

CASETES DE EXPRESIÓN OPTIMIZADA PARA GENOTERAPIA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos
núm. 63/219,651, presentada el 8 de julio de 2021, que se incorpora en la presente descripción como
referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere generalmente a genoterapias, por ejemplo, nuevos viriones de virus
adenoasociados (AAV) recombinantes y composiciones de estos, y métodos para tratar y prevenir la
enfermedad cardíaca.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS

El contenido del listado de secuencias electrónicas (TENA_021_02WO_SeqList_ST26.xml;
Tamaño: 430,204 bytes; y Fecha de creación: 8 de julio de 2022) se incorpora en la presente
descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

La miocardiopatía es responsable de aproximadamente la mitad de las muertes relacionadas con el
corazón. Se estima que aproximadamente 1 de cada 250 a 1 de cada 10,000 adultos se ven afectados
por alguna forma de miocardiopatía (McKenna y otros *Circ Res.* 121:722-730 (2017)). A pesar de
los esfuerzos importantes en la selección, el diagnóstico y las estrategias terapéuticas, la prevalencia
de miocardiopatías y la incidencia de muertes relacionadas con miocardiopatías se mantiene alta
(Brieler y otros *Am Fam Physician.* 96:640-646 (2017)).

La miocardiopatía se refiere a una acumulación de afecciones del corazón que se producen cuando
se reduce su capacidad de bombear sangre. La reducción del funcionamiento adecuado, tal como una
disfunción contráctil, del músculo cardíaco puede provocar infarto de miocardio, insuficiencia
cardíaca, coágulos de sangre, problemas en las válvulas y paro cardíaco. Las miocardiopatías pueden
separarse en categorías primarias y secundarias que dan como resultado fenotipos diversos
(McKenna y otros *Circ Res.* 121:722-730 (2017)). Las miocardiopatías primarias pueden ser
genéticas, adquiridas o de etiología mixta. Las miocardiopatías genéticas se heredan e incluyen
displasia ventricular derecha arritmogénica, hipertrófica, trastornos del canal iónico, compactación

ventricular izquierda y miopatías mitocondriales. Las miocardiopatías adquiridas se deben principalmente a causas no secundarias y no genéticas que provocan complicaciones cardíacas e incluyen miocarditis, periparto, miocardiopatía inducida por taquicardia y miocardiopatía inducida por estrés. Las miocardiopatías con etiología mixta son causadas por una combinación de factores

5 genéticos y no genéticos, e incluyen miocardiopatía dilatada y miocardiopatía restrictiva. Las miocardiopatías secundarias se refieren a una enfermedad cardíaca que resulta de una causa extracardiovascular. Las causas subyacentes de las miocardiopatías secundarias pueden ser endocrinas, infección, exposición a toxinas, autoinmunitarias, nutricionales y/o neuromusculares.

Los cardiomiocitos desempeñan un papel central en la miocardiopatía. Los cardiomiocitos, también

10 denominados cardiomiocitos, miocitos cardíacos o miocardiocitos, son células cardíacas que conforman el músculo cardíaco y son responsables de la función contráctil que permite que el corazón actúe como bomba. Existen muchos mecanismos que reducen la capacidad de los cardiomiocitos para funcionar correctamente (Dadson y otros *Clin Sci (Lond)* 131:1375-1392 (2017)). En la miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica, el reemplazo progresivo de

15 cardiomiocitos con tejido fibrótico da como resultado el aislamiento eléctrico de los cardiomiocitos y la atrofia del miocardio ventricular, la estructura principal responsable de la función contráctil en el corazón. En la miocardiopatía mitocondrial, una deficiencia en la producción de ATP tiene un efecto directo sobre la función contráctil en los cardiomiocitos que tienen una alta demanda metabólica. Las miocardiopatías también surgen como resultado de una función contráctil anómala

20 resultante de la pérdida de la liberación normal de iones Ca^{2+} , la absorción y los procesos de secuestro debido a la pérdida de actividad en las enzimas reguladoras, tales como la ATPasa de calcio del retículo sarco/endoplasmático (SERCA) (Lennon y otros *Int. J Mol Med.* 7:131-41 (2001)).

Se necesitan estrategias de tratamiento para la miocardiopatía.

Los enfoques de genoterapia para el tratamiento de enfermedades cardíacas a menudo emplean

25 vectores configurados para transducir células cardíacas y expresar un transgén de una manera específica del tejido cardíaco. Los vectores de virus adenoasociados (AAV), promotores específicos del corazón, o ambos en combinación, pueden usarse para suministrar un polinucleótido que codifica un producto génico (por ejemplo, una proteína terapéutica) al tejido cardíaco y de esta manera expresar el producto génico en ese tejido para tratar la enfermedad cardíaca.

30 Sin embargo, el logro de una alta expresión de productos génicos sigue siendo un desafío, especialmente en las células cardíacas.

Dados estos desafíos, sigue habiendo una necesidad en la técnica de vectores de genoterapia

mejorados, especialmente para enfermedades cardíacas.

COMPENDIO

En algunos aspectos, la presente invención se refiere generalmente a vectores para el suministro de un polinucleótido que codifica un marco de lectura abierto enano (DWORF) u otros transgenes a células cardíacas, por ejemplo, cardiomiocitos. En la presente descripción se describen viriones de virus adenoasociados recombinantes (viriones de rAAV), que incluyen casetes de expresión y proteínas de la cápside, que suministran efectivamente polinucleótidos de DWORF en células cardíacas, junto con composiciones y métodos relacionados. En cualquier aspecto descrito en la presente descripción donde se hace referencia al transgén DWORF, éste puede sustituirse por una referencia a otro transgén cuya expresión en células cardíacas se desee. En algunas modalidades, donde se hace referencia a vectores de expresión basados en AAV y viriones, la descripción también contempla el uso de otros vectores virales y no virales para el suministro de transgenes. En particular, en la presente descripción se proporcionan vectores virales y no virales que pueden usarse para el suministro de transgenes en células cardíacas.

En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un casete de expresión que comprende una secuencia de polinucleótidos que comprende:

- i) uno o más promotores, opcionalmente en donde el uno o más promotores son promotores específicos del corazón; y
- ii) una o más copias de un transgén, opcionalmente en donde el transgén codifica un polipéptido para tratar o prevenir una enfermedad cardíaca o aliviar los síntomas asociados a una enfermedad cardíaca; en donde además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende uno o más de los siguientes:
- iii) uno o más potenciadores, opcionalmente en donde el uno o más potenciadores son potenciadores específicos del corazón;
- iv) la una o más copias de un transgén es de al menos dos copias del transgén;
- v) la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más intrones; y/o
- vi) al menos una copia de la una o más copias del transgén está optimizada por codones.

En algunas modalidades del casete de expresión descrito anteriormente, además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende uno, dos, tres o los cuatro elementos (iii), (iv), (v) y (vi) (se puede usar cualquier combinación de los elementos (iii), (iv), (v) y (vi)). En algunas modalidades

del casete de expresión descrito anteriormente, además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende uno o más potenciadores, en donde el uno o más potenciadores son potenciadores específicos del corazón, y/o la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más intrones. En algunas modalidades del casete de expresión descrito anteriormente, además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende uno o más potenciadores, en donde el uno o más potenciadores son potenciadores específicos del corazón, y la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más intrones. En algunas modalidades, el uno o más intrones mejoran, o pueden mejorar, la eficiencia de expresión del transgén. En algunas modalidades del casete de expresión descrito anteriormente, además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende dos copias del transgén, en donde las dos copias no son idénticas, opcionalmente en donde la primera copia está optimizada por codones y la segunda copia no es una secuencia de nucleótidos optimizada por codones que codifica el transgén. En algunas modalidades del casete de expresión descrito anteriormente, además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende dos copias del transgén, en donde las dos copias no son idénticas entre sí, opcionalmente en donde la primera copia está optimizada por codones y la segunda copia no es una secuencia de nucleótidos optimizada por codones que codifica el transgén, y además la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más intrones. En algunas modalidades del casete de expresión descrito anteriormente, además de los elementos (i) y (ii), el casete de expresión comprende dos copias del transgén, en donde las dos copias no son idénticas entre sí, opcionalmente en donde la primera copia está optimizada por codones y la segunda copia no es una secuencia de nucleótidos optimizada por codones que codifica el transgén, y además la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más intrones, y además la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más potenciadores (por ejemplo, en donde el uno o más potenciadores son potenciadores específicos del corazón). En algunas modalidades, el uno o más intrones mejoran, o pueden mejorar, la eficiencia de expresión del transgén. En algunas modalidades cuando se usan dos copias del transgén, se usan también dos copias de los promotores. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más promotores, en donde el uno o más promotores son potenciadores específicos del corazón. En algunas modalidades del casete de expresión, al menos un promotor es un promotor específico del corazón, o todos los promotores son promotores específicos del corazón. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia polinucleotídica comprende un único promotor. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende dos promotores. En algunas modalidades del casete de expresión, al menos un promotor del uno o más promotores es un

promotor de cTnT de pollo. En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades del casete de expresión, al menos un promotor del uno o más promotores es un promotor de cTnT humana. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor de cTnT de pollo y un promotor de cTnT humano.

En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende una o más copias de un transgén, en donde el transgén codifica un polipéptido para tratar o prevenir una enfermedad cardíaca o aliviar los síntomas asociados a una enfermedad cardíaca.

En algunas modalidades del casete de expresión, una o más copias de un transgén son al menos dos copias del transgén. En algunas modalidades del casete de expresión, una o más copias de un transgén son dos copias del transgén. En algunas modalidades, una o más copias de un transgén son al menos dos copias del transgén, y en donde la secuencia de polinucleótidos comprende al menos dos promotores cada uno unidos operablemente a las al menos dos copias del transgén. En algunas modalidades, una o más copias de un transgén son dos copias del transgén, y en donde la secuencia de polinucleótidos comprende dos promotores cada uno unidos operativamente a las dos copias del transgén. En algunas modalidades del casete de expresión que comprende dos copias del transgén, las dos “copias” no son idénticas. Si bien no se unen a ninguna teoría, mediante el uso de dos secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido que no son idénticas puede evitar la recombinación del ADN dentro del vector. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una copia del transgén que tiene la secuencia de ADN original que codifica un polipéptido y una copia del transgén que tiene una secuencia de ADN optimizada por codones que codifica el polipéptido. En algunas modalidades del casete de expresión que comprende dos copias del transgén, la primera copia del transgén es suficientemente diferente de la segunda copia del transgén para evitar la recombinación del ADN.

En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más potenciadores, en donde opcionalmente el uno o más potenciadores son potenciadores específicos del corazón. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende dos o más potenciadores (por ejemplo, 2, 3, o 4 potenciadores). En

algunas modalidades del casete de expresión, uno o más potenciadores son potenciadores específicos del corazón (por ejemplo, al menos un potenciador es un potenciador específico del corazón, o 2, 3, o 4, o todos los potenciadores son potenciadores específicos del corazón). En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende un potenciador. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos no comprende potenciadores. En algunas modalidades, los uno o más potenciadores específicos del corazón se seleccionan entre un potenciador ACTC1 y un potenciador α MHC. En algunas modalidades, el potenciador ACTC1 comparte al menos el 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 79. En algunas modalidades, el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un potenciador α MHC y un potenciador ACTC1. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia potenciadora comprende un potenciador α MHC seguido por un potenciador ACTC1. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia potenciadora comprende un potenciador ACTC1 seguido por un potenciador α MHC.

En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende uno o más intrones. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende un intrón. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende dos intrones. En algunas modalidades del casete de expresión, la secuencia de polinucleótidos comprende más de dos intrones. En algunas modalidades del casete de expresión, uno o más intrones son los mismos. En algunas modalidades del casete de expresión, uno o más intrones son diferentes entre sí. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un intrón y el intrón se selecciona entre un intrón de CMV y un intrón quimérico. En algunas modalidades, el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un intrón de CMV y un intrón quimérico. En algunas modalidades, el casete de expresión no comprende un intrón (por ejemplo, no comprende un intrón de CMV o un intrón quimérico).

En algunas modalidades del casete de expresión, al menos una copia de la una o más copias del

transgén está optimizada por codones (por ejemplo, optimizado por codones para una expresión humana óptima). En algunas modalidades del casete de expresión, dos copias del transgén están optimizadas por codones. En algunas modalidades del casete de expresión, la primera copia del transgén está optimizada por codones y la segunda copia del transgén no está optimizada por codones (por ejemplo, secuencia de ADN original) o es de cualquier otra manera diferente de la primera copia. En algunas modalidades del casete de expresión, la primera copia del transgén es suficientemente diferente de la segunda copia del transgén para evitar la recombinación del ADN. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además uno o más (por ejemplo, dos) elementos reguladores postranscripcionales ("PTRE"). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además una o más (por ejemplo, dos) secuencias WPRE. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia WPRE. En algunas modalidades, la secuencia de WPRE comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, el casete de expresión no comprende una secuencia WPRE.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además una o más secuencias de poliadenilación ("p(A)"). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia de poliadenilación. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos secuencias de poliadenilación. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de SV40 comprende la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia de poliadenilación BGH y una secuencia de poliadenilación SV40.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una disposición de elementos 5' a 3' seleccionados de cualquiera de los siguientes:

- (i) 5'-promotor-intrón-transgén-PTRE -p(A)-3';
- (ii) 5'-promotor-transgén- PTRE -p(A)-promotor-transgén- PTRE -p(A);
- (iii) 5'-potenciador-promotor-transgén-PTRE-p(A)-3';
- (iv) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-PTRE-p(A)-3';

(v) 5'-potenciador-promotor-transgén-PTRE-p(A)-3';

(vi) 5'-potenciador-potenciador promotor-intrón-transgén-PTRE-p(A)-3';

(vii) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-PTRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-potenciador-3';

5 (viii) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-PTRE-p(A)-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

(ix) 5'-p(A)-PTRE-transgén-intrón-promotor-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

(x) 5'-promotor-intrón-transgén-PTRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-3';

10 (xi) 5'-promotor-intrón-transgén-PTRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; y

(xii) 5'-p(A)-PTRE-transgén-intrón-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'.

En algunas modalidades del casete de expresión, el transgén tiene un aumento del nivel de expresión en comparación con un casete de expresión que comprende un polinucleótido con una disposición de elementos de 5' a 3' que comprende: 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'. En algunas modalidades, el aumento del nivel de expresión de DWORF está entre aproximadamente 1,5 veces y 150 veces. En algunas modalidades, el aumento del nivel de expresión es de al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces, o al menos 100 veces.

En algunas modalidades, el casete de expresión está flanqueado por las ITR. En algunas modalidades, las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, las ITR comprenden una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende de aproximadamente 1.9 kb a aproximadamente 3.7 kb. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende de aproximadamente 2.5 kb a aproximadamente 3.7 kb, opcionalmente de aproximadamente 2.8 kb a aproximadamente 3.6 kb.

En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardíaco, opcionalmente cuando una copia de tipo silvestre del gen se introduce en un sujeto. En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido que se asocia con una enfermedad cardíaca (por ejemplo, donde las mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica el polipéptido se asocian con una enfermedad cardíaca).

En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido seleccionado de: DWORF, JPH2, BAG3, CRYAB, lamin A isoforma de LMNA, lamin C isoforma de LMNA, TNNT3, PLN, LAMP2a, LAMP2b, LAMP2c, DPI isoforma de DSP, DPII es una forma de DSP, DSG2 y JUP. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un transgén que comparte

5 al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:227, o SEQ ID NO:229. En algunas modalidades, el polipéptido comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de

10 identidad de secuencia con la SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:204, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:228, o SEQ ID NO:230. En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido DWORF. En algunas modalidades, el transgén comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:76, o SEQ ID NO:77. En algunas modalidades, el polipéptido comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:43.

