

En un aspecto adicional, la presente invención como se define en las reivindicaciones proporciona la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o la vacuna como se define en las reivindicaciones para su uso como un medicamento, opcionalmente para su uso en un método de tratamiento y/o profilaxis del cáncer, enfermedades infecciosas incluyendo infecciones virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias, enfermedades autoinmunes, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) o alergias. Además, también se describe aquí la molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, la composición (farmacéutica) o la vacuna o el kit aquí descrito con propósitos médicos humanos y también veterinarios, preferentemente humanos.

Según otro aspecto, la presente descripción se refiere así a la molécula de ácido nucleico artificial, preferentemente ARN, o a la composición (farmacéutica) o la vacuna o al kit de partes para su uso como medicamento.

30 35 40 45 El término "tratamiento" o "tratar" una enfermedad incluye prevenir o proteger contra la enfermedad (es decir, hacer que no se desarrolle los síntomas clínicos); inhibir la enfermedad (es decir, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos); y/o aliviar la enfermedad (es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos). Como se comprenderá, no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir" una enfermedad o trastorno, ya que el evento o eventos inductivos finales pueden ser desconocidos o estar latentes. En consecuencia, se entenderá que el término "profilaxis" constituye un tipo de "tratamiento" que engloba tanto la "prevención" como la "supresión". Por tanto, el término "tratamiento" incluye la "profilaxis".

50 55 60 El término "sujeto", "paciente" o "individuo" tal como se utiliza aquí generalmente incluye humanos y animales no humanos y preferiblemente mamíferos (por ejemplo, primates no humanos, incluidos titíes, tamarinos, monos araña, monos búho, monos vervet, monos ardilla y babuinos, macacos, chimpancés, orangutanes, gorilas; vacas; caballos; ovejas; cerdos; pollos; gatos; perros; ratones; ratas; conejos; conejillos de indias; etc.), incluidos animales químéricos y transgénicos y modelos de enfermedades. En el contexto de la presente invención, el término "sujeto" se refiere preferiblemente a un primate no humano o a un humano, más preferiblemente a un humano.

De acuerdo con realizaciones preferidas, el tratamiento del cáncer, enfermedades infecciosas incluyendo infecciones virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias, enfermedades autoinmunes, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) o alergias se logra administrando a un sujeto que lo necesita al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, una composición (farmacéutica) o vacuna o un kit tal como se describen aquí. Preferiblemente, la administración se realiza vía parenteral, preferiblemente por vía intradérmica, intramuscular, intranodal, transdérmica, subcutánea o intratumoral. Preferentemente, la inyección se lleva a cabo mediante inyección, por ejemplo mediante inyección con aguja convencional o inyección a chorro (sin aguja), preferentemente mediante inyección a chorro (sin aguja). Antes de la administración, el tratamiento puede incluir un paso opcional de preparación de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o la composición (farmacéutica) o vacuna o kit. La

presente descripción se refiere además a un método para tratar el cáncer, enfermedades infecciosas incluyendo infecciones virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias, enfermedades autoinmunes, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o alergias que comprende las etapas de (a) preparar opcionalmente la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o la composición (farmacéutica) o vacuna o el kit aquí descritos y (b) administrar a un sujeto que lo necesite al menos una molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o vacuna o el kit tal como se describen aquí.

5 La invención se refiere además al uso de la molécula de ácido nucleico artificial aquí descrita, preferiblemente ARN, o de la composición (farmacéutica) o del kit preferiblemente para fabricar un medicamento para tratar el cáncer, enfermedades infecciosas incluyendo infecciones virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias, enfermedades autoinmunes, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) o alergias.

Vías de administración

10 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o la composición (farmacéutica) o vacuna o el kit se pueden administrar, por ejemplo, sistémica o localmente.

15 Las vías de administración sistémica en general incluyen, por ejemplo, las vías transdérmica, oral, parenteral, incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarteriales, intradérmicas e intraperitoneales y/o vías de administración intranasal.

20 Las vías de administración local en general incluyen, por ejemplo, vías de administración tópica pero también inyecciones intradérmicas, transdérmicas, subcutáneas o intramusculares o intralesionales, intratumorales, peritumorales, loco-regionales guiadas por imágenes, intracraneales, intrapulmonares, intracardíacas, intranodulares y sublinguales.

25 También es concebible utilizar diferentes vías de administración para diferentes moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, de la invención, y/o diferentes partes del kit.

De acuerdo con realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o la composición (farmacéutica) o vacuna o kit se administra vía parenteral, preferiblemente vía intradérmica, intramuscular, intranodal, transdérmica, administración loco-regional guiada por imagen o vía intratumoral. Preferiblemente, dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o la composición (farmacéutica) o vacuna o kit se administra mediante inyección, por ejemplo inyección subcutánea, intramuscular, intradérmica o intratumoral, que puede ser sin aguja y/o inyección con aguja. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, el uso médico según la presente invención implica la administración de dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, o de la composición (farmacéutica) o la vacuna o del kit mediante inyección subcutánea, intramuscular, intradérmica o intratumoral. Dicha inyección puede llevarse a cabo mediante inyección con aguja convencional o inyección a chorro (sin aguja), preferiblemente mediante inyección a chorro (sin aguja).

Régimen de administración

30 La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o vacuna o el kit aquí descritos (o sus componentes o partes) se puede administrar a un sujeto que lo necesite varias veces al día, diariamente, cada dos días, semanal o mensualmente; y se puede administrar de forma secuencial o simultánea, opcionalmente por diferentes vías de administración como se definió anteriormente.

35 Según algunas realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, composición (farmacéutica) o vacuna o kit aquí descritos (o sus componentes o partes) se administran simultáneamente (es decir, al mismo tiempo a través de la misma o diferentes vías de administración).

40 Según otras realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, composición (farmacéutica) o vacuna o kit de aquí descritos (o sus componentes o partes) se administran por separado (es decir, secuencialmente en diferentes puntos de tiempo y/o a través de diferentes vías de administración). Este esquema de administración secuencial también se denomina administración "escalonada en el tiempo".

