

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico que comprende de la dirección 5' a 3':
 - (a) una primera repetición terminal invertida (ITR),
 - (b) un casete génico que comprende en orden: un promotor, una secuencia intrónica, una secuencia de nucleótidos que codifica un factor de coagulación, un elemento regulador post-transcripcional y una secuencia de cola poli(A) 3'UTR;
 - (c) una segunda ITR;en donde la primera ITR y la segunda ITR son derivadas de parvovirus eritrovirus B19 humano (B19) de parvovirus de Ganso (GPV),
y
en donde la primera ITR y la segunda ITR comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 167-176; y
en donde la molécula de ácido nucleico es libre de cápside.
2. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, en donde la primera y/o segunda ITR es una ITR truncada, la cual comprende o consiste en un fragmento de una ITR que ocurre naturalmente, y retiene una propiedad funcional de la ITR que ocurre naturalmente.
3. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1 o 2, en donde el promotor es un promotor específico de células.
4. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 3, en donde el promotor específico de células impulsa la expresión del factor de coagulación en hepatocitos, células endoteliales, células musculares, o células sinusoidales.
5. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 3 o 4, en donde el promotor se selecciona del grupo que consiste en un promotor de tiretina de ratón (mTTR), un promotor endógeno del factor VIII humano (F8), un promotor de alfa-1-

antitripsina humana (hAAT), un promotor mínimo de albúmina humana, un promotor de albúmina de ratón, un promotor de tristetraprolina (TTP), un promotor CASI, un promotor de pollo de beta-actina (CAG), un promotor de citomegalovirus (CMV), un α 1-antitripsina (AAT), una creatina quinasa muscular (MCK), un miosina alfa de cadena pesada (α MHC), una mioglobina (MB), una desmina (DES), un SPc5-12, 2R5Sc5-12, una MCK doble (dMCK), una MCK triple (tMCK) o un promotor de fosfoglicerato quinasa (PGK).

6. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el casete génico comprende además una secuencia potenciadora.

7. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 6, en donde:

- (a) el promotor es un promotor TTP;
- (b) el elemento regulador post-transcripcional comprende un elemento regulador post-transcripcional del virus mutado de la hepatitis de la marmota (WPRE), un sitio de unión a microARN, una secuencia de nucleótidos de direccionamiento al núcleo de ADN, o cualquiera de sus combinaciones;
- (c) la 3'UTR comprende la secuencia de nucleótidos bGHpA; o
- (d) cualquier combinación de (a) - (c).

8. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 7, en donde:

- (a) la secuencia intrónica comprende SEQ ID NO: 115;
- (b) el sitio de unión de microARN comprende un sitio de unión a miR142-3p;
- (c) la secuencia de cola poli(A) 3'UTR comprende bGH poli(A); o
- (d) cualquier combinación de (a) - (c).

9. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde la molécula de ácido nucleico comprende de la dirección 5' a 3':

- (a) la primera ITR;
- (b) el promotor TTP;
- (c) la secuencia intrónica;

- (d) el factor de coagulación;
- (e) la secuencia de nucleótidos de WPRE;
- (f) la 3'UTR, que comprende la secuencia de nucleótidos bGHpA; y
- (g) la segunda ITR.

10. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde el factor de coagulación comprende un factor I (FI), un factor II (FII), un factor V (FV), un factor VII (FVII), un factor VIII (FVIII), un factor IX (FIX), un factor X (FX), un factor XI (FXI), un factor XII (FXII), un factor XIII (FXIII), un factor Von Willebrand (VWF), una precalicreína, quinínógeno de alto peso molecular, una fibronectina, una antitrombina III, un cofactor de heparina II, una proteína C, una proteína S, una proteína Z, un inhibidor de la proteasa relacionada con la proteína Z (ZPI), un plasminógeno, una alfa 2-antiplasmina, un activador del plasminógeno tisular (tPA), una uroquinasa, un inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), un inhibidor del activador de plasminógeno-2 (PAI2), o cualquiera de sus combinaciones.

11. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10, en donde el FVIII comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 103, 106, y 109.

12. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde el factor de coagulación comprende un resto heterólogo seleccionado del grupo que consiste en una albúmina, una región Fc de inmunoglobulina, el péptido C-terminal (CTP) de la Subunidad β de gonadotropina coriónica humana, una secuencia Per-Arnt-Sim (PAS), una secuencia polímero de homo-amino-ácido rico en glicina (HAP), una transferrina, un resto de unión a albúmina, un fragmento funcional derivado del mismo, o cualquiera de sus combinaciones.

13. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el FVIII comprende además una pareja de unión a FcRn.

14. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.