15 En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una disposición de elementos 5' a 3' seleccionados de cualquiera de los siguientes:

20 (i) 5'-promotor de TnT humana o de pollo-intrón quimérico-transgén-WPRE-p(A)-3';

(ii) 5'- primer promotor de TnT humana o de pollo-primer copia del transgén-WPRE-p(A)- segundo promotor de TnT humana o de pollo – segunda copia del transgén-WPRE-p(A), opcionalmente

25 donde la primera y segunda secuencias promotoras y la primera y segunda copias del transgén están en la misma orientación directa;

(iii) promotor de TnT humano 5'-intron-transgene-WPRE-bGHpA-3';

(iv) 5'-potenciador ACTC1e-cardíaco- promotor de TnT humana -transgén-WPRE-bGHpA-3';

(v) 5'- potenciador α MHCe- promotor de TnT humana -transgén-WPRE-bGHpA-3';

30 (vi) potenciador 5'-ACTC1e- promotor de TnT humana -intron-transgene-WPRE-bGHpA-3';

(vii) potenciador 5'- α MHCe- promotor de la TnT humana -intron-transgene-WPRE-bGHpA-3';

(viii) 5'-potenciador ACTC1e-potenciador α MHCe-promotor de TnT humana-transgén-WPRE-

bGHpA-3’;

(ix) potenciador 5’- α MHCe -ACTC1e-promotor de la TnT humana-transgén-WPRE- bGHpA-3’;

(x) potenciador 5’- ACTC1e- potenciador α MHCe-promotor TnT humano-intron-transgén CMV-WPRE- bGHpA-3’;

5 (xi) potenciador 5’- α MHCe- potenciador ACTC1e- promotor de TnT humana-intron-transgene-WPRE-bGHpA-3’;

(xii) 5’- promotor de TnT humana-transgén con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones-WPRE-bGHpA-3’;

10 (xiii) 5’- potenciador α MHCe- promotor de TnT humana -intron de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA-SV40pA-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-intron quimérico-promotor de TnT de pollo - potenciador ACTC1e-3’, opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación directa, y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación inversa;

15 (xiv) 5’- potenciador α MHCe- promotor de TnT humana -intron de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA- potenciador ACTC1e- promotor de TnT de pollo-intron quimérico-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-SV40pA-3’, opcionalmente en donde el primer transgén, el promotor de TnT humana, el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa;

20 (xv) 5’-bGHpA-WPRE-primer transgén-intron de CMV-promotor de TnT humana-potenciador α MHCe- potenciador ACTC1e- promotor de TnT de pollo-intron quimérico-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-SV40pA-3’, opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación inversa, y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa;

25 (xvi) 5’-promotor de TnT humana -intron de CMV -primer transgén-WPRE-bGHpA-pSV40pA-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-intron quimérico- promotor de TnT de pollo-3’, opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación directa; y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación inversa; y

30 (xvii) 5’- promotor de TnT humana-intron de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA- promotor de TnT de pollo- intron quimérico-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)- SV40pA-3’, opcionalmente en donde el primer transgén, el promotor de TnT humana, el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa; y

(xix) 5'- bGHpA- WPRE- primer transgén- promotor de TnT de intrones-humano de CMV- promotor de TnT de pollo- transgén de intrones-segundo quimérico (por ejemplo, con una secuencia de polinucleótidos optimizada por codones)-SV40pA-3', opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de la TnT humana están en orientación inversa, y el segundo transgén y el promotor de la TnT de pollo están en orientación directa.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una disposición de elementos 5' a 3' seleccionados de cualquiera de los siguientes:

(i) 5'- potenciador ACTC1e- potenciador α MHCe-promotor de TnT humana-intrón de CMV-transgén-WPRE-bGHpA-3';

(ii) 5'- potenciador α MHCe- potenciador ACTC1e- promotor de TnT humana-intrón de CMV-transgén-WPRE-bGHpA-3';

(iii) 5'- potenciador α MHCe- promotor de TnT humana -intrón de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA-SV40pA-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-intrón quimérico-promotor de TnT de pollo - potenciador ACTC1e-3', opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación directa, y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación inversa;

(iv) 5'- potenciador α MHCe- promotor de TnT humana -intrón de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA- potenciador ACTC1e- promotor de TnT de pollo-intrón quimérico-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-SV40pA-3', opcionalmente en donde el primer transgén, el promotor de TnT humana, el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa;

(v) 5'-bGHpA-WPRE-primer transgén-intrón de CMV -promotor de TnT humana-potenciador α MHCe- potenciador ACTC1e- promotor de TnT de pollo-intrón quimérico-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-SV40pA-3', opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación inversa, y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa;

(vi) 5'-promotor de TnT humana -intrón de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA-pSV40pA-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-intrón quimérico-promotor de TnT de pollo-3', opcionalmente en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación directa, y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación inversa; (vii) 5'- promotor de TnT humana-intrón de CMV-primer transgén-WPRE-bGHpA-promotor de TnT de pollo-intrón quimérico-segundo transgén (por

ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)- SV40pA-3', opcionalmente en donde el primer transgén, el promotor de TnT humana, el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa; y

(viii) 5'- bGHpA- WPRE- primer transgén-intrón de CMV- promotor de TnT humana- promotor de TnT de pollo- intrón quimérico-segundo transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-SV40pA-3', opcionalmente, en donde el primer transgén y el promotor de TnT humana están en una orientación inversa, y el segundo transgén y el promotor de TnT de pollo están en una orientación directa.

En algunas modalidades, el casete de expresión es un casete de expresión recombinante.

En algunos aspectos, se proporciona en la presente descripción un vector recombinante que comprende cualquiera de los casetes de expresión descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el vector es un vector viral. En algunas modalidades, el vector es un vector no viral.

En algunos aspectos, se proporciona en la presente descripción un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una proteína de la cápside y un genoma viral que comprende

cualquiera de los casetes de expresión descritos en la presente descripción, en donde el casete de expresión está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR). En algunas modalidades, las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO:

15. En algunas modalidades, la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 143). En algunas modalidades, la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV5 (SEQ ID NO: 144). En algunas modalidades, la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica. En algunas modalidades, la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica de AAV5/AAV9. En algunas modalidades, la proteína de la cápside se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.

En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los vectores descritos en la presente descripción o cualquiera de los viriones de rAAV descritos en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un estuche que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción, o cualquier componente de dichas composiciones farmacéuticas (por ejemplo, un vector o un virión de rAAV).

En algunos aspectos, se proporciona en la presente descripción un método para aumentar la expresión de un polipéptido en una célula cardíaca o tejido cardíaco que comprende poner en contacto una célula con cualquier vector descrito en la presente descripción, cualquier virión de rAAV descrito en la presente descripción, o cualquier composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

5 En algunas modalidades, la célula cardíaca es un cardiomiocito. En algunas modalidades, el tejido cardíaco es tejido cardíaco. En algunas modalidades, la expresión del polipéptido aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces. En algunas modalidades, la expresión de polipéptidos aumenta al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces, o al menos 100 veces. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En
10 algunas modalidades, el contacto es *in vivo*.

En algunos aspectos, se proporciona en la presente descripción un método para aumentar la expresión de polipéptidos en un sujeto que comprende administrar al sujeto cualquier vector descrito en la presente descripción, cualquier virión de rAAV descrito en la presente descripción, o cualquier composición farmacéutica descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto es
15 un mamífero. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, después de la administración, la expresión del polipéptido aumenta en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene una enfermedad cardíaca o está en riesgo de una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene una fracción de eyección límite o reducida. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene una fracción de eyección normal. En algunas
20 modalidades, el sujeto a tratar tiene una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca (por ejemplo, una mutación en un gen PLN). En algunas modalidades, el sujeto tiene un nivel bajo o indetectable de expresión del polipéptido codificado por el transgén, en comparación con un sujeto sano.

En algunos aspectos, se proporciona en la presente descripción un método para tratar o prevenir una
25 enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto cualquier vector descrito en la presente descripción, cualquier virión de rAAV descrito en la presente descripción, o cualquier composición farmacéutica descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, el sujeto a tratar está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas
30 modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía. En algunas modalidades, la miocardiopatía es miocardiopatía dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio. En algunas modalidades, el infarto de miocardio es infarto crónico

de miocardio. En algunas modalidades, el sujeto tiene un alelo de riesgo hereditario para una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, el sujeto tiene un alelo de riesgo hereditario para una enfermedad o trastorno cardíaco debido a una mutación genética. En algunas modalidades, el sujeto tiene un alelo de riesgo hereditario para una enfermedad o trastorno cardíaco debido a una mutación genética en un gen *PLN* (por ejemplo, una o más mutaciones en el gen *PLN* descrito en la presente descripción o conocido en la técnica). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es con fracción de eyección reducida (HFrEF). En algunas modalidades, la enfermedad cardíaca del trastorno es con fracción de eyección conservada (HFpEF). En algunas modalidades, el método conduce a la expresión del polipéptido codificado por el transgén en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, el método conduce a la expresión del polipéptido codificado por el transgén en cardiomiocitos del sujeto. En algunas modalidades, el método no provoca expresión detectable del polipéptido codificado por el transgén en los músculos del sujeto excepto el corazón, en el hígado del sujeto, y/o en los fibroblastos cardíacos del sujeto. En algunas modalidades, el método mejora una o más mediciones de la función cardíaca, opcionalmente el acortamiento de la fracción y/o la dimensión interna ventricular izquierda (LVID). En algunas modalidades, la mejora en la función cardíaca se observa en o después de la semana 2, semana 4, semana 6, semana 8, semana 10, semana 12, semana 14, semana 16, semana 18, semana 20, semana 22, y/o semana 24, después de la administración. En algunas modalidades, la administración es sistémica. En algunas modalidades, la administración sistémica se selecciona de inyección intravenosa o intracoronaria. En algunas modalidades, cuando se administra un virión de rAAV, se administra como una dosis unitaria. En algunas modalidades, la dosis unitaria comprende aproximadamente 3×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 1×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 9×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 8×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 7×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 6×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 5×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 4×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 3×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{13} vg/kg o menos o aproximadamente 1×10^{13} vg/kg o menos. En algunas modalidades, el sujeto a tratar es un mamífero. En algunas modalidades, el sujeto a tratar es un ser humano.

En un aspecto, la descripción proporciona un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una proteína de la cápside y un genoma viral que comprende un casete de expresión que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de marco de lectura

abierto enano (DWORF) unido operativamente a un promotor, el casete de expresión flanqueado por repeticiones terminales invertidas.

En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43.

5 En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43.

En algunas modalidades, el promotor es un promotor de cTnT de pollo. En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ
10 ID NO: 11. En algunas modalidades, el promotor es un promotor de cTnT humana. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además uno o más potenciadores. En
15 algunas modalidades, el potenciador, el uno o más potenciadores se seleccionan de un potenciador cardíaco ACTC1 y un potenciador α MHC. En algunas modalidades, el potenciador cardíaco ACTC1 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de
20 identidad con la SEQ ID NO: 79. En algunas modalidades, el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además un intrón. En algunas modalidades, el intrón se selecciona de un intrón de CMV y un intrón quimérico. En algunas modalidades, el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de
25 identidad con la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además una secuencia de WPRE. En
30 algunas modalidades, la secuencia de WPRE comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además una secuencia de poliadenilación. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de SV40 comprende la SEQ ID NO: 28.

En algunas modalidades, el casete de expresión está flanqueado por las ITR. En algunas modalidades, las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, las ITR comprenden una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un único promotor. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos promotores. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una única copia de una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF. En algunas modalidades, donde el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido DWORF, las dos "copias" no son idénticas. Si bien no se unen a ninguna teoría, mediante el uso de dos secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido que no son idénticas puede evitar la recombinación del ADN dentro del vector. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una copia que tiene la secuencia de ADN original que codifica el polipéptido DWORF y una copia que tiene una secuencia de ADN optimizada por codones que codifica el polipéptido DWORF. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido DWORF, en donde una copia está optimizada por codones y una copia no está optimizada por codones. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende uno, dos, tres o cuatro potenciadores. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende uno o dos intrones. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una o dos secuencias de WPRE. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una o dos secuencias de poliadenilación.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende aproximadamente 3.2 kb, aproximadamente, aproximadamente 3.3 kb, aproximadamente 3.4 kb, aproximadamente 3.5 kb,

aproximadamente 3.6 kb, aproximadamente 3.7 kb o menos. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende aproximadamente 1.9 kb, aproximadamente 2.1 kb, aproximadamente 2.2 kb, aproximadamente 2.3 kb, aproximadamente 2.4 kb, aproximadamente 2.5 kb, aproximadamente 2.6 kb, aproximadamente 2.7 kb, aproximadamente 2.8 kb, aproximadamente 2.9 kb, aproximadamente 3.0 kb, aproximadamente 3.1 kb, aproximadamente 3.2 kb o más.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia de polinucleótidos que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75. En algunas modalidades, en donde el casete de expresión comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-

75. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia de polinucleótidos que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia de polinucleótidos que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia de polinucleótidos que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 63.

En algunas modalidades, la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 143). En algunas modalidades, la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV5 (SEQ ID NO: 144). En algunas modalidades, la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica. En algunas modalidades, la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica de AAV5/AAV9. En algunas modalidades, la proteína de la cápside se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.

En un aspecto, la descripción proporciona un casete de expresión que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de marco de lectura abierto enano (DWORF) unido operativamente a un promotor. En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43. En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43.

En algunas modalidades, el promotor es un promotor de cTnT de pollo. En algunas modalidades, el

promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el promotor es un promotor de cTnT humana. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además uno o más potenciadores. En algunas modalidades, el potenciador, el uno o más potenciadores se seleccionan de un potenciador cardíaco ACTC1 y un potenciador α MHC. En algunas modalidades, el potenciador cardíaco ACTC1 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 79. En algunas modalidades, el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además un intrón. En algunas modalidades, el intrón se selecciona de un intrón de CMV y un intrón quimérico. En algunas modalidades, el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además una secuencia de WPRE. En algunas modalidades, la secuencia de WPRE comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende además una secuencia de poliadenilación. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con

90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 63.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una repetición terminal invertida 5' y una repetición terminal invertida 3'.

5 En un aspecto, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el virión de rAAV descrito en la presente descripción y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la descripción proporciona un estuche que comprende una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

10 En un aspecto, la descripción proporciona un método para aumentar la expresión de DWORF en una célula que comprende poner en contacto una célula con el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, la célula es una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula cardíaca es un cardiomiocito. En algunas modalidades, la expresión de DWORF aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el
15 contacto es in vivo.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para aumentar la expresión de DWORF en un tejido que comprende poner en contacto el tejido con el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el tejido es tejido cardíaco. En algunas modalidades, la expresión de DWORF aumenta
20 entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para aumentar la expresión de DWORF en un órgano que comprende poner en contacto el órgano con el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción. En algunas
25 modalidades, la expresión de DWORF aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

En algunas modalidades, el órgano es un corazón. En algunas modalidades, el corazón está enfermo o está en riesgo de enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, el corazón tiene una fracción de eyección reducida o límite. En algunas modalidades, el corazón tiene una fracción de eyección normal.

30 En algunas modalidades, el corazón comprende una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la mutación genética es una mutación de PLN. En algunas modalidades, el corazón tiene una expresión de DWORF baja o indetectable en comparación con un

corazón sano. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para aumentar la expresión de DWORF en un sujeto que comprende administrar al sujeto el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto es un animal. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, la expresión de DWORF aumenta en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad cardíaca o está en riesgo de una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, el sujeto tiene fracción de eyección límite o reducida. En algunas modalidades, el sujeto tiene una fracción de eyección normal. En algunas modalidades, el sujeto tiene una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la mutación genética es una mutación de PLN. En algunas modalidades, el sujeto tiene un nivel bajo o indetectable de expresión de DWORF en comparación con un sujeto sano.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, el sujeto está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

En algunas modalidades, el sujeto tiene un alelo de riesgo hereditario para una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, el alelo de riesgo hereditario comprende una mutación al gen PLN. En algunas modalidades, la mutación al gen PLN es una mutación del promotor de PLN. En algunas modalidades, la mutación al gen PLN es una mutación PLNL39stop. En algunas modalidades, la mutación al gen PLN es una mutación RC9. En algunas modalidades, la mutación al gen PLN es una mutación R9L. En algunas modalidades, la mutación al gen PLN es una duplicación del gen PLN. En algunas modalidades, la mutación al gen PLN es una mutación R14del. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es con fracción de eyección reducida (HFrEF). En algunas modalidades, la enfermedad cardíaca del trastorno es con fracción de eyección

conservada (HFpEF).

En algunas modalidades, el método provoca la expresión del polipéptido de DWORF en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, el método provoca la expresión del polipéptido de DWORF en cardiomiocitos.

5 En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en los músculos del sujeto excepto el corazón. En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en el hígado del sujeto. En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en fibroblastos cardíacos. En algunas modalidades, el método mejora una o más mediciones de la función cardíaca,
10 opcionalmente el acortamiento de la fracción y/o la dimensión interna ventricular izquierda (LVID). En algunas modalidades, la mejora en la función cardíaca se observa en las semanas 2 hasta la semana 16. En algunas modalidades, el método reduce la remodelación cardíaca. En algunas modalidades, el método contrarresta una disminución en la expresión de DWORF en sujetos que padecen o están en riesgo de una enfermedad cardíaca.

15 En algunas modalidades, el virión de rAAV se administra mediante administración sistémica. En algunas modalidades, la administración sistémica se selecciona de inyección intravenosa o intracoronaria.

En algunas modalidades, el rAAV se administra como una dosis unitaria. En algunas modalidades, la dosis unitaria comprende aproximadamente 3×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente
20 2×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 1×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 9×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 8×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 7×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 6×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 5×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 4×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 3×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{13} vg/kg o menos o aproximadamente 1×10^{13} vg/kg o menos.

25 En un aspecto, la descripción proporciona un método para aliviar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para mejorar uno o más síntomas de una
30 enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para prevenir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV descrito en la presente descripción o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

- 5 En un aspecto, la descripción proporciona un casete de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una disposición de elementos 5' a 3', en donde los elementos comprenden: i) uno o más promotores; ii) opcionalmente uno o más potenciadores; iii) opcionalmente uno o más intrones; iv) uno o más transgenes; v) opcionalmente una o más secuencias de WPRE; y vi) opcionalmente una o más secuencias de poliadenilación, p(A). En algunas modalidades, la disposición de elementos
- 10 5' a 3' se selecciona de: i) 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3'; ii) 5'-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'; iii) 5'-potenciador-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'; iv) 5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3'; v) 5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3'; vi) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-potenciador-3'; vii) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; viii) 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; ix) 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-3'; x) 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; y xi) 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'. En algunas modalidades, el transgén tiene un aumento
- 15 del nivel de expresión en comparación con un segundo casete de expresión que comprende un polinucleótido que tiene una disposición de elementos de 5' a 3' que comprende: 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'. En algunas modalidades, el aumento del nivel de expresión está entre aproximadamente 1.5 veces y aproximadamente 150 veces en comparación con el segundo casete de expresión.
- 20 En un aspecto, la descripción proporciona un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una proteína de la cápside y un genoma viral que comprende un casete de expresión de uno cualquiera de los descritos en la presente descripción, el casete de expresión flanqueado por repeticiones terminales invertidas. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un transgén, en donde el transgén codifica un polipéptido usado para tratar o prevenir una enfermedad
- 25 cardíaca o aliviar los síntomas asociados con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la proteína de la cápside se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.
- 30

BREVES DESCRIPCIONES DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra un diagrama de modalidades ilustrativas de casetes de expresión que comprenden un polinucleótido que codifica un promotor, un polipéptido de DWORF, una secuencia de WPRE y una secuencia señal poli(A) flanqueada por repeticiones terminales invertidas de AAV.