45 Dosis

La molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, composición (farmacéutica) o vacuna o kit aquí descritos (o sus componentes o partes) se administra/n preferiblemente en una cantidad segura y terapéuticamente eficaz.

50 Tal como se utiliza en este documento, "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del agente o agentes activos que es suficiente para provocar una respuesta biológica o medicinal deseada en un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca. Una "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" es preferiblemente suficiente para inducir una modificación positiva de la enfermedad a tratar, es decir, para aliviar los síntomas de la enfermedad a tratar, reducir la progresión de la enfermedad o profilaxis de los síntomas de la enfermedad a prevenir. Pero al mismo tiempo, una "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" es lo suficientemente pequeña como para evitar efectos secundarios graves, es decir, para permitir una relación sensata entre ventajas y riesgos.

55 Una "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" variará además en relación con la condición particular a tratar y también con la edad, la condición física, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente a tratar, la gravedad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia acompañante, del vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable particular utilizado, el régimen de tratamiento y factores similares. Puede variar además

dependiendo de si la molécula de ácido nucleico artificial empleada, preferiblemente ARN, es monocistrónica, bi- o incluso multicistrónica.

La eficacia terapéutica y la toxicidad de los agentes activos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población).

5 La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD50/ED50. Generalmente se prefieren los agentes activos que muestran grandes índices terapéuticos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y de los estudios con animales se pueden utilizar para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de 10 concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad.

Por ejemplo, las dosis terapéuticamente efectivas de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la composición (farmacéutica) o vacuna o del kit aquí descritos pueden variar de aproximadamente 0,001 mg a 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a 2 mg por unidad de dosificación o de aproximadamente 0,01 nmol a 1 mmol por unidad de dosificación, en particular de 1 nmol

15 a 1 mmol por unidad de dosificación, preferiblemente de 1 µmol a 1 mmol por unidad de dosificación. También se prevé que la dosis terapéuticamente eficaz de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, composición (farmacéutica) o vacuna o kit puede variar (por kg de peso corporal) de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 g/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a 5 g/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a 2,5 g/kg.

20 Se pueden determinar cantidades seguras y terapéuticamente efectivas de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, composición (farmacéutica) o vacuna o kit que se va a administrar mediante experimentos de rutina, por ejemplo, utilizando modelos animales. Dichos modelos incluyen, sin que ello suponga limitación alguna, modelos de conejos, ovejas, ratones, ratas y primates no humanos.

Enfermedades

25 **Cáncer**

En realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o el kit se utilizan para el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o el kit aquí descritos se pueden utilizar como medicamento, en particular para el tratamiento de enfermedades

30 tumorales o cancerosas. En este contexto, el tratamiento implica preferentemente la aplicación intratumoral, especialmente mediante inyección intratumoral. Por consiguiente, la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o el kit aquí descritos se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales o cancerosas, siendo dicho medicamento particularmente adecuado para la aplicación (administración) intratumoral para el tratamiento de enfermedades 35 tumorales o cancerosas.

Preferiblemente, las enfermedades tumorales y cancerosas aquí mencionadas se seleccionan entre enfermedades tumorales o cancerosas que preferiblemente incluyen, por ejemplo, Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide aguda, Carcinoma adrenocortical, Cánceres relacionados con el SIDA, Linfoma relacionado con el SIDA, Cáncer anal,

40 Cáncer de apéndice, Astrocitoma, Carcinoma de células basales, Cáncer de conducto biliar, Cáncer de vejiga, Cáncer de hueso, Osteosarcoma/Histiocitoma fibroso maligno, Glioma del tronco encefálico, Tumor cerebral, Astrocitoma cerebeloso, Astrocitoma cerebral/glioma maligno, Ependimoma, Meduloblastoma, Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, Vía visual y glioma hipotalámico, Cáncer de mama, Adenomas/carcinoides bronquiales, Linfoma de Burkitt, Tumor carcinoide infantil, Tumor carcinoide gastrointestinal, Carcinoma de origen primario desconocido, Linfoma primario del sistema nervioso central, Astrocitoma cerebeloso infantil, Astrocitoma 45 cerebral/glioma maligno infantil, Cáncer de cuello uterino, Cánceres infantiles, Leucemia linfocítica crónica, Leucemia mieloide crónica leucemia, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, linfoma cutáneo de células T, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing en la familia de tumores Ewing, tumor de células germinales extracranial infantil, tumor de células germinales extragonadal, cáncer de conducto biliar extrahepático, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar,

50 cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales extracranial, extragonadal u ovárico, tumor trofoblástico gestacional, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebral infantil, glioma hipotalámico y de las vías visuales infantil, carcinoide gástrico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (de hígado), linfoma de Hodgkin, Cáncer de hipofaringe, glioma hipotalámico y de la vía visual infantil, melanoma intraocular, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (cáncer de células renales), cáncer de laringe, leucemias, 55 leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad oral, liposarcoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfomas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenström, histiocitoma fibroso maligno de hueso/osteosarcoma, meduloblastoma infantil, melanoma, intraocular (Ojo) Melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno en adultos,

mesotelioma infantil, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple infantil, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda en adultos, leucemia mieloide aguda infantil, mieloma múltiple (cáncer de la médula ósea), trastornos 5 mieloproliferativos crónicos, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario (tumor epitelial-estromal superficial), tumor de células germinales de ovario, ovario bajo tumor con potencial maligno, Cáncer de páncreas, Cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de seno paranasal y 10 cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, Feocromocitoma, Astrocitoma pineal, Germinoma pineal, Pineoblastoma infantil y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, Adenoma 15 hipofisario, Neoplasia de células plasmáticas/Mieloma múltiple, Blastoma pleuropulmonar, Linfoma primario del sistema nervioso central, Cáncer de próstata, Cáncer rectal, Carcinoma de células renales (cáncer de riñón), Cáncer de pelvis renal y uréter, Retinoblastoma, Rabdomiosarcoma infantil, Cáncer de glándula salival, Sarcoma de la familia 20 de tumores de Ewing, Sarcoma de Kaposi, Sarcoma de tejidos blandos, Sarcoma uterino, Síndrome de Sézary, Cáncer de piel (no melanoma), Cáncer de piel (melanoma), Carcinoma de piel de células de Merkel, Cáncer de intestino delgado, Carcinoma de células escamosas, metastásico Cáncer de cuello escamoso con primario oculto, primitivo supratentorial infantil tumor neuroectodérmico, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma infantil, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de tiroides infantil, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer de útero endometrial, sarcoma uterino, cáncer vaginal, glioma hipotalámico y de las vías visuales infantil, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilms infantil (cáncer de riñón).

Ejemplos especialmente preferidos de tumores o cánceres que son adecuados para la administración intratumoral son el cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero y cáncer de cuello uterino.

Enfermedades infecciosas

La combinación, composición farmacéutica o kit aquí descritos pueden usarse para tratar enfermedades infecciosas. El término "infección" o "enfermedad infecciosa" se relaciona con la invasión y multiplicación de microorganismos como bacterias, virus y parásitos que normalmente no están presentes en el cuerpo. Una infección puede no causar 30 síntomas y ser subclínica, o puede causar síntomas y ser clínicamente evidente. Una infección puede permanecer localizada o propagarse a través de la sangre o el sistema linfático y volverse sistémica. Las enfermedades infecciosas en este contexto incluyen preferentemente enfermedades infecciosas virales, bacterianas, fúngicas o protozoológicas.

Terapia combinada

Según algunas realizaciones preferidas, los usos médicos y métodos de tratamiento aquí descritos pueden incluir 35 someter al paciente a una terapia de combinación. Cualquier terapia adecuada para tratar o prevenir las enfermedades, trastornos y afecciones descritas en este documento (en particular cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedad de injerto contra huésped y alergias) puede combinarse con/emplearse además de la administración de las moléculas de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la composición (farmacéutica) o del kit aquí descritos. La terapia combinada generalmente se puede efectuar antes, simultáneamente 40 o posteriormente a la administración de dicha molécula de ácido nucleico artificial, composición (farmacéutica) o vacuna o kit aquí descritos y depende, entre otras cosas, del tipo y la gravedad de la enfermedad, del trastorno o la condición a tratar.

Cáncer

El tratamiento del cáncer puede comprender, además de la administración de la molécula de ácido nucleico artificial, 45 la composición (farmacéutica) o la vacuna o el kit aquí descritos, uno o más de los siguientes: quimioterapia (por ejemplo, quimioterapia de primera o segunda línea), radioterapia, quimiorradiación (combinación de quimioterapia y radioterapia), inhibidores de quinasas, terapia con anticuerpos y/o moduladores de puntos de control (por ejemplo, Inhibidores de CTLA4, inhibidores de la vía PD1) o inhibidores que inducen la expresión de epítopos de células T 50 asociados con el procesamiento de péptidos deteriorado (TEIPP) como se describe en WO2012/089225. En consecuencia, en algunas realizaciones, el sujeto que recibe la molécula de ácido nucleico artificial, la composición (farmacéutica) o la vacuna aquí descritas puede ser un paciente con cáncer o tumor que recibió o recibe quimioterapia 55 (por ejemplo, quimioterapia de primera o segunda línea), radioterapia, quimiorradiación (combinación de quimioterapia y radioterapia), inhibidores de quinasas, terapia con anticuerpos y/o moduladores de puntos de control (por ejemplo, Inhibidores de CTLA4, inhibidores de la vía PD1) o inhibidores que inducen la expresión de epítopos de células T asociados con el procesamiento de péptidos deteriorado (TEIPP) como se describe en la WO2012/089225, o un paciente que ha logrado una respuesta parcial o una enfermedad estable después de haber recibido uno o más de los tratamientos especificados anteriormente.

Por ejemplo, el sujeto que recibe la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o el kit de partes aquí descritos puede ser un paciente con cáncer, preferiblemente como se define en este documento, o con una afección relacionada, que recibe quimioterapia (por ejemplo, quimioterapia de primera o segunda línea), radioterapia, quimiorradiación (combinación de quimioterapia y radioterapia), inhibidores de la tirosina 60

quinasa (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa EGFR), terapia con anticuerpos y/o moléculas de punto de control inhibidoras y/o estimuladoras (p. ej. Inhibidores de PD1, PD-L1 o CTLA4), o un paciente que ha logrado una respuesta parcial o una enfermedad estable después de haber recibido uno o más de los tratamientos especificados anteriormente. O bien, el sujeto que recibe la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o el kit de partes aquí descritos puede ser un paciente con una enfermedad infecciosa, preferiblemente como se define en este documento, que recibe terapia antibiótica, antimicótica o antiviral.

5 En un aspecto adicional, la presente descripción también se refiere al uso de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la composición (farmacéutica) o del kit de partes aquí descritos para apoyar otra terapia del cáncer, una enfermedad infecciosa o cualquier otra enfermedad susceptible de tratamiento con dicha molécula de ácido nucleico artificial, composición (farmacéutica) o kit.

10 "Soporte" del tratamiento o profilaxis del cáncer puede ser cualquier combinación de un método de terapia convencional contra el cáncer, como cirugía, radioterapia, quimioterapia (por ejemplo, quimioterapia de primera o segunda línea), quimiorradiación, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, tratamiento con moléculas de punto de control inhibidoras y/o estimuladoras, preferiblemente inhibidores de PD1, PD-L1 o CTLA4, terapia con 15 anticuerpos o cualquier combinación de estos, y una terapia que utiliza la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o el kit de partes como se definen aquí.

15 La administración de la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, de la composición (farmacéutica) o del kit de partes aquí descritos se puede realizar antes, simultáneamente y/o posteriormente a la administración de otro agente terapéutico o al someter al paciente a otra terapia que sea útil para el tratamiento de la enfermedad o 20 condición particular a tratar.