5 La Figura 2 es un gráfico que muestra la expresión de GFP suministrada a cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidos por seres humanos *in vitro* mediante el uso de una modalidad de un casete de expresión empacado en un virión de rAAV.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la expresión del polipéptido de DWORF humano suministrado *in vivo* en un modelo murino mediante el uso de una modalidad de un casete de expresión empacado
10 en un virión de rAAV mediante el uso de una proteína de la cápside de AAV9.

La Figura 4A es un gráfico que muestra la expresión de DWORF humana en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidos mediante el uso de una modalidad de un casete de expresión empacado en un virión de rAAV, una de las varias proteínas de la cápside de proteína de AAV descritas en la presente descripción.

15 La Figura 4B es una serie de imágenes que muestran la expresión de GFP mediante el uso de una modalidad de un casete de expresión descrito en la presente descripción empacado en un virión de rAAV, una de varias proteínas de la cápside de proteína de AAV descritas en la presente descripción.

La figura 5A es un gráfico que muestra la expresión del ARN de DWORF en tejido cardíaco de animales tratados con viriones de rAAV que contienen una modalidad de un casete de expresión
20 empacado con una de cinco proteínas de la cápside quiméricas o la proteína de la cápside de AAV9.

La Figura 5A es una inmunotransferencia que muestra los niveles de proteína DWORF en el tejido cardíaco de animales tratados con viriones de rAAV que contienen una modalidad de un casete de expresión empacado con una de cuatro proteínas de la cápside quiméricas o la proteína de la cápside de AAV9.

25 La Figura 6A es un gráfico que muestra una fracción de eyección mejorada en un modelo de ratón PLN-R14 Δ/Δ después del tratamiento con una modalidad de un casete de expresión empacado en un virión de rAAV mediante el uso de la cápside de proteínas de AAV9.

La Figura 6B es un gráfico que muestra un acortamiento fraccional mejorado en un modelo de ratón PLN-R14 Δ/Δ después del tratamiento con una modalidad de un casete de expresión empacado en un
30 virión de rAAV mediante el uso de la cápside de proteínas de AAV9.

La Figura 7A muestra un diagrama de una orientación del casete de expresión ilustrativo que comprende un polinucleótido que codifica un promotor, un polipéptido de DWORF, una secuencia

de WPRE y una secuencia señal poli(A) flanqueada por repeticiones terminales invertidas de AAV. La Figura 7B muestra un diagrama de orientaciones del casete de expresión ilustrativo que comprende un polinucleótido que codifica un promotor, uno o más potenciadores, un intrón, un polipéptido de DWORF, una secuencia de WPRE y una secuencia señal de poli(A) flanqueada por repeticiones terminales invertidas de AAV.

La Figura 7C muestra un diagrama de orientaciones del casete de expresión ilustrativo que comprende un polinucleótido que codifica un promotor, uno o más potenciadores, un intrón, un polipéptido de DWORF, una secuencia de WPRE, y una secuencia señal de poli(A) flanqueada por repeticiones terminales invertidas de AAV.

La Figura 8A es un diagrama esquemático que describe la estrategia para evaluar la expresión de DWORF en ratones con cardiomiocitos inyectados de forma retroorbital con construcciones de AAV9:DWORF que contienen diversos elementos reguladores y disposiciones *in vivo*.

La Figura 8B es una inmunoelectrotransferencia que demuestra la expresión de DWORF y GAPDH en ratones con cardiomiocitos inyectados de forma retroorbital con construcciones de AAV9:DWORF que contienen diversos elementos reguladores y arreglos *in vivo*.

La Figura 8C es un gráfico que muestra el nivel de expresión de DWORF en un modelo animal logrado mediante el uso de un panel de viriones de rAAV que comprende casetes de expresión que codifican un polipéptido de DWORF.

La Figura 9 es un gráfico que muestra una fracción de eyección mejorada en un modelo animal de miocardiopatía tratado con un panel de viriones de rAAV que comprende casetes de expresión que codifican un polipéptido de DWORF.

La Figura 10 es un gráfico que muestra la fracción de eyección conservada en un modelo animal de miocardiopatía tratado con un panel de viriones de rAAV que comprende casetes de expresión que codifican un polipéptido de DWORF.

La Figura 11A es un diagrama esquemático del estudio de eficacia de la genoterapia con DWORF en el modelo de ratón MLP-KO DCM.

Las Figuras 11B y 11C demuestran que las construcciones de AAV9:DWORF que contienen promotores novedosos mejoran la fracción de eyección con relación a un control de solución salina en el modelo de ratón MLP-KO DCM.

Las Figuras 11D y 11E demuestran que AAV9:DWORF construye una capacidad de ejercicio mejorada, que incluye la distancia de carrera y el tiempo hasta el agotamiento, en el modelo de ratón MLP-KO DCM 26 semanas postratamiento.

La Figura 12A es un diagrama esquemático que detalla el estudio de tolerabilidad de la genoterapia con DWORF en ratones sin tratamiento previo.

La figura 12B demuestra que el AAV9:pHZ21 es bien tolerado en ratones sin tratamiento previo con una dosis de hasta 2×10^{14} vg/kg sin diferencia en el peso corporal, la fracción de eyección, la frecuencia cardíaca y la masa ventricular izquierda (masa LV).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En algunos aspectos, descritos en la presente descripción se describen casetes de expresión de genoterapia optimizada, y su uso en el tratamiento de enfermedades cardíacas. En algunos aspectos, descritos en la presente descripción se describen casetes de expresión de genoterapia que son capaces de mediar una alta expresión de transgenes. En algunas modalidades, descritas en la presente descripción, se describen casetes de expresión de genoterapia cardíaca específica que son capaces de mediar una expresión significativamente mayor de un transgén que la que puede lograrse mediante el uso de un promotor de cTnT solo (por ejemplo, un promotor de cTnT de pollo solo y/o un promotor de cTnT humano solo) o mediante el uso del casete de expresión representado en la Figura 7A. En algunos aspectos, descritos en la presente descripción se describen casetes de expresión de genoterapia que permiten reducir la carga viral mientras se logra la expresión deseada de un transgén. En algunos aspectos, descritos en la presente descripción se describen casetes de expresión de genoterapia que permiten lograr la expresión duradera de un transgén. En algunas modalidades, descritas en la presente descripción se describen casetes de expresión de genoterapia que permiten lograr la expresión de un transgén durante al menos, o más de, 12 semanas, 16 semanas, 18 semanas, 20 semanas, 22 semanas, 24 semanas, o 26 semanas, después de la administración de un casete de expresión de genoterapia que comprende el transgén a un sujeto. En algunas modalidades, descritas en la presente descripción se describen casetes de expresión de genoterapia que permiten lograr la expresión de un transgén durante al menos, o más de, 24 semanas o al menos 6 meses después de la administración de un casete de expresión de genoterapia que comprende el transgén a un sujeto. En algunos aspectos, la administración de un casete de expresión de genoterapia descrito en la presente descripción a un sujeto resulta en una o más mejoras en la función cardíaca (por ejemplo, una mejora en la fracción de eyección o una mejora en la capacidad de ejercicio). En algunas modalidades, la administración de un casete de expresión de genoterapia descrito en la presente descripción a un sujeto resulta en una mejora duradera en la función cardíaca (por ejemplo, una mejora duradera en la fracción de eyección o una mejora duradera en la capacidad de ejercicio).

En algunas modalidades, la administración de un casete de expresión de genoterapia descrita en la presente descripción a un sujeto da como resultado una o más mejoras en la función cardíaca durante al menos, o más de, 12 semanas, 16 semanas, 18 semanas, 20 semanas, 22 semanas, 24 semanas, o 26 semanas después de la administración. En algunas modalidades, la administración de un casete de expresión de genoterapia descrito en la presente descripción a un sujeto resulta en una o más mejoras en la función cardíaca durante al menos, o más de, 24 semanas o al menos 6 meses después de la administración. En algunas modalidades, un casete de expresión de genoterapia descrito en la presente descripción permite la expresión específica de células cardíacas de un transgén (por ejemplo, expresión específica de cardiomiocitos de un transgén).

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un vector viral o no viral que comprende un casete de expresión que codifica un producto génico, y métodos de uso de este. En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción comprenden un polinucleótido que codifica un producto génico unido operablemente a un promotor y/o potenciador específico de la célula cardíaca (tal como cualquier combinación de promotores y potenciadores específicos de la célula cardíaca descritos en la presente descripción, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción comprenden dos copias de un polinucleótido que codifica un producto génico y un promotor específico de la célula cardíaca (tal como cualquier combinación de tales secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción comprenden un polinucleótido que codifica un producto génico unido operablemente a un promotor y/o potenciador específico de la célula cardíaca (tal como un promotor, o cualquier combinación de promotores y potenciadores específicos de la célula cardíaca descritos en la presente descripción, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción), una secuencia de WPRE, y/o una o dos copias de una secuencia poliA (como cualquier combinación de dichas secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción comprenden un polinucleótido que codifica un producto génico unido operablemente a un promotor específico de la célula cardíaca y/o un intrón. En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción comprenden una o dos copias de un polinucleótido que codifica un producto génico, una o dos copias de un promotor específico de la célula cardíaca, una, dos o más copias de un potenciador específico del corazón, y/o una o más secuencias de intrones (tales como cualquier combinación de tales

secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción comprenden una o dos copias de un polinucleótido que codifica un producto génico, una o dos copias de un promotor específico de la célula cardíaca, una, dos o más copias de un potenciador específico del corazón, una o más secuencias de intrones (tales como cualquier combinación de tales secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). una secuencia de WPRE, y una o dos copias de una secuencia poliA (tal como cualquier combinación de dichas secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los vectores que comprenden los casetes de expresión descritos en la presente descripción pueden, por ejemplo, transducir células cardíacas. En algunas modalidades, las células cardíacas dirigidas expresan el producto génico, por ejemplo, proporcionan un alto nivel de expresión del producto génico. En algunos aspectos, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los vectores descritos en la presente descripción. En un aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar a un sujeto diagnosticado con o en riesgo de una enfermedad cardíaca (por ejemplo, miocardiopatía) mediante el uso de los vectores y las composiciones farmacéuticas de la descripción. En algunos aspectos, la presente descripción proporciona viriones de virus adenoasociados recombinantes (rAAV) como un vector para el casete de expresión descrito en la presente descripción.

La manipulación anómala del calcio es una característica universal de la miocardiopatía, y la actividad reducida de la ATPasa de calcio del retículo sarco/endoplasmático (SERCA) desempeña un papel central tanto en el inicio como en el avance de la enfermedad. La SERCA es una bomba de calcio que promueve la absorción, el mantenimiento y el ciclo de los iones de Ca^{2+} en las células cardíacas, tales como los cardiomiocitos. La actividad de la SERCA está regulada por un péptido inhibitorio, el fosfolamban. Existe un interés significativo en aumentar la actividad de la SERCA al aumentar la abundancia de un polipéptido denominado marco de lectura abierto enano (DWORF) que mejora la actividad de la SERCA a través de su desplazamiento directo del péptido fosfolamban inhibidor de SERCA. Poner en contacto SERCA con DWORF es una estrategia para aumentar la actividad de SERCA en una célula.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona viriones de virus adenoasociados recombinantes (rAAV) que comprenden un polinucleótido que codifica un polipéptido de DWORF o una variante funcional de este, y métodos de uso de este. En algunas modalidades, los viriones de rAAV descritos en la presente descripción comprenden un polinucleótido que codifica un

polipéptido DWORF, o una variante funcional de este, unido operablemente a un promotor y/o potenciador específico de células cardíacas (tal como cualquier combinación de promotores y potenciadores específicos de células cardíacas descritos en la presente descripción, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los viriones de rAAV descritos en la presente descripción comprenden una o dos copias de un polinucleótido que codifica un polipéptido DWORF, o una variante funcional de este, una secuencia de WPRE, y una o dos copias de una secuencia poliA (tal como cualquier combinación de dichas secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los viriones de rAAV descritos en la presente descripción comprenden un polinucleótido que codifica un polipéptido DWORF unido operablemente a un promotor específico de la célula cardíaca y/o un intrón. En algunas modalidades, los viriones de rAAV descritos en la presente descripción comprenden una o dos copias de un polinucleótido que codifica DWORF, una o dos copias de un promotor específico de la célula cardíaca, una, dos o más copias de un potenciador específico del corazón, y/o una o más secuencias de intrones (tales como cualquier combinación de tales secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los viriones de rAAV descritos en la presente descripción comprenden una o dos copias de un polinucleótido que codifica DWORF, una o dos copias de un promotor específico de la célula cardíaca, una, dos o más copias de un potenciador específico del corazón, una o más secuencias de intrones (tales como cualquier combinación de dichas secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). una secuencia de WPRE, y una o dos copias de una secuencia poliA (tal como cualquier combinación de dichas secuencias, en cualquier orientación como se describe en la presente descripción). En algunas modalidades, los viriones de rAAV descritos en la presente descripción pueden, por ejemplo, transducir células cardíacas con un polinucleótido con una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF unido operativamente a una región promotora específica de la célula cardíaca en el genoma de la célula hospedera. En algunas modalidades, las células cardíacas dirigidas expresan el polipéptido de DWORF y pueden tener un aumento en la actividad de SERCA. También se proporcionan en la descripción composiciones farmacéuticas que comprenden los viriones de rAAV descritos en la presente descripción. En un aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar a un sujeto diagnosticado con o en riesgo de miocardiopatía mediante el uso de los viriones de rAAV y composiciones farmacéuticas de la descripción.

Terminología

A menos que el contexto indique lo contrario, las características de la invención pueden usarse en

cualquier combinación. Cualquier característica o combinación de características establecidas puede excluirse u omitirse. Determinadas características de la invención, que se describen en modalidades separadas también pueden proporcionarse en combinación en una sola modalidad. Las características de la invención, que se describen en una sola modalidad también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Generalmente, los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. La descripción detallada se divide en secciones solo para la conveniencia del lector y la descripción que se encuentra en cualquier sección puede combinarse con la de otra sección.

La práctica de la presente descripción empleará, a menos que se indique de cualquier otra forma, técnicas convencionales de cultivo tisular, inmunología, biología molecular, biología celular y ADN recombinante, que están dentro de las habilidades de la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook y Russell eds. (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3ª edición; Ausubel y otros eds. (2007) *Current Protocols in Molecular Biology*; *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); MacPherson y otros (1991) *PCR 1: A Practical Approach* (IRL Press en Oxford University Press); MacPherson y otros (1995) *PCR 2: A Practical Approach*; Eds. Harlow y Lane. (1999) *Antibodies, A Laboratory Manual*; Freshney (2005) *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*, 5ª edición; Gait ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Patente de los EE. UU. Núm. 4,683,195; Hames y Higgins eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Anderson (1999) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames y Higgins eds. (1984) *Transcription and Translation*; IRL Press (1986) *Immobilized Cells and Enzymes*; Perbal (1984) *A Practical Guide to Molecular Cloning*; Miller y Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (Cold Spring Harbor Laboratory); Makrides ed. (2003) *Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells*; Mayer y Walker eds. (1987) *Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology* (Academic Press, London); Herzenberg y otros eds (1996) *Weir's Handbook of Experimental Immunology*; *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3ª edición (2002) Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sohail (2004) *Gene Silencing by RNA Interference: Technology and Application* (CRC Press); and Sell (2013) *Stem Cells Handbook*.

La conjunción “y/o” significa tanto “y” como “o”, y las listas unidas por “y/o” abarcan todas las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados.

Como se usa en la presente descripción, el término “aproximadamente”, cuando se usa para modificar un valor numérico, indica que las desviaciones de hasta un 10 % por encima y por debajo

del valor numérico permanecen dentro del significado previsto del valor mencionado.

“AAV” es una abreviatura de virus adenoasociado. El término abarca todos los subtipos de AAV, excepto cuando se indica un subtipo, y tanto para las formas naturales como recombinantes. La abreviatura “rAAV” se refiere al virus adenoasociado recombinante. “AAV” incluye AAV o cualquier subtipo. “AAV5” se refiere al subtipo 5 de AAV. “AAV9” se refiere al subtipo 9 de AAV. Las secuencias genómicas de varios serotipos de AAV, así como también las secuencias de las repeticiones terminales invertidas nativas (ITR), proteínas Rep, y subunidades de la cápside pueden encontrarse en la bibliografía o en bases de datos públicas tales como GenBank. Véase, por ejemplo, los números de acceso de GenBank NC_002077 (AAV1), AF063497 (AAV1), NC_001401 (AAV2), AF043303 (AAV2), NC_001729 (AAV3), NC_001829 (AAV4), U89790 (AAV4), NC_006152 (AAV5), AF513851 (AAV7), AF513852 (AAV8), NC_006261 (AAV8), y AY530579 (AAV9). Las publicaciones que describen el AAV incluyen Srivistava y otros (1983) *J. Virol.* 45:555; Chiorini y otros (1998) *J. Virol.* 71:6823; Chiorini y otros (1999) *J. Virol.* 73:1309; Bantel-Schaal y otros (1999) *J. Virol.* 73:939; Xiao y otros (1999) *J. Virol.* 73:3994; Muramatsu y otros (1996) *Virol.* 221:208; Shade y otros (1986) *J. Virol.* 58:921; Gao y otros (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci EE. UU.* 99: 11854; Moris y otros (2004) *Virología* 33:375-383; Internacional, Pat. Núms. de publicación WO2018/222503A1, WO2012/145601A2, WO2000/028061A2, WO1999/61601A2 y WO1998/11244A2; Patente de los EE. UU. Apl. Núms. 15/782,980 y 15/433,322; y la patente de Estados Unidos Núms. 10,036,016, 9,790,472, 9,737,618, 9,434,928, 9,233,131, 8,906,675, 7,790,449, 7,906,111, 7,718,424, 7,259,151, 7,198,951, 7,105,345, 6,962,815, 6,984,517 y 6,156,303.

Un “virión de rAAV” se refiere a una partícula viral que incluye al menos una proteína de la cápside viral (por ejemplo, VP1) y un vector de rAAV encapsidado (o fragmento de este).

Un virión “infeccioso” o partícula vírica es aquel que comprende una cápside vírica ensamblada de manera competente y es capaz de suministrar un componente de polinucleótido en una célula para la cual el virión es trópico.

“Empaque” se refiere a una serie de eventos intracelulares que dan como resultado el ensamble de un virión de rAAV, que incluye la encapsidación del vector de rAAV. Los genes “rep” y “cap” del AAV se refieren a secuencias de polinucleótidos que codifican proteínas de replicación y encapsidación del virus adenoasociado. Los rep y cap del AAV se refieren en la presente descripción como “genes de empaque” de los AAV. El empaque requiere un virus cooperador en sí mismo o, más comúnmente en sistemas recombinantes, una función de virus cooperador suministrado por un

sistema sin cooperador (es decir, uno o más plásmidos cooperadores). Un “virus cooperador” para AAV se refiere a un virus que permite que el AAV (por ejemplo, AAV de tipo silvestre) se replique y se empaquete por una célula de mamífero. Los virus cooperadores pueden ser un adenovirus, un herpesvirus o un poxvirus, como el vaccinia.

5 El término “repeticiones terminales invertidas” o “ITR” como se usa en la presente descripción se refiere a elementos cis virales de AAV nombrados así debido a su simetría. Estos elementos son esenciales para la multiplicación eficiente de un genoma de AAV. En algunas modalidades, los elementos mínimos indispensables para la función de ITR son un sitio de unión a Rep y un sitio de resolución terminal más una secuencia palindrómica variable que permite la formación de horquillas.

10 Los términos “cápside parental” o “secuencia parental” se refieren a una secuencia de referencia a partir de la cual se deriva una cápside o secuencia de partículas. A menos que se especifique de cualquier otra manera, la secuencia parental se refiere a la secuencia de la proteína de la cápside de tipo silvestre del mismo serotipo que la proteína de la cápside modificada genéticamente.

“Recombinante”, tal como se aplica a un polinucleótido significa que el polinucleótido es distinto

15 de un polinucleótido que se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, el polinucleótido es el producto de varias combinaciones de etapas de clonación, restricción o ligadura, y otros procedimientos, o el polinucleótido se ensambla a partir de oligonucleótidos sintéticos. Una proteína “recombinante” es una proteína producida a partir de un polipéptido recombinante. Un virión recombinante es un virión que comprende un polinucleótido recombinante y/o una proteína recombinante, por ejemplo, una

20 proteína de la cápside recombinante.

Como se usa en la presente descripción, el término “porcentaje de identidad de secuencia”, y el término “identidad” cuando se usa para referirse al % de identidad de secuencia, con respecto a una secuencia de ácido nucleico o aminoácido de referencia es el porcentaje de bases de ácido nucleico o residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a las bases de ácido nucleico

25 o residuos de aminoácidos en la secuencia de referencia, respectivamente, después de alinear las secuencias e introducir brechas, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia. Los métodos de alineación de secuencias se conocen bien en la técnica. Las secuencias pueden alinearse mediante el uso de varios programas informáticos, tal como BLAST, disponibles en ncbi.nlm.nih.gov. Las alineaciones se pueden realizar mediante el uso de software informático

30 disponible públicamente, como el software BLASTp, BLASTn, BLAST-2, ALIGN o MegAlign Pro (DNASTAR). Otras técnicas de alineación se describen en *Methods in Enzymology*, vol. 266: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1996); y *Meth. Mol. Biol.* 70: 173-187

(1997); *J. Mol. Biol.* 48: 44. Los expertos en la técnica son capaces de elegir un método de alineación adecuado en dependencia de varios factores que incluyen longitud de secuencia, divergencia, y la presencia de ausencia de inserciones o deleciones con respecto a la secuencia de referencia.

Los términos “unido operablemente” y “unido operativamente” se refieren a una secuencia de ácido nucleico colocada en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Estos términos, como se usan en la presente descripción, tienen un significado comúnmente conocido en la técnica. Por ejemplo, un promotor está unido operablemente a un gen cuando ese promotor se coloca en una ubicación que permite que ese promotor inicie la transcripción de ese gen. Un potenciador se une operablemente a un gen cuando ese potenciador, cuando se une a un factor de transcripción adecuado, puede regular (por ejemplo, potenciar) la expresión de ese gen.

“Tratamiento”, “tratar” y “tratar” se definen como actuar sobre una enfermedad, trastorno o afección con un agente para reducir o mejorar efectos nocivos o cualquier otro efecto no deseado de la enfermedad, trastorno o afección y/o sus síntomas.

Como se usa en la presente descripción, el término “cantidad eficaz” y similares en referencia a una cantidad de una composición se refieren a una cantidad que es suficiente para inducir un resultado fisiológico deseado (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad). Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. Dicho suministro depende de una cantidad de variables que incluyen el período de tiempo en el que se va a usar la unidad de dosificación individual, la biodisponibilidad de la composición, la vía de administración, etc. Se entiende, sin embargo, que cantidades específicas de las composiciones (por ejemplo, viriones de rAAV) para cualquier sujeto particular dependen de una variedad de factores que incluyen la actividad del agente específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de composiciones, la gravedad de la enfermedad particular que se trata y la forma de administración.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente descripción para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Los términos “individuo”, “sujeto”, y “paciente” se usan indistintamente en la presente descripción, y se refieren a un mamífero, que incluye, pero no se limita a, primates humanos y no humanos (por ejemplo, simios); animales deportivos de mamíferos (por ejemplo, caballos); animales de granja de

mamíferos (por ejemplo, ovejas, cabras, etc.); mascotas de mamíferos (por ejemplo, perros, gatos, etc.); y roedores (por ejemplo, ratones, ratas, etc.).

Como se usa en la presente descripción, el término “miocardiopatía” se refiere a cualquier enfermedad o disfunción que afecte directamente al miocardio. La etiología de la enfermedad o trastorno puede ser, por ejemplo, de origen inflamatorio, metabólico, tóxico, infiltrativo, fibroplástico, hematológico, genético, o desconocido. Se reconocen dos formas fundamentales (1) un tipo primario, que consiste en enfermedad del músculo cardíaco de causa desconocida; y (2) un tipo secundario, que consiste en enfermedad miocárdica de causa conocida o asociada con una enfermedad que involucra otros sistemas de órganos. “Miocardiopatía específica” se refiere a enfermedades cardíacas asociadas con determinados trastornos sistémicos o cardíacos; ejemplos incluyen la miocardiopatía hipertensiva y metabólica. Las miocardiopatías incluyen miocardiopatía dilatada (DCM), un trastorno en el que la función de la bomba sistólica ventricular izquierda y/o derecha está deteriorada, lo que provoca un agrandamiento cardíaco progresivo; miocardiopatía hipertrófica, caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda sin causas evidentes, como hipertensión o estenosis valvular aórtica; y cardiomiopatía restrictiva, caracterizada por una función diastólica anómala y paredes ventriculares excesivamente rígidas que impiden el llenado ventricular. Las miocardiopatías también incluyen la ausencia de compresión ventricular izquierda, la miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica y la displasia ventricular derecha arritmogénica.

“Insuficiencia cardíaca” se refiere al estado patológico en el que una anomalía de la función cardíaca es responsable de la insuficiencia del corazón para bombear sangre a una velocidad proporcional a los requisitos de los tejidos metabolizadores y/o permite que el corazón lo haga solo a partir de un volumen diastólico anormalmente elevado. La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia sistólica y diastólica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca se clasifican en aquellos con bajo gasto cardíaco (típicamente secundario a enfermedades cardíacas isquémicas, hipertensión, miocardiopatía dilatada y/o enfermedad valvular o pericárdica) y aquellos con gasto cardíaco elevado (típicamente debido a hipertiroidismo, anemia, embarazo, fístulas arteriovenosas, beriberi y enfermedad de Paget). La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF).

El término “gen terapéutico” como se usa en la presente descripción se refiere a un gen que, cuando se expresa, confiere un efecto beneficioso en la célula o tejido en el que está presente, o en un mamífero en el que se expresa el gen. Los ejemplos de efectos beneficiosos incluyen mejorar un signo o síntoma de una afección o enfermedad, prevenir o inhibir una afección o enfermedad, o

conferir una característica deseada. Los genes terapéuticos incluyen genes que corrigen parcial o totalmente una deficiencia genética en una célula o mamífero.

Como se usa en la presente descripción, el término “célula cardíaca” se refiere a cualquier célula presente en el corazón que proporciona una función cardíaca, tal como la contracción cardíaca o el suministro de sangre, o de cualquier otra manera sirve para mantener la estructura del corazón. Las células cardíacas como se usan en la presente descripción abarcan células que existen en el epicardio, el miocardio o el endocardio del corazón. Las células cardíacas también incluyen, por ejemplo, células del músculo cardíaco o cardiomiocitos, y células de las vasculaturas cardíacas, tales como células de una arteria o vena coronarias. Otros ejemplos no limitantes de células cardíacas incluyen células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, células madre o progenitoras cardíacas, células conductoras cardíacas y células marcapasos cardíacas que constituyen el músculo cardíaco, los vasos sanguíneos y la estructura de soporte de las células cardíacas. Las células cardíacas pueden derivarse de células madre, que incluyen, por ejemplo, células madre embrionarias o células madre pluripotentes inducidas.

Casets de expresión

Información general del casete de expresión

Los vectores de la descripción pueden comprender cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción. Los viriones de rAAV de la descripción pueden comprender un genoma viral que comprende un casete de expresión como se muestra en la figura 1, figuras 7A-7C o variantes de estos. El casete de expresión puede comprender un polinucleótido que codifique cualquier producto génico descrito en la presente descripción, o una variante funcional de este, opcionalmente unido operativamente a un promotor, opcionalmente a un intrón, opcionalmente a una señal de poliadenilación (poli(A)), opcionalmente a un elemento postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE), y opcionalmente a una señal de terminación de la transcripción. El casete de expresión puede estar flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR). Estos componentes proporcionan la función de expresar el transgén después de que el virión de rAAV se dirige a una célula hospedera, por ejemplo, del virión rAAV. La secuencia promotora, cuando está presente, controla la expresión del polinucleótido que codifica un producto génico.

El casete de expresión puede comprender un polinucleótido que codifica un polipéptido de DWORF o variante funcional de este, opcionalmente unido operablemente a un promotor, opcionalmente un intrón, opcionalmente una señal de poliadenilación (poli(A)), opcionalmente un elemento postranscripcional del virus de la hepatitis Woodchuck (WPRE), y opcionalmente una señal de

terminación de la transcripción. La secuencia promotora, cuando está presente, controla la expresión del polinucleótido que codifica el polipéptido de DWORF o variante funcional de este. La secuencia promotora puede ser un promotor específico de las células cardíacas. La secuencia promotora puede unirse además operablemente a un potenciador, tal como cualquier potenciador específico de células cardíacas descrito en la presente descripción.

En cualquier construcción mostrada en la figura 1 y las figuras 7A-7C, la secuencia de nucleótidos DWORF puede reemplazarse por una secuencia de nucleótidos que codifica otro producto génico o polipéptido, tal como cualquier producto génico o polipéptido descrito en la presente descripción (por ejemplo, ver la descripción de transgenes y productos génicos codificados por dichos transgenes a continuación). En consecuencia, en algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona cualquier casete de expresión mostrado en la figura 1 y las figuras 7A-7C en donde la secuencia de nucleótidos DWORF se reemplaza por una secuencia de nucleótidos que codifica otro producto génico o polipéptido.

Además, en cualquier casete de expresión mostrado en la Tabla 1, la secuencia de nucleótidos de DWORF puede reemplazarse por una secuencia de nucleótidos que codifica otro producto génico o polipéptido, tal como cualquier producto génico o polipéptido descrito en la presente descripción (por ejemplo, ver la descripción de transgenes y productos génicos codificados por tales transgenes a continuación). Además, en cualquier casete de expresión mostrado en la Tabla 1, las secuencias de ITR pueden omitirse. En consecuencia, en algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona cualquier casete de expresión mostrado en la Tabla 1 en donde la secuencia de nucleótidos de DWORF se reemplaza por una secuencia de nucleótidos que codifica otro producto génico o polipéptido, y/o en donde la secuencia de ITR especificada no está presente.

Transgenes

En algunas modalidades, el casete de expresión de la descripción comprende un transgén. Los transgenes pueden incluir secuencias de nucleótidos que codifican cualquier polipéptido para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno cardíaco o para aliviar los síntomas de esta. Los promotores, potenciadores y sus combinaciones descritos en la presente descripción están unidos operablemente a un transgén que codifica un producto. Un transgén puede ser una secuencia génica o de nucleótidos que codifica un producto o fragmento funcional de este. Un producto puede ser, por ejemplo, un polipéptido o un nucleótido no codificante. Por nucleótido no codificante, se entiende que la secuencia transcrita del transgén o la secuencia de nucleótidos no se traduce en un polipéptido. En algunas modalidades, el producto codificado por el transgén o

nucleótido unido operablemente a un potenciador descrito en la presente descripción es un polinucleótido no codificante. Un polinucleótido no codificante puede ser un ARN, tal como, por ejemplo, un microARN (miARN o miR), ARN de horquilla corta (ARNhc), ARN no codificante largo (ARNnl) y/o un ARN de interferencia corto (ARNic). En algunas modalidades, el transgén

5 codifica un producto expresado de manera nativa por una célula cardíaca, por ejemplo, un cardiomiocito. En algunas modalidades, el transgén codifica un producto expresado de manera nativa en un tipo de célula que no sea una célula cardíaca. Sin limitación, los tipos de células que no son fibroblastos cardíacos pueden ser de cualquier organismo multicelular, organismo unicelular o microorganismo.

10 En algunas modalidades, el transgén codifica un polipéptido. En algunas modalidades, el transgén codifica un polinucleótido no codificante tal como, por ejemplo, un microARN (miARN o miR). En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia que codifica un producto seleccionado de cadherinas, conexinas, Cx43, factores de crecimiento, tal como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-2 y el factor de crecimiento transformador β , citocinas tales como

15 la interleucina (IL)-1 β y la familia IL-6, factor inhibitorio de la leucemia, cardiotrofina-1, factores de transcripción cardiogénica, factor de crecimiento similar a la insulina, GATA4 MEF2C, TBX5, ESRRG, MESP1 MYOCD, ZFPM2, HAND2, miR-1, miR-133, Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, SRF, SMARCD3, Nkx2-5, Akt, PKB, Baf60c, BMP4, miR-208, miR-499.

En algunas modalidades, el transgén codifica una proteína cardíaca funcional. En algunas

20 modalidades, el producto génico es una endonucleasa de edición del genoma (opcionalmente con un ARN guía, ARN de guía única, y/o plantilla de reparación) que reemplaza o repara una proteína cardíaca no funcional en una proteína cardíaca funcional. Las proteínas cardíacas funcionales incluyen, entre otras, troponina T cardíaca; una proteína sarcomérica cardíaca; cadena pesada de β -miosina; cadena ligera esencial de miosina ventricular 1; cadena ligera reguladora ventricular de

25 miosina 2; α -actina cardíaca; α -tropomiosina; troponina I cardíaca; proteína C de unión a la miosina cardíaca; proteína LIM 1 de cuatro y media; titina; subunidad gamma-2 de la proteína cinasa activada por 5'-AMP; troponina I tipo 3, miosina cadena ligera 2, actina alfa músculo cardíaco 1; proteína LIM cardíaca; caveolina 3 (CAV3); galactosidasa alfa (GLA); proteína de membrana asociada con el lisosoma 2 (LAMP2); ARN de transferencia mitocondrial glicina (MTTG); isoleucina del ARN

30 de transferencia mitocondrial (MTTI); lisina del ARN de transferencia mitocondrial (MTTK); glutamina del ARN de transferencia mitocondrial (MTTQ); cadena ligera de miosina 3 (MYL3); troponina C (TNNC1); transtiretina (TTR); ATPasa 2a de calcio sarcoendoplasmático en retículo

(SERCA2a); factor derivado del estroma-1 (SDF-1); adenilato ciclasa-6 (AC6); beta-ARKct (terminal de la cinasa C del receptor β -adrenérgico); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); factor de crecimiento de hepatocitos; factor de crecimiento inducible por hipoxia; timosina beta 4 (TMSB4X); óxido nítrico sintasa-3 (NOS3); unacartina 3 (UCN3); melusina; apolipoproteína E (ApoE); superóxido dismutasa (SOD); y S100A1 (una pequeña proteína de unión al calcio; véase, por ejemplo, Ritterhoff and Most (2012) *Gene Ther.* 19:613; Kraus y otros (2009) *Mol. Celda. Cardiol.* 47:445).