Métodos *in vitro*

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un método de cultivo celular o de tratamiento celular *in vitro* que comprende (a) proporcionar células *in vitro*, (b) poner en contacto dichas células con la molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, la composición (farmacéutica) o vacuna, o el kit aquí descritos.

25 Sin querer limitarse a ninguna teoría específica, se prevé que dicho método de cultivo/tratamiento celular sea particularmente útil para preparar células presentadoras de antígeno (APC), tales como células dendríticas (DC), para la posterior expansión de células T *in vitro* o *in vivo*. Las células se ponen en contacto preferiblemente con dicha molécula de ácido nucleico artificial, preferiblemente ARN, composición (farmacéutica) o vacuna o kit en un medio de cultivo celular adecuado. La etapa (b) puede incluir en particular una etapa de transfección de las células con las 30 moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, opcionalmente comprendidas en dicha composición (farmacéutica) o vacuna, o kit. La transfección, es decir, el acto de introducir deliberadamente moléculas de ácido nucleico artificiales, preferiblemente ARN, en células vivas, puede implicar, por ejemplo, microinyección o electroporación. Tras la introducción en las células receptoras, las moléculas de ácido nucleico artificiales, 35 preferiblemente ARN, preferentemente se traducen produciendo las proteínas de fusión antigenicas aquí descritas, que posteriormente se presentan a través del complejo MHC.

Descripción de las figuras

Figura 1: Diseño general de constructos de ARN que permiten la orientación de epítopos o antígenos a compartimentos celulares que contienen MHC de clase I y II.

40 Figura 2: Inducción de células T CD8⁺ específicas de epítopo después de la vacunación con ARN que codifica un epítopo Trp2 murino con PADRE.

Figura 3: Inducción de células T CD8⁺ específicas de epítopo después de la vacunación con ARN que codifica un epítopo Trp2 murino con secuencia de orientación derivada de IRST_{epm}-(CTLA4).

Figura 4: Inducción de células T CD8⁺ específicas de epítopo después de la vacunación con ARN que codifica un epítopo de ovoalbúmina con secuencia de orientación derivada de IRST_{epm}-(CTLA4).

45 Figura 5: Vacunación con ARN que codifica un epítopo OVA con secuencia de orientación derivada de IRST_{epm} (CTLA4) induce una respuesta antitumoral significativa en ratones portadores de tumores E.G7-OVA.

Figura 6: Respuesta antitumoral inducida por el ARN que codifica un epítopo OVA con secuencia de orientación derivada de IRST_{epm}-(CTLA4-) es superior en comparación con la vacunación con el péptido correspondiente más adyuvante.

Ejemplos

Ejemplo 1:

A ratones C57BL/6 se les inyectaron intradérmicamente (i.d.) en 4 sitios constructos de ARN que codificaban un epítopo Trp2 conectado a un epítopo de células T auxiliares (PADRE) (64 µg de ARN en 50 µl de PBS). El péptido Trp2 SVYDFFVWL es un epítopo de célula T CD8⁺ confirmado.

55 Los días 0, 3, 7, 10 y 14 del experimento, a los ratones se les inyectó i.d. ARNm disuelto en tampón Ringer Lactato de acuerdo con la Tabla 8 a continuación. El volumen total para la vacunación intradérmica fue de 80 µl y se distribuyó en 4 sitios de inyección. 6 días después de la última vacunación se realizó una ICS para evaluar las respuestas de las

células T CD8⁺ específicas del epítopo. Por tanto, las células T CD8⁺ se estimularon con el péptido correspondiente y como control con un péptido irrelevante. En ninguno de los grupos se observaron respuestas de células T CD8⁺ específicas del epítopo (Figura 2).

Tabla 8: Grupos, tratamiento y dilución de ARN

Grupos	Constructos (cantidad de ARN)	No. de ratones	SEQ ID NOs:
A	Trp2-PADRE (64μg)	6	2931
B	Solución amortiguadora	6	-

5

Ejemplo 2

Se inyectaron a ratones C57BL/6 vía intradérmica (i.d.) en 4 sitios constructos de ARN que codificaban un epítopo de ovoalbúmina o Trp2 unido a un epítopo de células T auxiliares (PADRE) con el enfoque de focalización CTLA4 (64 μg de ARN en 50 μl de PBS). Los péptidos de ovoalbúmina (LESIINFEKLTE) y Trp2 (SVYDFFVWL) son epítopos conocidos de células T CD8⁺.

10 Los días 0, 3, 7, 10 y 14 del experimento, a los ratones se les inyectó i.d. ARN disuelto en tampón Ringer Lactato de acuerdo con la Tabla 9 a continuación. El volumen total para la vacunación intradérmica fue de 80 μl y se distribuyó en 4 sitios de inyección. 6 días después de la última vacunación se realizó una ICS para evaluar las respuestas de las células T CD8⁺ específicas del epítopo. Por tanto, las células T CD8⁺ se estimularon con el péptido correspondiente y como control con un péptido irrelevante. En ambos grupos se observaron respuestas de células T CD8⁺ específicas del epítopo (Figura 3 y 4).

15

Tabla 9: Grupos, tratamiento y dilución de ARN

Grupos	Constructos (cantidad de ARN)	No. de ratones	SEQ ID NOs:
A	CTLA4-OVA-PADRE (64μg)	6	2913
B	CTLA4-Trp2-PADRE (64μg)	6	2914
C	Solución amortiguadora	6	

20 Más específicamente, los constructos según A tienen preferiblemente la siguiente estructura: HsCTLA4(1-35)_Linker_GgOva(249-273)_Linker_PADRE_Linker_HsCTLA4(162-223)

Ejemplo 3

25 Se inyectaron ratones C57BL/6 vía subcutánea (s.c.) con 3x10 células NER572_E.G7-OVA por ratón (en un volumen de 100 μl de PBS) en el flanco derecho el día 0 del experimento. El día 4 después de la inoculación del tumor, a ratones C57BL/6 se les inyectó i.d. en 4 sitios constructos de ARN que codificaban un epítopo de ovoalbúmina (LESIINFEKLTE) y un epítopo de células T auxiliares (PADRE) con el enfoque de focalización CTLA4 (64 μg de ARN en 80 μl de tampón de lactato Ringer). Dos grupos adicionales fueron vacunados i.d. con proteína de ovoalbúmina de longitud completa codificada por ARNm (RNAActive) (Figura 5) o péptido de ovoalbúmina en combinación con ARNadyuvant (Figura 6).

30 Los días 0, 3, 7, 10 y 14 del experimento, a los ratones se les inyectó i.d. ARN o péptido de acuerdo con las Tablas 10 y 11 a continuación.

El crecimiento del tumor se controló midiendo el tamaño del tumor en tres dimensiones utilizando un calibrador.

El volumen del tumor se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{volumen (mm}^3\text{)} = \frac{\text{longitud(mm)} \times \pi \times \text{anchura}^2 (\text{mm}^2)}{6}$$

Resultado:

35 La vacunación con ARN que codifica un epítopo OVA con el enfoque CTLA4 induce una respuesta antitumoral significativa en ratones portadores de tumores E.G7-OVA (Figuras 5 y 6). La respuesta antitumoral inducida por el ARN que codifica un epítopo de OVA con el enfoque de focalización es superior en comparación con la vacunación con el péptido correspondiente más un adyuvante basado en ARN (ARN adyuvante) (Figura 6).

Tabla 10: Grupos, tratamiento y dilución de ARN

Grupos	Constructos (cantidad de ARN)	No. de ratones	SEQ ID NOs:
A	OVA ARNactivo (proteína de longitud completa) (32μg)	8	2935
B	CTLA4-OVA-PADRE (64μg)	8	2913
C	Solución amortiguadora	8	

40

Tabla 10: Grupos, tratamiento y dilución de ARN

Grupos	Constructos (cantidad de ARN)	No. de ratones	SEQ ID NOs:
A	OVA (péptido, 50 μ g) + RNAadyuvante (50 μ g)	8	2927 + 3029
B	CTLA4-OVA-PADRE (64 μ g)	8	2913
C	Solución amortiguadora	6	

Ejemplo 4

5 Se inyectaron intradérmicamente (i.d.) en 4 sitios a ratones C57BL/6 constructos de ARNm que codificaban diferentes epítopos de ovoalbúmina conectados a un epítopo auxiliar de células T (PADRE) con el enfoque de focalización CTLA4 (32 μ g de ARNm en 50 μ l de PBS). Péptido corto de ovoalbúmina (LESIINFEKLTE) y epítopo largo de ovoalbúmina (EVSGLEQLESIINFEKLTEWTSSNV) que cubren el epítopo conocido de células T CD8 $^{+}$ de ovoalbúmina.

10 Los días 0, 7 y 14 del experimento, a los ratones se les inyectó i.d. ARNm disuelto en tampón Ringer Lactato de acuerdo con la Tabla 11 a continuación. El volumen total para la vacunación intradérmica fue de 80 μ l y se distribuyó en 4 sitios de inyección. 6 días después de la última vacunación se realizó una ICS para evaluar las respuestas de las células T CD8 $^{+}$ específicas del epítopo. Por tanto, las células T CD8 $^{+}$ se estimularon con el péptido correspondiente y como control con medio. En ambos grupos se observaron respuestas de células T CD8 $^{+}$ específicas del epítopo (Figura 7).

Tabla 11 Grupos, tratamiento y dilución de ARN

Grupos	Constructos (cantidad de ARN)	No. de ratones	SEQ ID NOs:
A	CTLA4-OVA-PADRE (péptido largo)	6	77062
B	CTLA4-OVA-PADRE (péptido corto)	6	2913
C	Solución amortiguadora	3	-

15

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico artificial que comprende al menos una región codificante que codifica

- al menos un péptido o proteína antigenicos,
- al menos un epítopo de células auxiliares T y

5 - al menos una secuencia de aminoácidos adicional derivada de al menos una proteína de transducción de señales activadora de la respuesta inmune ubicada en la membrana plasmática externa, donde dicha al menos una proteína de transducción de señales activadora de la respuesta inmune ubicada en la membrana plasmática externa es CTLA4 y donde dicha al menos una secuencia de aminoácidos adicional comprende o consiste en al menos un dominio transmembrana de CTLA4.

10 2. Molécula de ácido nucleico artificial según la reivindicación 1, donde dicha al menos una secuencia de aminoácidos adicional comprende un dominio citoplásmico.

3. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichos al menos un péptido o proteína antigenicos se seleccionan de o se derivan de antígenos tumorales, virales, bacterianos, protozoarios, fúngicos o alogénicos, donde dichos al menos un péptido o proteína antigenicos opcionalmente comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos correspondiente a cualquiera de las SEQ ID NO: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 - 76474, o un fragmento, variante o derivado de las mismas, y/o está opcionalmente codificada por una secuencia de ácido nucleico según cualquiera de las SEQ ID NO: 27946 - 52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 - 76589, 76515 - 76549, 76590 - 76624 o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias..

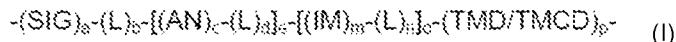
20 4. Molécula de ácido nucleico artificial según la reivindicación 3, donde antígeno tumoral se selecciona entre BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, gastrina, VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, survivina, MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, precursor de antígeno específico de próstata, antígeno de cáncer de pulmón Kita-kyushu 1, glicoproteína del trofoblasto, inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A, inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A, isoformas 1/2/3, supresor de tumores múltiple 1/inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 4 p16, GTPasa NRas o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichos antígenos tumorales, o cualquier combinación de los mismos.