En algunas modalidades, el transgén puede tratar o prevenir la enfermedad cardíaca coronaria. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia que codifica un producto seleccionado del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una isoforma de VEGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-D^{dNdC}, VEGF-A_{116A}, VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₂₁, VEGF-2, factor de crecimiento de la placenta (PIGF), factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGF-4), factor de crecimiento humano (HGF), factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (hGCSF) y factor inducible de hipoxia 1 α (HIF-1 α).

En algunas modalidades, el transgén puede tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, el transgén puede tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia que codifica un producto seleccionado de SERCA2a, factor derivado de células estromales-1 (SDF-1), adenilil ciclasa tipo 6, S100A1, miARN-17-92, miR-302–367, anti-miR-29a, anti-miR-30a, antimir-141, ciclina A2, cinasa 2 dependiente de ciclina, Tbx20, miARN-590, miARN-199, oligonucleótido antisentido contra Lp(a), ARN interferente contra la PCSK9, oligonucleótido antisentido contra la apolipoproteína C-III, lipoproteína lipasa^{S447X}, oligonucleótido antisentido contra la apolipoproteína B, oligonucleótido antisentido contra c-myc, y señuelo de oligonucleótido E2F.

En algunas modalidades, el transgén codifica un producto génico cuya expresión complementa un defecto en un gen responsable de un trastorno genético. La descripción de polinucleótidos que codifican uno o más de los siguientes—por ejemplo,, para su uso, sin limitación, en el trastorno indicado en paréntesis, o para otros trastornos causados por cada uno: TAZ (síndrome de Barth); FXN (Ataxia de Freidrich); CASQ2 (CPVT); FBN1 (Marfan); RAF1 y SOS1s (Noonan); SCN5A (Brugada); KCNQ1 y KCNH2s (síndrome de QT largo); DMPK (distrofia miotónica 1); LMNA (distrofia de cinturas de tipo 1B); JUP (Naxos); TGFB2 (Loeys-Dietz); EMD (EDMD ligada al cromosoma X); y ELN (SV de estenosis ártica). En algunas modalidades, un polinucleótido codifica

uno o más de: troponina T cardíaca (TNNT2); Regulador 3 de chaperona molecular de la familia BAG (BAG3); cadena pesada de miosina (MYH7); tropomiosina 1 (TPM1); proteína C de unión a miosina (MYBPC3); Subunidad gamma-2 de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (PRKAG2); troponina I tipo 3 (TNNI3); titina (TTN); miosina, cadena ligera 2 (MYL2); actina, músculo cardíaco

5 alfa 1 (ACTC1); canal activado por voltaje de potasio, subfamilia similar a KQT, miembro 1 (KCNQ1); factor potenciador de miocitos 2c (MEF2C); y la proteína LIM cardíaca (CSRP3).

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína seleccionada entre DWORF, junctofilina (por ejemplo, JPH2), regulador de chaperonas moleculares de la familia BAG 3 (BAG3), fosfolamban (PLN), cadena B de alfa-cristalina

10 (CRYAB), LMNA (como las isoformas de Lamina A y Lamina C), troponina I tipo 3 (TNNI3), la proteína de membrana asociada a los lisosomas 2 (LAMP2, tales como las isoformas LAMP2a, LAMP2b y LAMP2c), la desmoplaquina (DSP, tales como las isoformas DPI y DPPII), la desmogleína 2 (DSG2) y la plakoglobina de unión (JUP). En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína humana. En algunas

15 modalidades, el transgén comprende una secuencia de nucleótidos humanos (una secuencia de ADN humano). En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de ADN que se ha optimizado por codones. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de tipo silvestre, o un fragmento funcionalmente activo de esta.

20 En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido DWORF.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de junctofilina 2 (JPH2). En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido JPH2 de longitud completa. En algunas modalidades,

25 el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un fragmento N-terminal del polipéptido JPH2. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un fragmento N-terminal del polipéptido JPH2, que retiene la actividad de JPH2.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido BAG3.

30 En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido CRYAB.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un

polipéptido de LMNA. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma Lamina A de LMNA. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma Lamina C de LMNA.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido TNNI3.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de PLN.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido LAMP2. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma LAMP2a. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma LAMP2b. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma LAMP2c.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de DSP. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma de DPI de DSP. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la isoforma de DPII de DSP.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido DSG2.

En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido JUP.

Se aprecia que los transgenes descritos en la presente descripción son no limitantes y los transgenes útiles para tratar una enfermedad cardíaca pueden descubrirse para su uso en los casetes de expresión descritos en la presente descripción.

Transgén DWORF

En algunas modalidades, el casete de expresión de la presente descripción comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de DWORF. En algunas modalidades, el casete de expresión proporciona un aumento en la expresión de un polipéptido de DWORF en la célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula cardíaca es un cardiomiocito. En algunas modalidades, la expresión del polipéptido de DWORF puede estar aumentada 5 %, 10 %, 15 %, 20 % o 25 % en comparación con la expresión del factor de polipéptido de DWORF en un sujeto no tratado. En algunas modalidades, la expresión del polipéptido de DWORF puede estar aumentada 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces en comparación con la expresión del polipéptido de DWORF en un sujeto

no tratado. En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF puede expresarse en cualquier nivel detectable en la célula cardíaca, mientras que el polipéptido de DWORF puede no expresarse o expresarse en niveles indetectables, en un sujeto no tratado. Dicho de otra manera, la célula cardíaca a la que se administra el virión de rAAV puede expresar un polipéptido de DWORF en mayor
5 abundancia que en una célula cardíaca que solo tiene expresión endógena (es decir, nativa) del polipéptido de DWORF.

El polipéptido de DWORF es un potenciador endógeno de la actividad de la bomba de calcio SERCA, un fármaco conveniente para la regulación de la contractilidad cardíaca. El DWORF también es una proteína inusualmente pequeña, lo que la convierte en un buen candidato para el
10 suministro a una célula o tejido diana mediante viriones de rAAV. Dado que el DWORF es una proteína endógena, la expresión del DWORF en seres humanos no sería inmunogénica, lo que permite la administración y la expresión a largo plazo. Las características estructurales de los polipéptidos de DWORF son las siguientes. En primer lugar, los polipéptidos pueden tener de 5 a 35 residuos consecutivos del marco de lectura abierto enano (DWORF), localizado en el cromosoma 3
15 de una especie de mamífero, que incluye ratones y seres humanos (Nelson y otros *Science*. 351: 271–275 (2016); patente de Estados Unidos núm. 10,570,183). Por lo tanto, el término “un péptido que tiene no más de X residuos consecutivos,” incluso cuando incluye el término “que comprende,” no puede entenderse que comprende una mayor cantidad de residuos consecutivos. En general, los péptidos serán 35 residuos o menos, nuevamente, que comprenden no más de 20 residuos
20 consecutivos de DWORF. La longitud total puede ser de 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, 31, 32, 33, 34 o 35 residuos. Se contemplan intervalos de longitud del péptido de 5-34/35 residuos, 6-34/35 residuos, 7-50 residuos, 7-25 residuos, 5-20 residuos, 6-20 residuos, 7-20 residuos y 7-15 residuos. La cantidad de residuos de DWORF consecutivos puede ser 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. Se
25 contemplan intervalos de residuos consecutivos de 5-20 residuos, 5-20 residuos, 6-20 residuos, 7-20 residuos y 5-15 residuos, 5-15 residuos, 6-15 residuos o 7-15 residuos. Las secuencias ilustrativas de DWORF pueden encontrarse en la Tabla 2a.

En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF es un polipéptido de DWORF humano. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una única secuencia de polinucleótidos que
30 codifica un polipéptido de marco de lectura abierto enano (DWORF). En algunas modalidades, la secuencia de polinucleótidos que codifica DWORF se optimiza por codones. En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF comprende una secuencia de polipéptidos que comparte al

menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 1, la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 5, la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 9. En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF comprende una secuencia de polipéptidos que comparte al menos 98 % de identidad con la SEQ ID NO: 1, la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 5, la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 9. En algunas modalidades, el polipéptido de DWORF comprende la secuencia de polipéptidos de la SEQ ID NO: 1, la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 5, la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 9.

Tabla 2a: Secuencias ilustrativas de DWORF

Variante DWORF	Polipéptido de DWORF	Nucleótido (marco de lectura abierto)
Variante de ratón	MAEKESTSPHLMVPILLLVG WIVGCIIVIIYIVFF (SEQ ID NO: 1)	ATGGCTGAGAAAGAGTCAACAT CACCACACCTCATGGTTCCCAT TCTTCTCCTGGTTGGATGGATTG TAGGCTGCATCATCGTTATTTAC ATTGTCTTCTTCTAA (SEQ ID NO: 2)
Variante humana	MAEKAGSTFSHLLVPILLIG WIVGCIIMIYVVS (SEQ ID NO: 3)	ATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTA CATTTTCACACCTTCTGGTTCCT ATTCTTCTCCTGATTGGCTGGAT TGTGGGCTGCATCATAATGATT TATGTTGTCTTCTCTTAG (SEQ ID NO: 4)
Artificial	MAEKAESTSPHLMVPILLLV GWIVGCIIVIIYIVFF (SEQ ID NO: 5)	ATGGCTGAGAAAGCAGAGTCA ACATCACCACACCTCATGGTTC CCATTCTTCTCCTGGTTGGATGG ATTGTAGGCTGCATCATCGTTA TTTACATTGTCTTCTTCTAA (SEQ ID NO: 6)
Artificial	MAEKESTSPHLIVPILLLVGW IVGCIIVIIYIVFF (SEQ ID NO: 7)	ATGGCTGAGAAAGAGTCAACAT CACCACACCTCATTGTTCCCAT CTTCTCCTGGTTGGATGGATTGT AGGCTGCATCATCGTTATTTAC ATTGTCTTCTTCTAA (SEQ ID NO: 8)
Artificial	MAEKAESTSPHLIVPILLLVG WIVGCIIVIIYIVFF (SEQ ID NO: 9)	ATGGCTGAGAAAGCAGAGTCA ACATCACCACACCTCATTGTTTC CCATTCTTCTCCTGGTTGGATGG ATTGTAGGCTGCATCATCGTTA TTTACATTGTCTTCTTCTAA (SEQ ID NO: 10)
Variante humana	MAEKESTSPHLMVPILLLVG WIVGCIIVIIYIVFF (SEQ ID NO: 32)	ATGGCAGAGAAGGCTGGAAGC ACTTTCTCTCACCTGCTCGTGCC GATTTTGCTTTTGATTGGGTGGA TAGTTGGCTGTATCATAATGAT CTACGTTGTCTTTTCATAG (SEQ ID NO: 33)

		ID NO: 33)
Variante humana	MAEKGSTFSHLLVPILLIGW IVGCIIMIYVVFS (SEQ ID NO: 43)	ATGGCCGAGAAGGGCAGCACCT TCAGCCACCTGCTGGTGCCCAT CCTGCTGCTGATCGGCTGGATC GTGGGCTGCATCATCATGATCT ACGTGGTGTTTCAGC (SEQ ID NO: 44)
DWOLF de ratón optimizado por codones	MAEKESTSPHLMVPILLVG WIVGCIIVIYIVFF (SEQ ID NO: 1)	ATGGCCGAGAAGGAATCTACCA GCCCCACCTGATGGTGCCTAT TCTGCTGCTGGTGGGCTGGATC GTCGGCTGCATCATCGTGATCT ACATCGTGTTCTTCTGA (SEQ ID NO: 76)
DWOLF humano optimizado por codones	MAEKAGSTFSHLLVPILLIG WIVGCIIMIYVVFS (SEQ ID NO: 3)	ATGGCCGAGAAGGCCGGATCTA CCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCT ATTCTGCTGCTGATCGGCTGGA TCGTGGGCTGCATCATCATGAT CTACGTGGTGTTTCAGCTGA (SEQ ID NO: 77)

15 Otros transgenes ilustrativos

En algunas modalidades, el casete de expresión de la presente descripción comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica otro producto génico (no DWOLF), por ejemplo, un polipéptido seleccionado de JPH2, BAG3, CRYAB, LMNA (por ejemplo, la isoforma Lamina A o Lamina C), TNNT3, PLN, LAMP2 (por ejemplo, la isoforma LAMP2a, LAMP2b o LAMP2c), DSP (por ejemplo, la isoforma DPI o DPII), desmogleína 2 (DSG2) y plakoglobina de unión (JUP). En algunas modalidades, el casete de expresión proporciona un aumento de la expresión del producto génico en una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula cardíaca es un cardiomiocito. En algunas modalidades, la expresión del polipéptido codificado por la secuencia de polinucleótidos puede aumentar un 5 %, 10 %, 15 %, 20 % o 25 % en comparación con la expresión en un sujeto no tratado.

En algunas modalidades, La expresión del polipéptido codificado por la secuencia de polinucleótidos puede aumentar 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces en comparación con la expresión en un sujeto no tratado. En algunas modalidades, el polipéptido codificado por la secuencia de polinucleótidos puede expresarse a cualquier nivel detectable en la célula cardíaca, mientras que puede no expresarse, o expresarse a niveles indetectables, en un sujeto no tratado. En algunas modalidades, la célula cardíaca a la que se administra un vector descrito en la presente descripción puede expresar un polipéptido codificado por la secuencia de polinucleótidos en mayor abundancia que en una célula cardíaca que solo tiene expresión endógena (es decir, nativa) del polipéptido.

En algunas modalidades, el polipéptido es un polipéptido humano. En algunas modalidades, la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido está optimizada por codones. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una única secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos secuencias de polinucleótidos que codifica un polipéptido. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos secuencias de polinucleótidos que codifican un polipéptido, en donde al menos una de las secuencias está optimizada por codones.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica JPH2, por ejemplo, JPH2 humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:201. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica JPH2, por ejemplo, JPH2 humana. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es JPH2, por ejemplo, JPH2 humana. En algunas modalidades, el polipéptido JPH2 tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:202.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica un fragmento N-terminal de JPH2, por ejemplo, JPH2 humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos de un fragmento N-terminal de JPH2 tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:227. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica un fragmento N-terminal de JPH2, por ejemplo, JPH2 humana. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es un fragmento N-terminal de JPH2, por ejemplo, JPH2 humana. En algunas modalidades, el fragmento N-terminal del polipéptido de JPH2 tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:228. Las secuencias humanas de un fragmento N-terminal de JPH2 corresponden al péptido N-terminal de JPH2 de ratón con aminoácidos 1-565, generados por una escisión de calpaína (véase Guo y otros, 2018, Science 362, doi: 10.1126/science.aan3303).

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica BAG3, por ejemplo, BAG3 humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:203. En

algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica BAG3, por ejemplo, BAG3 humano. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es BAG3, por ejemplo, BAG3 humano. En algunas modalidades, el polipéptido BAG3

5 tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:204.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica CRYAB, por ejemplo, CRYAB humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:205. En

10 algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica CRYAB, por ejemplo, CRYAB humano. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es CRYAB, por ejemplo, CRYAB humano. En algunas modalidades, el polipéptido CRYAB tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de

15 identidad de secuencia con la SEQ ID NO:206.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica LMNA, por ejemplo, LMNA humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma de Lamina A de LMNA, por ejemplo, Lamina A humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de

20 secuencia con la SEQ ID NO:207. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma C de lámina de LMNA, por ejemplo, Lamina C humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:209. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada para el codón que codifica un polipéptido

25 LMNA. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica la Lámina A o la Lámina C, por ejemplo, Lamina A o Lamina C humanas. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es LMNA, por ejemplo, LMNA humana. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de

30 cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma Lamina A de LMNA, por ejemplo, humana. En algunas modalidades, el polipéptido de lámina A tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID

NO:208. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma Lamina C de LMNA, por ejemplo, humana. En algunas modalidades, el polipéptido de Lamina C tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:210.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica TNNI3, por ejemplo, TNNI3 humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:211. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica TNNI3, por ejemplo, TNNI3 humana. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es TNNI3, por ejemplo, TNNI3 humano. En algunas modalidades, el polipéptido TNNI3 tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:212.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica PLN, por ejemplo, PLN humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:229. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica PLN, por ejemplo, PLN humano. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es PLN, por ejemplo, PLN humano. En algunas modalidades, el polipéptido PLN tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:230.

En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica LAMP2, por ejemplo, LAMP2 humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma LAMP2a de LAMP2, por ejemplo, LAMP2a humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:213. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma LAMP2b de LAMP, por ejemplo, LAMP2b humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:215. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma LAMP2c de LAMP, por ejemplo, LAMP2c humana. En algunas

modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:217. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica LAMP2, por ejemplo, LAMP2 humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una

5 secuencia optimizada por codones que codifica LAMP2a, LAMP2b o LAMP2c. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es un polipéptido LAMP2, por ejemplo, LAMP2 humana. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma LAMP2a de

10 LAMP2, por ejemplo, humana. En algunas modalidades, el polipéptido LAMP2a tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:214. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma LAMP2b de LAMP2, por ejemplo, humana. En algunas modalidades, el polipéptido LAMP2b tiene al menos un 75 %,

15 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:216. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma LAMP2c de LAMP2, por ejemplo, humana. En algunas modalidades, el polipéptido LAMP2c tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:218.

20 En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica DSP, por ejemplo, DSP humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma DPI de DSP, por ejemplo, DPI humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica la isoforma DPII de

25 DSP, por ejemplo, DPII humana. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica un polipéptido DSP. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica DPI o DPII, por ejemplo,

30 DPI o DPII humanos. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es DSP, por ejemplo, DSP humano. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado

mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma DPI de DSP, por ejemplo, humano. En algunas modalidades, el polipéptido DPI tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:220. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el

5 uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es la isoforma DPII de DSP, por ejemplo, humana. En algunas modalidades, el polipéptido DPII tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:222. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica DSG2, por ejemplo, DSG2 humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:223. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica DSG2, por ejemplo, DSG2 humano. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es DSG2, por ejemplo, DSG2 humano. En algunas modalidades, el polipéptido DSG2

10 tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:224. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos codifica JUP, por ejemplo, JUP humano. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:225. En algunas modalidades, una secuencia de polinucleótidos es una secuencia optimizada por codones que codifica JUP, por ejemplo, JUP humano. En algunas modalidades, el producto génico o polipéptido expresado mediante el uso de cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción es JUP, por ejemplo, JUP humano. En algunas modalidades, el polipéptido JUP tiene al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID

20 NO:226. En algunas modalidades, cualquier otra secuencia de polinucleótidos descrita en la presente descripción puede usarse en cualquier construcción de expresión descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, dicha secuencia de polinucleótidos codifica cualquier producto génico o polipéptido descrito en la presente descripción. La secuencia de polinucleótidos puede optimizarse por secuencia (tal como para la expresión en un ser humano). En algunas modalidades, la secuencia codifica para un polipéptido humano. Las secuencias de los polinucleótidos y polipéptidos descritos en la presente descripción se conocen en la técnica. Las secuencias que tienen al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:220, 222, 223, 224, 225 o 226 se conocen en la técnica.

25 30

85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con dicha secuencia también se contemplan en la presente descripción. Las secuencias ilustrativas pueden encontrarse en la Tabla 2b.

Tabla 2b: Secuencias ilustrativas del producto génico

5	Transgén	Polipéptido	Nucleótido (marco de lectura abierto)
10	JPH2 humano (la parte N-terminal de la secuencia que, en algunos casos, puede usarse por sí sola, como alternativa a la JPH2 de longitud completa, se muestra en negrita)	MSGGRFDFDDGGAYCG GWEGGKAHGHGLCTG PKGQGEYSGSWNFGFE VAGVYTWPSGNTFEGY WSQGKRHGLGIETKGR WLYKGEWTHGFKGRY GIRQSSSSGAKYEGTWN NGLQDGYGTETYADGG TYQQQFTNGMRHGYG VRQSVPYGMAVVVRSP LRTSLSSLRSEHSNGTV APDSPASPASDGPALPSP AIPRGGFALSLLANAEA AARAPKGGGLFQRGAL LGKLRRAESRTSVGSQR SRVSFLKSDLSSGASDA ASTASLGEAAEGADEAA PFEADIDATTTETYMGE WKNDKRSGFGVSRSS GLRYEGEWLDNLRHGY GCTTLPDGHREEGKYR HNVLVKDTKRRMLQLK SNKVRQKVEHSVEGAQ RAAAIARQKAEIAASRT SHAKAKAEAAEQAALA ANQESNIARTLARELAP DFYQPGPEYQKRRLQ EILENSESLEPPDRGAG AAGLPQPPRESPQLHER ETPRPEGGSPSPAGTPP QPKRPRPGVSKDGLLSP GAWNGEPSGEGSRSVT PSEGAGRSPARPATER MAIEALQAPPAPSREPE VALYQGYHSYAVRTTPP EPPPFEDQPEPEVSGESA PSSPATAPLQAPTLRGPEP ARETPAKLEPKPIIPKAEP RAKARKTEARGLTKAGA KKKARKEAALAAEA EVE	ATGAGTGGGGGGCCGCTTCGACTTTG ATGATGGAGGGGGCGTACTGCGGGGGG CTGGGAGGGGGGAAAGGCCCATGGG CATGGACTGTGCACAGGCCCAAGG GCCAGGGCGAATACTCTGGCTCCTG GAAC TTTGGCTTTGAGGTGGCAGGT GTCTACACCTGGCCCAGCGGAAACA CCTTTGAGGGATACTGGAGCCAGGG CAAACGGCATGGGCTGGGCATAGAG ACCAAGGGGCGCTGGCTCTACAAGG GCGAGTGGACACATGGCTTCAAGGG ACGCTACGGAATCCGGCAGAGCTCA AGCAGCGGTGCCAAGTATGAGGGCA CCTGGAACAATGGCCTGCAAGACGG CTATGGCACCGAGACCTATGCTGATG GAGGGACGTACCAAGGCCAGTTCAC CAACGGCATGCGCCATGGCTACGGA GTACGCCAGAGCGTGCCCTACGGGA TGGCCGTGGTGGTGCGCTCGCCGCT GCGCACGTCGCTGTCTGCTCCCTGCGC AGCGAGCACAGCAACGGCACGGGTGG CCCCGGACTCTCCCGCCTCGCCGGC CTCCGACGGCCCCGCGCTGCCCTCG CCCGCCATCCCGCGTGCGGGCTTCG CGCTCAGCCTCCTGGCCAATGCCGA GGCGGCCGCGCGGGCGCCCAAGGGC GGCGGCCTCTTCCAGCGGGGCGCGC TGCTGGGCAAGCTGCGGCGCGCAG AGTCGCGCACGTCCGTGGGTAGCCA GCGCAGCCGTGTCAGCTTCCTTAAGA GCGACCTCAGCTCGGGCGCCAGCGA CGCCGCGTCCACCGCCAGCCTGGGA GAGGCCGCGGAGGGCGCCGACGAGG CCGCACCCTTCGAGGCCGATATCGAC GCCACCACCACCGAGACCTACATGG GCGAGTGAAGAACGACAAACGCTC GGGCTTCGGCGTGAGCGAACGCTCC AGTGGCCTCCGCTACGAGGGCGAGT GGCTGGACAACCTGCGCCACGGCTA TGGCTGCACCACGCTGCCCCGACGGC
15			
20			
25			
30			

5

10

15

20

25

30

	VEEVPNTILICMVILLNIG LAILFVHLLT (SEQ ID NO: 202)	CACCGCGAGGAGGGCAAGTACCGCC ACAACGTGCTGGTCAAGGACACCAA GCGCCGCATGCTGCAGCTCAAGAGC AACAAGGTCCGCCAGAAAGTGGAGC ACAGTGTGGAGGGTGCCAGCGCGC CGCTGCTATCGCGCGCCAGAAGGCC GAGATTGCCGCCTCCAGGACAAGCC ACGCCAAGGCCAAAGCTGAGGCAGC GGAACAGGCCGCCCTGGCTGCCAAC CAGGAGTCCAACATTGCTCGCACTTT GGCCAGGGAGCTGGCTCCGGACTTC TACCAGCCAGGTCCGGAATATCAGAA GCGCCGGCTGCTGCAGGAGATCCTG GAGAACTCGGAGAGCCTGCTGGAGC CCCCCGACCGGGGCGCCGGCGCAGC GGGCTTCCCACAGCCGCCCGCGAG AGCCCGCAGCTGCACGAGCGTGAGA CCCCTCGGCCCGAGGGTGGCTCCCC GTCACCGGCCGGGACGCCCCCGCAG CCCAAGCGGCCCAGGCCCGGGGTGT CCAAGGACGGCCTGCTGAGCCCAGG CGCCTGGAACGGCGAGCCCAGCGGT GAGGGCAGCCGGTCAGTCACTCCGT CCGAGGGCGCGGGCCGCCGCAGCCC CGCGCGTCCAGCCACCGAGCGCATG GCCATCGAGGGCTCTGCAGGCACCGC CTGCGCCGTCGCGGGAGCCGGAGGT GGCGCTTTACCAGGGCTACCACAGCT ATGCTGTGCGCACCCACGCCCGCCGAG CCCCACCCTTTGAGGACCAGCCCGAG CCCGAGGTCTCCGGGTCCGAGTCCGCG CCCTCGTCCCCGGCCACCGCCCCGCTGC AGGCCCCCACGCTCCGAGGCCCGAGC CTGCACGCGAGACCCCCGCCAAGCTGG AGCCCAAGCCCATCATCCCCAAAGCCG AGCCCAGGGCCAAGGCCCGCAAGACTG AGGCTCGAGGGCTGACCAAGGCGGGG GCCAAGAAGAAGGCGCGGAAGGAGGC CGCACTGGCGGCAGAGGCGGAGGTGG AGGTGGAAGAGGTCCCCAACACCATCC TCATCTGCATGGTGATCCTGCTGAACAT CGGCCTGGCCATCCTCTTTGTTACCTC CTGACCTGA (SEQ ID NO: 201)
	BAG3 humano MSAATHSPMMQVASGN GDRDPLPPGWEIKIDPQT GWPFFVDHNSRTTTWND PRVPSEGPKETPSSANGPS	ATGAGCGCCGCCACCCACTCGCCCATG ATGCAGGTGGCGTCCGGCAACGGTGAC CGCGACCCTTTGCCCCCGGATGGGAG ATCAAGATCGACCCGCAGACCGGCTGG

5	REGSRLPPAREGHPVYPQ LRPGYIPIVLHEGAENR QVHPFHVYPQPGMQRFR TEAAAAAPQRSQSPLRG MPETTQPDKQCGQVAAA AAAQPPASHGPERSQSPA ASDCSSSSSSASLPSSGRS SLGSHQLPRGYISIPVIHE QNVTRPAAQPSFHQAQK THYPAQQGEYQTHQPVY HKIQGDDWEPRPLRAASP FRSSVQGASSREGSPARS STPLHSPSPIRVHTVVDRP QQPMTHRETAPVSQPEN KPEKPGPVGPPELPPGHIP IQVIRKEVDSKPVVSQKPPP PSEKVEVKVPPAPVPCPP PSPGPSAVPSSPKSVATEE RAAPSTAPAEATPPKPGE AEAPPKHPGVLKVEAILE KVQGLEQAVDNFEGKKT DKKYLMIIEEYLTKEALL DSVDPEGRADVRQARRD GVRKVQTILEKLEQKAID VPGQVQVYELQPSNLEA DQPLQAIMEMGAVAADK GKKNAGNAEDPHTETQQ PEATAAATSNPSSMTDTP GNPAAP (SEQ ID NO: 204)	CCCTTCTTCGTGGACCACAACAGCCGC ACCACTACGTGGAACGACCCGCGCGTG CCCTCTGAGGGCCCCAAGGAGACTCCA TCCTCTGCCAATGGCCCTTCCCGGGAG GGCTCTAGGCTGCCGCCTGCTAGGGAA GGCCACCCTGTGTACCCCCAGCTCCGA CCAGGCTACATTCCCATTCTGTGCTCC ATGAAGGCGCTGAGAACCGGCAGGTGC ACCCTTTCCATGTCTATCCCCAGCCTGG GATGCAGCGATTCCGAAGTGGGCGGC AGCAGCGGCTCCTCAGAGGTCCCAGTC ACCTCTGCGGGGCATGCCAGAAACCAC TCAGCCAGATAAACAGTGTGGACAGGT GGCAGCGGCGGCGGCAGCCCAGCCCC AGCCTCCACGACCTGAGCGGTCCCA GTCTCCAGCTGCCTCTGACTGCTCATCC TCATCCTCCTCGGCCAGCCTGCCTTCCT CCGGCAGGAGCAGCCTGGGCAGTCACC AGCTCCCGCGGGGGTACATCTCCATTC CGGTGATACACGAGCAGAACGTTACCC GGCCAGCAGCCCAGCCCTCCTTCCACC AAGCCCAGAAGACGCACTACCCAGCGC AGCAGGGGGAGTACCAGACCCACCAGC CTGTGTACCACAAGATCCAGGGGGATG ACTGGGAGCCCCGGCCCCCTGCGGGCGG CATCCCCGTTTCAGGTCATCTGTCCAGGG TGCATCGAGCCGGGAGGGCTCACCAGC CAGGAGCAGCACGCCACTCCACTCCCC CTCGCCCATCCGTGTGCACACCGTGGTC GACAGGCCTCAGCAGCCCATGACCCAT CGAGAACTGCACCTGTTTCCCAGCCT GAAAACAAACCAGAAAGTAAGCCAGG CCCAGTTGGACCAGAACTCCCTC CTGGACACATCCCAATTCAAGTGATCC GCAAAGAGGTGGATTCTAAACCTGTTT CCCAGAAGCCCCCACCTCCCTCTGAGA AGGTAGAGGTGAAAGTTCCCCCTGCTC CAGTTCCTTGTCTCCTCCCAGCCCTGG CCCTTCTGCTGTCCCCTCTTCCCCAAG AGTGTGGCTACAGAAGAGAGGGCAGCC CCCAGCACTGCCCTGCAGAAGCTACA CCTCCAAAACCAGGAGAAGCCGAGGCT CCCCCAAACATCCAGGAGTGCTGAAA GTGGAAGCCATCCTGGAGAAGGTACAG GGGCTGGAGCAGGCTGTAGACAACCTT GAAGGCAAGAAGACTGACAAAAAG TACCTGATGATCGAAGAGTATTTGACC
10		
15		
20		
25		
30		

5

10

15

20

25

30

		AAAGAGCTGCTGGCCCTGGATTTCAGTG GACCCCGAGGGACGAGCCGATGTGCGT CAGGCCAGGAGAGACGGTGTTCAGGAA GGTTCAGACCATCTTGGA AAAACTTGA ACAGAAAGCCATTGATGTCCCAGGTCA AGTCCAGGTCTATGAACTCCAGCCCAG CAACCTTGAAGCAGATCAGCCACTGCA GGCAATCATGGAGATGGGTGCCGTGGC AGCAGACAAGGGCAAGAAAAATGCTG GAAATGCAGAAGATCCCCACACAGAAA CCCAGCAGCCAGAAGCCACAGCAGCAG CGACTTCAAACCCAGCAGCATGACAG ACACCCCTGGTAACCCAGCAGCACCGT AG (SEQ ID NO: 203)
CRYAB humano	MDIAIHHPWIRRPFFPFHS PSRLFDQFFGEHLLESDF PTSTSLSPFYLRPPSFLRA PSWFDTGLSEMRLEKDR FSVNLDVKHFSPEELKVK VLGDVIEVHGKHEERQD EHGFISREFHRKYRIPAD VDPLTITSSLSSDGVLTVN GPRKQVSGPERTIPITREE KPAVTAAPKK (SEQ ID NO: 206)	ATGGACATCGCCATCCACCACCCCTGG ATCCGCCGCCCTTCTTTTCTTTTCCACT CCCCCAGCCGCCTCTTTGACCAGTTCTT CGGAGAGCACCTGTTGGAGTCTGATCT TTTCCCGACGTCTACTTCCCTGAGTCCC TTCTACCTTCGGCCACCCTCCTTCCTGC GGGCACCCAGCTGGTTTGACACTGGAC TCTCAGAGATGCGCCTGGAGAAGGACA GGTTCTCTGTCAACCTGGATGTGAAGC ACTTCTCCCCAGAGGAACTCAAAGTTA AGGTGTTGGGAGATGTGATTGAGGTGC ATGGAAAACATGAAGAGCGCCAGGAT GAACATGGTTTCATCTCCAGGGAGTTC CACAGGAAATACCGGATCCCAGCTGAT GTAGACCCTCTCACCATTACTTCATCCC TGTCATCTGATGGGGTCCTCACTGTGAA TGGACCAAGGAAACAGGTCTCTGGCCC TGAGCGCACCATTCATCACCCTGTA AGAGAAGCCTGCTGTCACCGCAGCCCC CAAGAAATAG (SEQ ID NO: 205)
Lámina A de LMNA humana	METPSQRRATRSGAQASS TPLSPTRITRLQEKEDLQE LNDRLAVYIDRVRSLETE NAGLRLRITESEEVVSRE VSGIKAAYEAELGDARK TLDSVAKERARLQLELSK VREEFKELKARNTKKEG DLIAAQARLKDLEALLNS KEAALSTALSEKRTLEGE LHDLRGQVAKLEAALGE AKKQLQDEMLRRVDAE NRLQTMKEELDFQKNIYS EELRETKRRHETRLVEID	ATGGAGACCCCGTCCCAGCGGCGCGCC ACCCGCAGCGGGGCGCAGGCCAGCTCC ACTCCGCTGTGCGCCACCCGCATCACCC GGCTGCAGGAGAAGGAGGACCTGCAG GAGCTCAATGATCGCTTGGCGGTCTAC ATCGACCGTGTGCGCTCGCTGGAAACG GAGAACGCAGGGCTGCGCCTTCGCATC ACCGAGTCTGAAGAGGTGGTCAGCCGC GAGGTGTCCGGCATCAAGGCCGCCTAC GAGGCCGAGCTCGGGGATGCCCGCAAG ACCCTTGACTCAGTAGCCAAGGAGCGC GCCCCGCTGCAGCTGGAGCTGAGCAAA GTGCGTGAGGAGTTTAAGGAGCTGAA