30 5. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la al menos una secuencia de aminoácido adicional comprende o consiste en al menos un dominio transmembrana y al menos un dominio citoplásmico comprendiendo o consistiendo en una secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO: 76636, o un fragmento variante o derivado de la misma y es codificada por un ácido nucleico correspondiente a cualquier de las SEQ ID NO: 76659, 76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77066, 77004 - 77017 o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias, preferentemente la SEQ ID NO: 77066.

35 6. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el dominio transmembrana comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO: 200, o un fragmento, variante o derivado de la misma y está codificada por una secuencia de ácido nucleico correspondiente a cualquier de las SEQ ID NO: 408, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904, o un fragmento, variante o derivado de cualquiera de dichas secuencias.

40 7. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además codifica, en su al menos una región codificante, al menos un péptido señal y/o al menos un enlazador.

8. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos una región codificante de la siguiente Fórmula (I), preferiblemente en dirección 5'→3':



45 donde

"SIG" codifica un péptido señal,

"L" codifica una secuencia enlazadora,

cada "AN" codifica un péptido o proteína antigenicos, preferentemente como se define en la reivindicación 3 o 4, donde c es un número entero superior a 1, los péptidos o proteínas antigenicos iguales o diferentes,

50 "IM" codifica un epítopo auxiliar,

"TMD/TMCD" codifica una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en un dominio transmembrana de CTLA4, preferiblemente como se define en la reivindicación 6, y opcionalmente un dominio citoplasmático, preferiblemente como se define en la reivindicación 5,

M, o, en cada caso independientemente, son un entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

55 b, d, n es, en cada caso independientemente, un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

c es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

e es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

a es 1 y

p es 1.

5. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha molécula de ácido nucleico artificial es un ARN, opcionalmente seleccionado de un ARNm, un ARN viral, un ARN replicón o un ARN circular.

10. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha molécula de ácido nucleico artificial está modificada, preferiblemente estabilizada.

11. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde

- 10 - el contenido de G/C de la al menos una región codificante está aumentado en comparación con el contenido de G/C de la secuencia codificante correspondiente del ácido nucleico artificial de tipo salvaje correspondiente,
- 15 - el contenido de C de la al menos una región codificante está aumentado en comparación con el contenido de C de la secuencia codificante correspondiente del ácido nucleico artificial de tipo salvaje correspondiente, y/o los codones en la al menos una región codificante están adaptados al uso de codones humanos, donde el índice de adaptación de codones (CAI) preferiblemente está incrementado o maximizado en la al menos una secuencia codificante del ácido nucleico artificial,
- 20 - donde la secuencia de aminoácidos codificada por el ácido nucleico artificial preferiblemente no está modificada en comparación con la secuencia de aminoácidos codificada por el ácido nucleico artificial de tipo salvaje correspondiente.

12. Molécula de ácido nucleico artificial según la reivindicación 11, donde dicha al menos una región codificante comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico correspondiente a cualquiera de las SEQ ID NO: 585, 1001, 1417, 1833, 2249, 793, 1209, 1625, 2041, 2457, 2665, 2873, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904, 76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77004-77017, 77066, 564, 772, 980, 1188, 1396, 1604, 1812, 2020, 2228, 2436, 2644, 2852.

25 13. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, preferentemente en la dirección 5' a 3', los siguientes elementos:

- 30 a) una estructura 5'-cap, preferiblemente m7GpppN, un cap ARCA o Cap1,
- b) opcionalmente un elemento 5'-UTR, preferentemente que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la secuencia de ácido nucleico según las SEQ ID NO: 3061 o 3063,
- c) al menos una secuencia codificante como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
- d) opcionalmente un elemento 3'-UTR, preferentemente que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la secuencia de ácido nucleico según las SEQ ID NO: 3065; 3067; 3069; 3071; 3073; 3075 o 3077,
- 35 e) opcionalmente una cola poli(A), preferentemente de 10 a 1000, 10 a 500, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 o 50 a 70 nucleótidos adenosina;
- f) opcionalmente una cola poli(C), preferentemente de 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 o 10 a 40 nucleótidos citosina; y
- 40 g) opcionalmente una tallo-bucle de histona, opcionalmente comprendiendo o consistiendo en una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la SEQ ID NO: 3079 o 3080.

14. Vacuna que comprende al menos una molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y opcionalmente un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 15. Vacuna según la reivindicación 14, que comprende al menos dos moléculas de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde preferiblemente al menos dos de dicha pluralidad de moléculas de ácido nucleico artificial codifican un péptido o proteína antígenicos diferente, opcionalmente seleccionado entre un péptido o proteína antígenicos como se define en la reivindicación 3 o 4.

16. Vacuna según la reivindicación 14 o 15, donde la molécula de ácido nucleico artificial está complejada con

- 50 a) uno o más compuestos catiónicos o poliacatiónicos, preferiblemente con polímeros catiónicos o poliacatiónicos, péptidos o proteínas catiónicos o poliacatiónicos, por ejemplo protamina, polisacáridos catiónicos o poliacatiónicos y/o lípidos catiónicos o poliacatiónicos, donde el compuesto catiónico o poliacatiónico opcionalmente es un vehículo polimérico y/o
- b) uno o más lípidos, formando así nanopartículas lipídicas, lipoplejos y/o preferiblemente liposomas.

17. Kit o kit de partes, que comprende la molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 y opcionalmente un vehículo líquido y/o opcionalmente instrucciones técnicas con información sobre la administración y dosificación de la molécula de ácido nucleico artificial o la vacuna.

55 18. Molécula de ácido nucleico artificial según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 o el kit según la reivindicación 17 para su uso como medicamento en un método de

tratamiento o profilaxis del cáncer, enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias, enfermedades autoinmunes, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) o alergias.

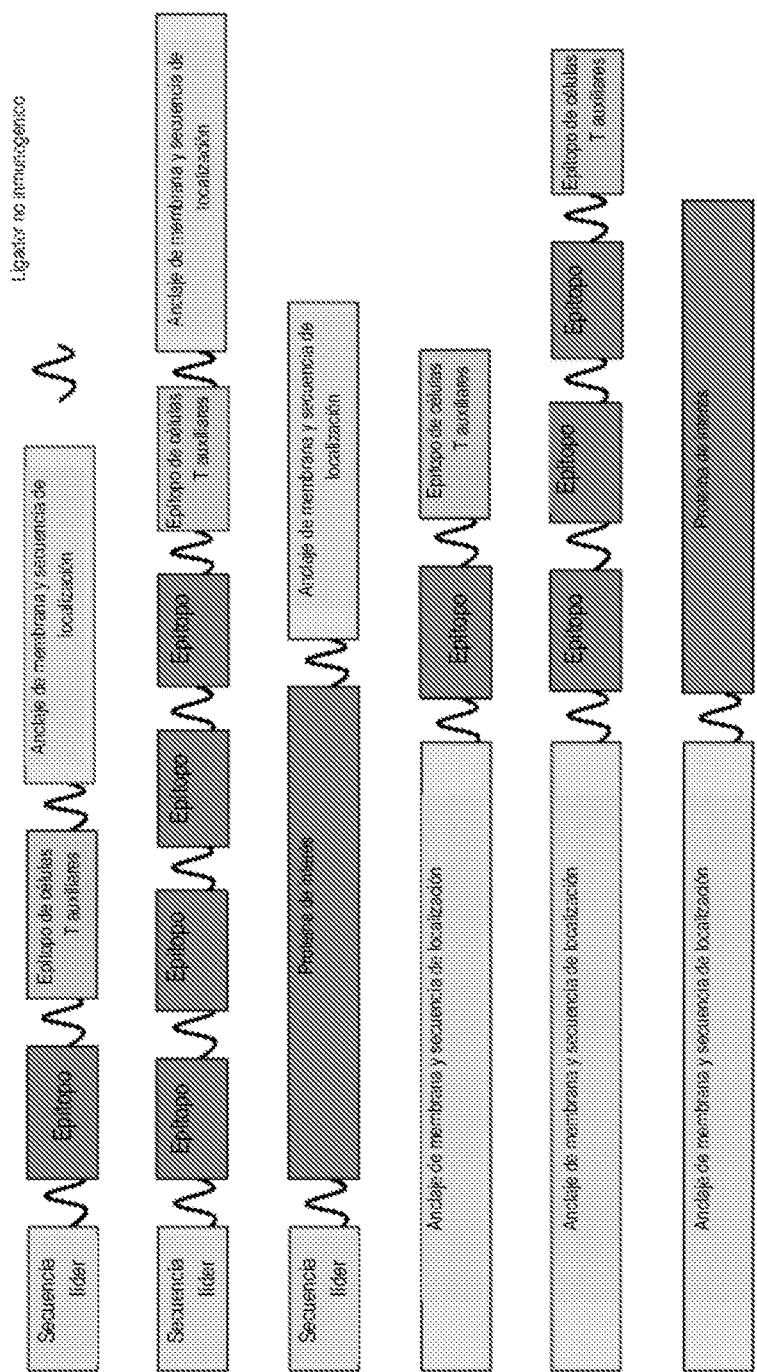


FIGURA 1

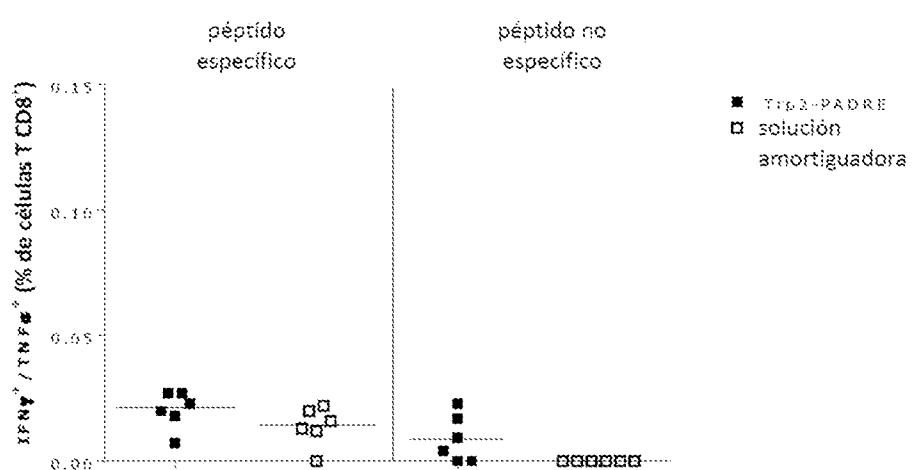


FIGURA 2

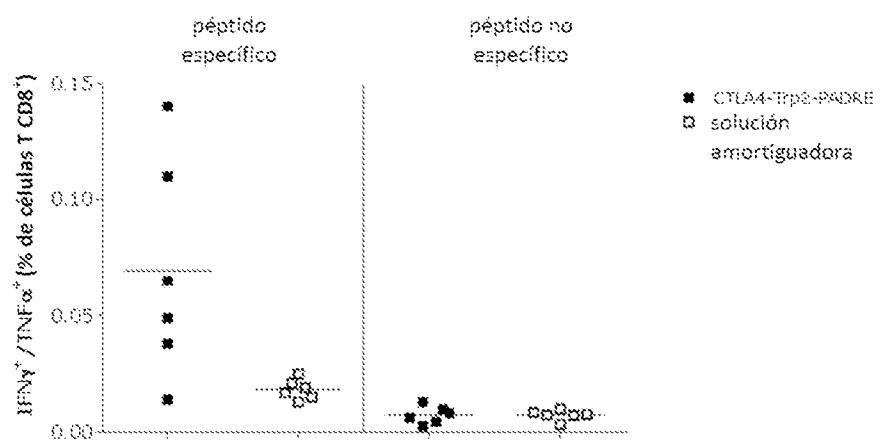


FIGURA 3

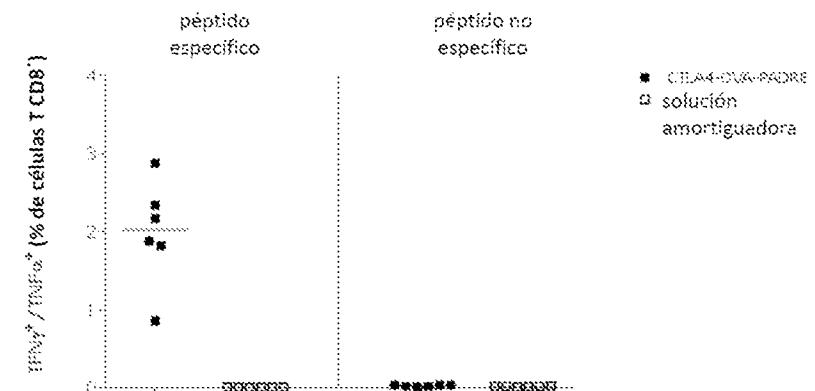


FIGURA 4