5	NGKQREFESRLADALQE LRAQHEDQVEQYKKELE KTYSAKLDNARQSAERN SNLVGAAHEELQQSRIRI DSLSAQLSQLQKQLAAK EAKLRDLEDLARERDTS RRLLAEKEREMAEMRAR MQQQLDEYQELLDIKLA LDMEIHAYRKLLEGEER LRLSPSPTSQRSRGRASSH SSQTQGGGSVTKKRKLES TESRSSFSQHARTSGRVA VEEVDEEGKFVRLRNKS NEDQSMGNWQIKRQNG DDPLLTYRFPPKFTLKAG QVVTIWAAGAGATHSP TDLVWKAQNTWGCNS LRTALINSTGEEVAMRKL VRSVTVVEDDEDEDGDD LLHHHHGSHCSSSGDPAE YNLRSRTVLCGTGQPA DKASASGSGAQVGGPISS GSSASSVTVTRSYRSVGG SGGGSFGDNLVTRSYLLG NSSPRTQSPQNC SIM (SEQ ID NO: 208)	AGCGCGCAATACCAAGAAGGAGGGTG ACCTGATAGCTGCTCAGGCTCGGCTGA AGGACCTGGAGGCTCTGCTGAACTCCA AGGAGGCCGCACTGAGCACTGCTCTCA GTGAGAAGCGCACGCTGGAGGGCGAG CTGCATGATCTGCGGGGCCAGGTGGCC AAGCTTGAGGCAGCCCTAGGTGAGGCC AAGAAGCAACTTCAGGATGAGATGCTG CGGCGGGTGATGCTGAGAACAGGCTG CAGACCATGAAGGAGGAACTGGACTTC CAGAAGAACATCTACAGTGAGGAGCTG CGTGAGACCAAGCGCCGTCATGAGACC CGACTGGTGGAGATTGACAATGGGAAG CAGCGTGAGTTTGAGAGCCGGCTGGCG GATGCGCTGCAGGAACTGCGGGCCCAG CATGAGGACCAGGTGGAGCAGTATAAG AAGGAGCTGGAGAAGACTTATTCTGCC AAGCTGGACAATGCCAGGCAGTCTGCT GAGAGGAACAGCAACCTGGTGGGGGCT GCCCACGAGGAGCTGCAGCAGTCGCGC ATCCGCATCGACAGCCTCTCTGCCCAG CTCAGCCAGCTCCAGAAGCAGCTGGCA GCCAAGGAGGCGAAGCTTCGAGACCTG GAGGACTACTGGCCCGTGAGCGGGAC ACCAGCCGGCGGCTGCTGGCGGAAAAG GAGCGGGAGATGGCCGAGATGCGGGC AAGGATGCAGCAGCAGCTGGACGAGTA CCAGGAGCTTCTGGACATCAAGCT GGCCCTGGACATGGAGATCCACGCCTA CCGCAAGCTCTTGGAGGGCGAGGAGGA GAGGCTACGCCTGTCCCCCAGCCCTAC CTCGCAGCGCAGCCGTGGCCGTGCTTC CTCTCACTCATCCCAGACACAGGGTGG GGGCAGCGTCACCAAAAAGCGCAA ACTGGAGTCCACTGAGAGCCGCAGCAGCTT CTCACAGCACGCACGCACTAGCGGGCG CGTGGCCGTGGAGGAGGTGGATGAGGA GGGCAAGTTTGTCCGGCTGCGCAACAA GTCCAATGAGGACCAGTCCATGGGCAA TTGGCAGATCAAGCGCCAGAATGGAGA TGATCCCTTGCTGACTTACCGGTTCC CACCAAAGTTCACCCTGAAGGCTGGGC AGGTGGTGACGATCTGGGCTGCAGGAG CTGGGGCCACCCACAGCCCCCTACCG ACCTGGTGTGGAAGGCACAGAACACCT GGGGCTGCGGGAACAGCCTGCGTACGG CTCTCATCAACTCCACTGGGGAAGAAG
10		
15		
20		
25		
30		

5			TGGCCATGCGCAAGCTGGTGCGCTCAG TGA CTGTGGTTGAGGACGACGAGGATG AGGATGGAGATGACCTGCTCCATCACC ACCACGGCTCCC ACTGCAGCAGCTCGG GGGACCCCGCTGAGTACAACCTGCGCT CGCGCACCGTGCTGTGCGGGACCTGCG GGCAGCCTGCCGACAAGGCATCTGCCA GCGGCTCAGGAGCCCAGGTGGGCGGAC CCATCTCCTCTGGCTCTTCTGCCTCCAG TGTCACGGTCACTCGCAGCTACCGCAG TGTGGGGGGCAGTGGGGGTGGCAGCTT CGGGGACAATCTGGTCACCCGCTCCTA CCTCCTGGGCAACTCCAGCCCCCGAAC CCAGAGCCCCCAGAACTGCAGCATCAT GTAA (SEQ ID NO: 207)
10			
15	Lámina C de LMNA humana	METPSQRRATRSGAQASS TPLSPTRITRLQEKEDLQE LNDRLAVYIDRVRSLETE NAGLRLRITESEEVVSRE VSGIKAAYEAELGDARK TLDSVAKERARLQLELSK VREEFKELKARNTKKEG DLIAAQARLKDLEALLNS KEAALSTALSEKRTLEGE LHDLRGQVAKLEAALGE AKKQLQDEMLRRVDAE NRLQTMKEELDFQKNIYS EELRETKRRHETRLVEID NGKQREFESRLADALQE LRAQHEDQVEQYKKELE KTYSAKLDNARQSAERN SNLVGAAHEELQQSRIRI DSLSAQLSQLQKQLAAK EAKLRDLEDSLARERDT RRLLAEKEREMAEMRAR MQQQLDEYQELLDIKLA LDMEIHAYRKLLEGEER LRLSPSPTSQRSRGRASSH SSQTQGGGSVTKKRKLES TESRSSFSQHARTSGRVA VEEVDEEGKFVRLRNKS NEDQSMGNWQIKRQNG DDPLLT YRFPPKFTLKAG QVVTIWAAGAGATHSP TDLVWKAQNTWGCGNS LRTALINSTGEEVAMRKL VRSVTVVEDEDEDEDGDD	ATGGAGACCCCGTCCCAGCGGCGCGCC ACCCGCAGCGGGGCGCAGGCCAGCTCC ACTCCGCTGTGCGCCACCCGCATCACCC GGCTGCAGGAGAAGGAGGACCTGCAG GAGCTCAATGATCGCTTGGCGGTCTAC ATCGACCGTGTGCGCTCGCTGGAAACG GAGAACGCAGGGCTGCGCCTTCGCATC ACCGAGTCTGAAGAGGTGGTCAGCCGC GAGGTGTCCGGCATCAAGGCCGCCTAC GAGGCCGAGCTCGGGGATGCCCGCAAG ACCCTTGACTCAGTAGCCAAGGAGCGC GCCCCGCTGCAGCTGGAGCTGAGCAAA GTGCGTGAGGAGTTTAAGGAGCTGAA AGCGCGCAATACCAAGAAGGAGGGTG ACCTGATAGCTGCTCAGGCTCGGCTGA AGGACCTGGAGGCTCTGCTGAACTCCA AGGAGGCCGCACTGAGCACTGCTCTCA GTGAGAAGCGCACGCTGGAGGGCGAG CTGCATGATCTGCGGGGCCAGGTGGCC AAGCTTGAGGCAGCCCTAGGTGAGGCC AAGAAGCAACTTCAGGATGAGATGCTG CGGCGGGTGATGCTGAGAACAGGCTG CAGACCATGAAGGAGGA ACTGGACTTC CAGAAGAACATCTACAGTGAGGAGCTG CGTGAGACCAAGCGCCGTCATGAGACC CGACTGGTGGAGATTGACAATGGGAAG CAGCGTGAGTTTGAGAGCCGGCTGGCG GATGCGCTGCAGGA ACTGCGGGCCCAG CATGAGGACCAGGTGGAGCAGTATAAG AAGGAGCTGGAGAAGACTTATTCTGCC AAGCTGGACAATGCCAGGCAGTCTGCT GAGAGGAACAGCAACCTGGTGGGGGCT
20			
25			
30			

5		LLHHHHVSGSRR (SEQ ID NO: 210)	GCCCACGAGGAGCTGCAGCAGTCGCGC ATCCGCATCGACAGCCTCTCTGCCAG CTCAGCCAGCTCCAGAAGCAGCTGGCA GCCAAGGAGGCGAAGCTTCGAGACCTG GAGGACTCACTGGCCCGTGAGCGGGAC ACCAGCCGGCGGCTGCTGGCGGAAAAG GAGCGGGAGATGGCCGAGATGCGGGC AAGGATGCAGCAGCAGCTGGACGAGTA CCAGGAGCTTCTGGACATCAAGCTGGC CCTGGACATGGAGATCCACGCCTACCG CAAGCTCTTGGAGGGCGAGGAGGAGA GGCTACGCCTGTCCCCCAGCCCTACCTC GCAGCGCAGCCGTGGCCGTGCTTCCTC TCACTCATCCCAGACACAGGGTGGGGG CAGCGTCACCAAAAAGCGCAAACCTGGA GTCCACTGAGAGCCCGCAGCAGCTTCTC ACAGCACGCACGCACTAGCGGGCGCGT GGCCGTGGAGGAGGTGGATGAGGAGG GCAAGTTTGTCCGGCTGCGCAACAAGT CCAATGAGGACCAGTCCATGGGCAATT GGCAGATCAAGCGCCAGAATGGAGATG ATCCCTTGCTGACTTACCGGTTCC CACCAAAGTTCACCCTGAAGGCTGGGC AGGTGGTGACGATCTGGGCTGCAGGAG CTGGGGCCACCCACAGCCCCCTACCG ACCTGGTGTGGAAGGCACAGAACACCT GGGGCTGCGGGAACAGCCTGCGTACGG CTCTCATCAACTCCACTGGGGAAGAAG TGGCCATGCGCAAGCTGGTGCCTCAG TGACTGTGGTTGAGGACGACGAGGATG AGGATGGAGATGACCTGCTCCATCACC ACCACGTGAGTGGTAGCCGCCGCTGA (SEQ ID NO: 209)
25	TNNI3 humana	MADGSSDAAREPRPAPA PIRRSSNYRAYATEPHA KKKSKISASRKLQLKTLL LQIAKQELERAEERRGE KGRALSTRCQPLELAGLG FAELQDLRQLHARVDK VDEERYDIEAKVTKNITEI ADLTQKIFDLRGKFKRPT LRRVRISADAMMQALLG ARAKESLDLRAHLKQVK KEDTEKENREVGDWRKN IDALSGMEGRKKKFES (SEQ ID NO: 212)	ATGGCGGATGGGAGCAGCGATGCGGCT AGGGAACCTCGCCCTGCACCAGCCCCA ATCAGACGCCGCTCCTCCAACCTACCGC GCTTATGCCACGGAGCCGCACGCCAAG AAAAAATCTAAGATCTCCGCCTCGAGA AAATTGCAGCTGAAGACTCTGCTGCTG CAGATTGCAAAGCAAGAGCTGGAGCGA GAGGCGGAGGAGCGGCGCGGAGAGAA GGGGCGCGCTCTGAGCACCCGCTGCCA GCCGCTGGAGTTGGCCGGGCTGGGCTT CGCGGAGCTGCAGGACTTGTGCCGACA GCTCCACGCCCGTGTGGACAAGGTGGA TGAAGAGAGATACGACATAGAGGCAA AAGTCACCAAGAACATCACGGAGATTG
30			

5		CAGATCTGACTCAGAAGATCTTTGACC TTCGAGGCAAGTTTAAGCGGCCACCC TGCGGAGAGTGAGGATCTCTGCAGATG CCATGATGCAGGCGCTGCTGGGGGCC GGGCTAAGGAGTCCCTGGACCTGCGGG CCCACCTCAAGCAGGTGAAGAAGGAGG ACACCGAGAAGGAAAACCGGGAGGTG GGAGACTGGCGCAAGAACATCGATGCA CTGAGTGGAATGGAGGGCCGCAAGAA AAAGTTTGAGAGCTGA (SEQ ID NO: 211)
10	LAMP2a humana	ATGGTGTGCTTCCGCCTCTTCCCGGTT CGGGCTCAGGGCTCGTTCTGGTCTGCCT AGTCCTGGGAGCTGTGCGGTCTTATGC ATTGGAACCTTAATTTGACAGATTCAGA AAATGCCACTTGCCTTTATGCAAAATG GCAGATGAATTTACAGTACGCTATGA AACTACAAATAAACTTATAAACTGT AACCATTTACAGACCATGGCACTGTGAC ATATAATGGAAGCATTTGTGGGGATGA TCAGAAATGGTCCCAAAATAGCAGTGCA GTTTCGGACCTGGCTTTTCTGGATTGCG AATTTTACCAAGGCAGCATCTACTTATT CAATTGACAGCGTCTCATTTTCTTACAA CACTGGTGATAACACAACATTTCTCTGA TGCTGAAGATAAAGGAATTCTTACTGT TGATGAACTTTTGGCCATCAGAATTCCA TTGAATGACCTTTTTAGATGCAATAGTT TATCAACTTTGGAAAAGAATGATGTTG TCCAACACTACTGGGATGTTCTTGTACA AGCTTTTGTCCAAAATGGCACAGTGAG CACAAATGAGTTCCTGTGTGATAAAGA CAAACTTCAACAGTGGCACCCACCAT ACACACCACTGTGCCATCTCCTACTACA ACACCTACTCCAAAGGAAAAACCAGAA GCTGGAACCTATTCAGTTAATAATGGC AATGATACTTGTCTGCTGGCTACCATGG GGCTGCAGCTGAACATCACTCAGGATA AGGTTGCTTCAGTTATTAACATCAACCC CAATACAACCTCACTCCACAGGCAGCTG CCGTTCTCACACTGCTCTACTTAGACTC AATAGCAGCACCATTAAGTATCTAGAC TTTGTCTTTGCTGTGAAAAATGAAAACC GATTTTATCTGAAGGAAGTGAACATCA GCATGTATTTGGTTAATGGCTCCGTTTT CAGCATTGCAAATAACAATCTCAGCTA CTGGGATGCCCCCCTGGGAAGTTCTTAT ATGTGCAACAAAGAGCAGACTGTTTCA
15		MVCFRLFPVPGSGLVLVC LVLGAVRSYALELNLTD ENATCLYAKWQMNFTV RYETTNKTYKTVTISDHG TVTYNGSICGDDQNGPKI AVQFGPGFSWIANFTKA ASTYSIDSVSFSYNTGDN TTFPDAEDKGILTVDELL AIRIPLNDLFRNSLSTLE KNDVVQHYWDVLVQAF VQNGTVSTNEFLCDKDK TSTVAPTIHTTVPSPTTTP TPKEKPEAGTYSVNNGN DTCLLATMGLQLNITQD KVASVININPNTTHSTGS CRSHTALLRLNSSTIKYL DFVFAVKNNRFFYLKEV NISMVYLVNGSVFSIANN LSYWDAPLGSSYMCNKE QTVSVSGAFQINTFDLRV QPFNVTQGKYSTAQDCS ADDDNFLVPIAVGAALA GVLILVLLAYFIGLKHHH AGYEQF (SEQ ID NO: 214)
20		
25		
30		

5		GTGTCTGGAGCATTTTCAGATAAAATACC TTTGATCTAAGGGTTCAGCCTTTCAATG TGACACAAGGAAAGTATTCTACAGCTC AAGACTGCAGTGCAGATGACGACAACT TCCTTGTGCCCATAGCGGTGGGAGCTG CCTTGGCAGGAGTACTTATTCTAGTGTT GCTGGCTTATTTTATTGGTCTCAAGCAC CATCATGCTGGATATGAGCAATTTTAG (SEQ ID NO: 213)
10	LAMP2b humana	ATGGTGTGCTTCCGCCTCTTCCCGGTTT CGGGCTCAGGGCTCGTTCTGGTCTGCCT AGTCCTGGGAGCTGTGCGGTCTTATGC ATTGGAACCTTAATTTGACAGATTCAGA AAATGCCACTTGCCTTTATGCAAAATG GCAGATGAATTTACAGTACGCTATGA AACTACAAATAAAACTTATAAAACTGT AACCATTTTCAGACCATGGCACTGTGAC ATATAATGGAAGCATTTGTGGGGATGA TCAGAAATGGTCCCAAAATAGCAGTGCA GTTCCGACCTGGCTTTTCTGGATTGCG AATTTTACCAAGGCAGCATCTACTTATT CAATTGACAGCGTCTCATTTTCTACAA CACTGGTGATAACACAACATTTCTGA TGCTGAAGATAAAGGAATTCTTACTGT TGATGAACCTTTTGGCCATCAGAATTCCA TTGAATGACCTTTTTAGATGCAATAGTT TATCAACTTTGGAAAAGAATGATGTTG TCCAACACTACTGGGATGTTCTTGTACA AGCTTTTGTCCAAAATGGCACAGTGAG CACAAATGAGTTCCTGTGTGATAAAGA CAAACTTCAACAGTGGCACCCACCAT ACACACCACTGTGCCATCTCCTACTACA ACACCTACTCCAAAGGAAAAACCAGAA GCTGGAACCTATTCAGTTAATAATGGC AATGATACTTGTCTGCTGGCTACCATGG GGCTGCAGCTGAACATCACTCAGGATA AGGTTGCTTCAGTTATTAACATCAACCC CAATACAACTCACTCCACAGGCAGCTG CCGTTCTCACACTGCTCTACTTAGACTC AATAGCAGCACCATTAAGTATCTAGAC TTTGTCTTTGCTGTGAAAAATGAAAACC GATTTTATCTGAAGGAAGTGAACATCA GCATGTATTTGGTTAATGGCTCCGTTTT CAGCATTGCAAATAACAATCTCAGCTA CTGGGATGCCCCCTGGGAAGTTCTTAT ATGTGCAACAAAGAGCAGACTGTTTCA GTGTCTGGAGCATTTTCAGATAAAATACC
15		MVCFRLFPVPGSGLVLVC LVLGAVRSYALELNLTD ENATCLYAKWQMNFTV RYETTNKTYKTVTISDHG TVTYNGSICGDDQNGPKI AVQFGPGFSWIANFTKA ASTYSIDSVSFSYNTGDN TTFPDAEDKGILTVDELL AIRIPLNDLFRCNLSSTLE KNDVVQHYWDVLVQAF VQNGTVSTNEFLCDKDK TSTVAPTIIHTTVPSPTTTP TPKEKPEAGTYSVNNGN DTCLLATMGLQLNITQD KVASVININPNTTHSTGS CRSHTALLRLNSSTIKYL DFVFAVKNNRNFYLKEV NISMVYLVNGSVFSIANN LSYWDAPLGSSYMCNKE QTVSVSGAFQINTFDLRV QPFNVTQGKYSTAQECSL DDDTILIPIIVGAGLSGLII VIVIAVIGRRKSYAGYQ TL (SEQ ID NO: 216)
20		
25		
30		