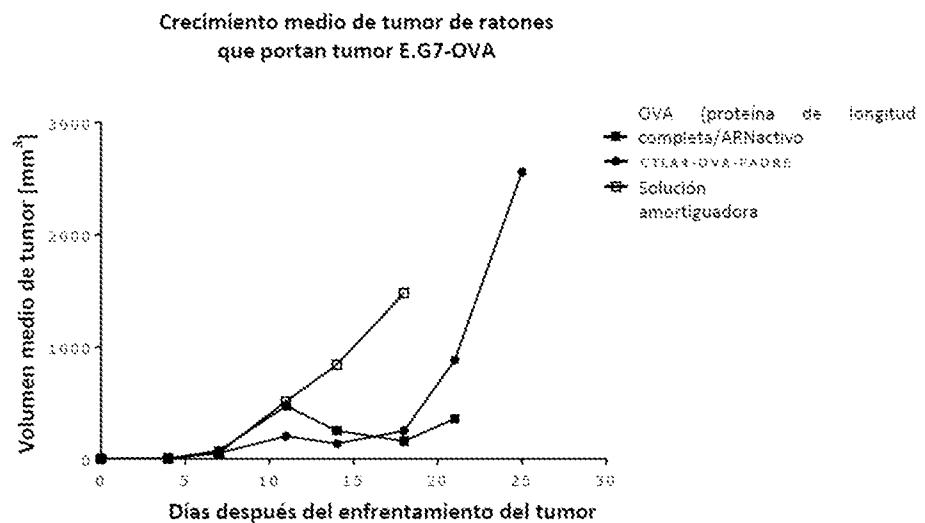


FIGURA 5

Crecimiento medio de tumor de ratones que portan tumor E.G7-OVA

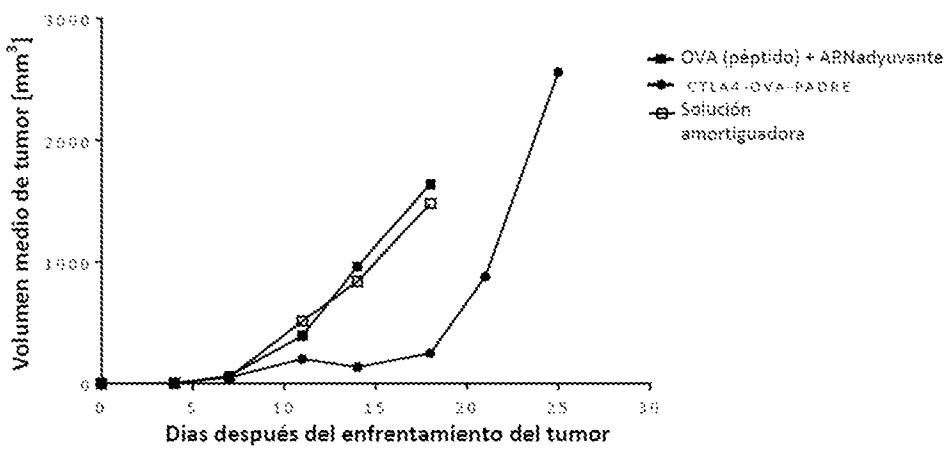


FIGURA 6

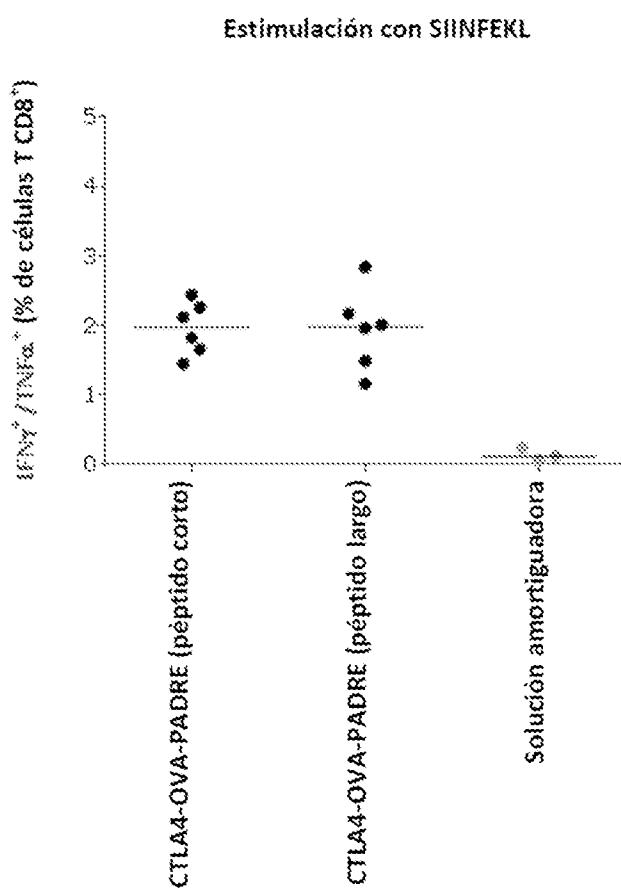


FIGURA 7