5		TTTGATCTAAGGGTTCAGCCTTTCAATG TGACACAAGGAAAGTATTCTACAGCCC AAGAGTGTTTCGCTGGATGATGACACCA TTCTAATCCCAATTATAGTTGGTGCTGG TCTTTCAGGCTTGATTATCGTTATAGTG ATTGCTTACGTAATTGGCAGA AGAAAAAGTTATGCTGGATATCAGACT CTGTAA (SEQ ID NO: 215)
10	LAMP2c humana	ATGGTGTGCTTCCGCCTCTTCCCGGTTT CGGGCTCAGGGCTCGTTCTGGTCTGCCT AGTCCTGGGAGCTGTGCGGTCTTATGC ATTGGAACCTAATTTGACAGATTCAGA AAATGCCACTTGCCTTTATGCAAAATG GCAGATGAATTTACAGTACGCTATGA AACTACAAATAAAACTTATAAACTGT AACCATTTACAGACCATGGCACTGTGAC ATATAATGGAAGCATTTGTGGGGATGA TCAGAAATGGTCCCAAAATAGCAGTGCA GTTCCGACCTGGCTTTTCTGGATTGCG AATTTTACCAAGGCAGCATCTACTTATT CAATTGACAGCGTCTCATTTTCCTACAA CACTGGTGATAACACAACATTTCTCTGA TGCTGAAGATAAAGGAATTCTTACTGT TGATGAACCTTTTGGCCATCAGAATTCCA TTGAATGACCTTTTATAGATGCAATAGTT TATCAACTTTGGAAAAGAATGATGTTG TCCAACACTACTGGGATGTTCTTGTACA AGCTTTTGTCCAAAATGGCACAGTGAG CACAAATGAGTTCCTGTGTGATAAAGA CAAACTTCAACAGTGGCACCCACCAT ACACACCACTGTGCCATCTCCTACTACA ACACCTACTCCAAAGGAAAAACCAGAA GCTGGAACCTATTCAGTTAATAATGGC AATGATACTTGTCTGCTGGCTACCATGG GGCTGCAGCTGAACATCACTCAGGATA AGGTTGCTTCAGTTATTAACATCAACCC CAATACAACTCACTCCACAGGCAGCTG CCGTTCTCACACTGCTCTACTTAGACTC AATAGCAGCACCATTAAGTATCTAGAC TTTGTCTTTGCTGTGAAAAATGAAAACC GATTTTATCTGAAGGAAGTGAACATCA GCATGTATTTGGTTAATGGCTCCGTTTT CAGCATTGCAAATAACAATCTCAGCTA CTGGGATGCCCCCTGGGAAGTTCTTAT ATGTGCAACAAAGAGCAGACTGTTTCA GTGTCTGGAGCATTTTCAGATAAATACC TTTGATCTAAGGGTTCAGCCTTTCAATG
15		MVCFRLFPVPGSGLVLC LVLGAVRSYALELNLTD ENATCLYAKWQMNFV RYETTNKTYKTVTISDHG TVTYNGSICGDDQNGPKI AVQFGPGFSWIANFTKA ASTYSIDSVSFSYNTGDN TTFPDAEDKGILTVDELL AIRIPLNDLFRNSLSTLE KNDVVQHYWDVLVQAF VQNGTVSTNEFLCDKDK TSTVAPTIHTTVPSPTTTP TPKEKPEAGTYSVNNGN DTCLLATMGLQLNITQD KVASVININPNTTHSTGS CRSHTALLRLNSSTIKYL DFVFAVKNENRFYLKEV NISMV LVNGSVFSIANN LSYWDAPLGSSYMCNKE QTVSVSGAFQINTFDLRV QPFNVTQGKYSTAECSA DSDLNFLIPVAVGVALGF LIIVVFISYMIGRRKSRTG YQSV (SEQ ID NO: 218)
20		
25		
30		

5			TGACACAAGGAAAGTATTCTACAGCTG AAGAATGTTCTGCTGACTCTGACCTCA ACTTTCTTATTCCTGTTGCAGTGGGTGT GGCCTTGGGCTTCCTTATAATTGTTGTC TTTATCTCTTATATGATTGGAAGAAGGA AAAGTCGTA CTGGTTATCAGTCTGTGTA A (SEQ ID NO: 217)
10	DSP_DPI humana	MSCNGGSHPRINTLGRMI RAESGPDRLRYEVTSGGG GTSRMYYSRRGVITDQN SDGYCQTGTMSRHQNN TIQELLQNCSDCLMRAEL IVQPELKYGDGIQLTRSR ELDECFAQANDQMEILDS LIREMRQMGQPCDAYQK RLLQLQEQMRALYKAIS VPRVRRASSKGGGGYTC QSGSGWDEFTKHVTSEC LGWMRQQRAEMDMVA WGVDLASVEQHINSHRGI HNSIGDYRWQLDKIKAD LREKSAIQLEEEYENLL KASFERMDHLRQLQNIQ ATSREIMWINDCEEEELL YDWSDKNTNIAQKQEAF SIRMSQLEVKEKELNKLK QESDQLVLNQHPASDKIE AYMDTLQTQWSW ILQITKCIDVHLKENAAY FQFFEEAQSTEAYLKGLQ DSIRKKYPCDKNMPLQH LLEQIKELEKEREKILEYK RQVQNLVNKSKKIVQLK PRNPDYRSNKPIILRALCD YKQDQKIVHKGDECILK DNNERSKWYVTGPGGV DMLVPSVGLIIPPNPLAV DLSCKIEQYYEAILALWN QLYINMKSLVSWHYCMI DIEKIRAMTIAKLKTMRQ EDYMKTIADLELHYQEFI RNSQGSEMFGDDDKRKI QSQFTDAQKHYYTLVIQL PGYPQHQTVTTEITHHG TCQDVNHNKVIETNREN DKQETWMLMELQKIRRQ IEHCEGRMTLKNLPLADQ	ATGAGCTGCAACGGAGGCTCCCACCCG CGGATCAACACTCTGGGCCCGCATGATC CGCGCCGAGTCTGGCCCGGACCTGCGC TACGAGGTGACCAGCGGCGGGGGGC ACCAGCAGGATGTACTATTCTCGGCGC GGCGTGATCACCGACCAGAACTCGGAC GGCTACTGTCAAACCGGCACGATGTCC AGGCACCAGAACCAGAACACCATCCAG GAGCTGCTGCAGAACTGCTCCGACTGC TTGATGCGAGCAGAGCTCATCGTGAG CCTGAATTGAAGTATGGAGATGGAATA CAACTGACTCGGAGTCGAGAATTGGAT GAGTGT TTTGCCCAGGCCAATGACCA AATGGAAATCCTCGACAGCTTGATCAG AGAGATGCGGCAGATGGGCCAGCCCTG TGATGCTTACCAGAAAAGGCTTCTTCA GCTCCAAGAGCAAATGCGAGCCCTTTA TAAAGCCATCAGTGTCCCTCGAGTCCG CAGGGCCAGCTCCAAGGGTGGTGGAGG CTACACTTGTCAGAGTGGCTCTGGCTG GGATGAGTTCACCAAACATGTCACCAG TGAATGTTTGGGGTGGATGAGGCAGCA AAGGGCGGAGATGGACATGGTGGCCTG GGGTGTGGACCTGGCCTCAGTGGAGCA GCACATTAACAGCCACCGGGGCATCCA CAACTCCATCGGCGACTATCGCTGGC AGCTGGACAAAATCAAAGCCGACCTGC GCGAGAAATCTGCGATCTACCAGTTGG AGGAGGAGTATGAAAACCTGCTGAAAG CGTCCTTTGAGAGGATGGATCACCTGC GACAGCTGCAGAACATCATTACGGCCA CGTCCAGGGAGATCATGTGGATCAATG ACTGCGAGGAGGAGGAGCTGCTGTACG ACTGGAGCGACAAGAACACCAACATCG CTCAGAAACAGGAGGCCTTCTCCATAC GCATGAGTCAACTGGAAGTTAAAGAAA AAGAGCTCAATAAGCTGAAACAAGAA AGTGACCAACTTGTCTCAATCAGCAT CCAGCTTCAGACAAAATTGAGGCCTAT ATGGACACTCTGCAGACGCAGTGGAGT
15			
20			
25			
30			

5	GSSHHITVKINELKSVQN DSQAIAEVLNQLKDMLA NFRGSEKYCYLQNEVFG LFQKLENINGVTDGYLNS LCTVRALLQAILQTEDML KVYEARLTEEETVCLDL DKVEAYRCGLKKIKNDL NLKKSLLATMKTELQKA QQIHS QTSQQYPLYDLDLGKFG EKVTQLTDRWQRIDKQI DFRLWDLEKQIKQLRNY RDNYQAFCKWLYDAKR RQDSLESMKFGDSNTVM RFLNEQKNLHSEISGKRD KSEEVQKIAELCANSIKD YELQLASYTSGLETLLNIP IKRTMIQSPSGVILQEAAD VHARYIELLTRSGDYRF LSEMLKSLEDLKLKNTKI EVLEEELRLARDANSENC NKNKFLDQNLQKYQAE SQFKAKLASLEELKRQAE LDGKSAKQNLDKCYGQI KELNEKITRLTYEIEDEKR RRKSVEDRFDQQKNDYD QLQKARQCEKENLGWQ KLESEKAIKEKEYEIERLR VLLQEEGTRKREYENEL AKVRNHYNEEMSNLRNK YETEINITKTTIKEISMQK EDDSKNLNRNQLDRLSRE NRDLKDEIVRLNDSILQA TEQRRRAEENALQQKAC GSEIMQKKQHLEIELKQV MQQRSEDNARHKQSLEE AAKTIQDKNKEIERLKAE FQEEAKRRWEYENELSK VRNNYDEEIIISLKNQFET EINITKTTIHQLTMQKEED TSGYRAQIDNLTRENRSL SEEIKRLKNTLTQTENL RRVEEDIQQQKATGSEVS QRKQQLEVELRQVTQMR TEESVRYKQSLDDAAKTI QDKNKEIERLKQLIDKET NDRKCLEDENARLQRVQ	TGGATTCTTCAGATCACCAAGTGCATTG ATGTTTCATCTGAAAGAAAATGCTGCCT ACTTTCAGTTTTTTGAAGAGGCGCAGTC TACTGAAGCATACCTGAAGGGGCTCCA GGACTCCATCAGGAAGAAGTACCCCTG CGACAAGAACATGCCCCCTGCAGCACCT GCTGGAACAGATCAAGGAGCTGGAGA AAGAACGAGAGAGAAAATCCTTGAATACA AGCGTCAGGTGCAGAACTTGGTAAACA AGTCTAAGAAGATTGTACAGCTGAAGC CTCGTAACCCAGACTACAGAAGCAATA AACCCATTATTCTCAGAGCTCTCTG TGACTACAAACAAGATCAGAAAATCGT GCATAAGGGGGATGAGTGTATCCTGAA GGACAACAACGAGCGCAGCAAGTGGT ACGTGACGGGCCCCGGGAGGCGTTGACA TGCTTGTTCCCTCTGTGGGGCTGATCAT CCCTCCTCCGAACCCACTGGCCGTGGA CCTCTCTTGCAAGATTGAGCAGTACTAC GAAGCCATCTTGGCTCTGTGGAACCAG CTCTACATCAACATGAAGAGCCTGGTG TCCTGGCACTACTGCATGATTGACATA GAGAAGATCAGGGCCATGACAATCGCC AAGCTGAAAACAATGCGGCAGGAAGA TTACATGAAGACGATAGCCGACCTTGA GTTACATTACCAAGAGTTCATCAGAAA TAGCCAAGGCTCAGAGATGTTTGGAGA TGATGACAAGCGGAAAATACAGTCTCA GTTACCCGATGCCCAGAAGCATTACCA GACCCTGGTCATTTCAGCTCCCTGGCTAT CCCCAGCACCAGACAGTGACCACAACCT GAAATCACTCATCATGGAACCTGCCAA GATGTCAACCATAATAAAGTAATTGAA ACCAACAGAGAGAAAATGACAAGCAAGA AACATGGATGCTGATGGAGCTGCAGAA GATTCGCAGGCAGATAGAGCACTGCGA GGGCAGGATGACTCTCAAAAACCTCCC TCTAGCAGACCAGGGATCTTCTCACCA CATCACAGTGAAAATTAACGAGCTTAA GAGTGTGCAGAAATGATTCACAAGCAAT TGCTGAGGTTCTCAACCAGCTTAAAGA TATGCTTGCCAACTTCAGAGGTTCTGAA AAGTACTGCTATTTACAGAATGAAGTA TTTGGACTATTTACAGAACTGGAAAAT ATCAATGGTGTTACAGATGGCTACTTA AATAGCTTATGCACAGTAAGGGCACTG CTCCAGGCTATTCTCCAAACAGAAGAC
10		
15		
20		
25		
30		

5	YDLQKANSSATETINKLK VQEQLTRLRIDYERSQ ERTVKDQDITRFQNSLKE LQLQKQKVEEELNRLKR TASEDSCKRKKLEEELEG MRRSLKEQAIKITNLTTQ LEQASIVKKRSEDDLRRQ RDVLDGHLREKQRTQEE LRRLSSEVEALRRQLLQE QESVKQAHLRNEHFQKA IEDKSRSLNESKIEIERLQS LTENLTKEHLMLEELRN LRLEYDDLRRGRSEADS DKNATILELRSQQLISNN RTLELQGLINDLQREREN LRQEIEKFQKQALEASNR IQESKNQCTQVVQERESL LVKIKVLEQDKARLQRLE DELNRAKSTLEAETRVK QRLECEKQQIQNDLNQW KTQYSRKEEAIRKIESERE KSEREKNSLRSEIERLQA EIKRIEERCRRKLEDSTRE TQSQLETESRYQREIDK LRQRPYGSHRETQTECE WTVDTSKLVFDGLRKKV TAMQLYECQLIDKTTLD KLLKGKKSVEEVASEIQP FLRGAGSIAGASASPKEK YSLVEAKRKKLISPESTV MLLEAQAATGGIIDPHRN EKLTVDSAIARDLIDFDD RQQIYAAEKAITGFDDPF SGKTVSVSEAIKKNLIDR ETGMRLLEAQIASGGVV DPVNSVFLPKDVALARG LIDRDLR SLNDPRDSQKNFVDPVT KKKVSIVQLKERCRIPH TGLLLSVQKRSMFQGI RQPVTVELVDSGILRPS TVNELESGQISYDEVGER IKDFLQGSSCIAGIYNETT KQKLGIIYEAMKI GLVRPGTALELLEAQAA TGFIVDPVSNLRLPVEEA YKRGLVGIEFKEKLLSAE	ATGTTAAAGGTTTATGAAGCCAGGCTC ACTGAGGAGGAACTGTCTGCCTGGAC CTGGATAAAGTGGAAGCTTACCGCTGT GGACTGAAGAAAATAAAAAATGA CTTGAACCTTGAAGAAGTCGTTGTTGGC CACTATGAAGACAGAACTACAGAAAGC CCAGCAGATCCACTCTCAGACTTCACA GCAGTATCCACTTTATGATCTGGACTTG GGCAAGTTCGGTGAAAAAGTCACACAG CTGACAGACCGCTGGCAAAGGATAGAT AAACAGATCGACTTTAGGTTATGGGAC CTGGAGAAACAAATCAAGCAATTGAGG AATTATCGTGATAACTATCAGGCTTTCT GCAAGTGGCTCTATGATGCTAAACGCC GCCAGGATTCTTAGAATCCATGAAAT TTGGAGATTCCAACACAGTCATGCGGT TTTTGAATGAGCAGAAGAACTTGC ACAGTGAAATATCTGGCAAACGAGACA AATCAGAGGAAGTACAAAAAATTGCTG AACTTTGCGCCAATTCAATTAAGGATT ATGAGCTCCAGCTGGCCTCATAACCT CAGGACTGGAACTCTGCTGAACATAC CTATCAAGAGGACCATGATTCAGTCCC CTTCTGGGGTGATTCTGCAAGAGGCTG CAGATGTTTCATGCTCGGTACATTGAACT ACTTACAAGATCTGGAGACTATTACAG GTTCTTAAGTGAGATGCTGAAGAGTTT GGAAGATCTGAAGCTGAAAAATACCAA GATCGAAGTTTTGGAAGAGGAGCTCAG ACTGGCCCGAGATGCCAACTCGGAAAA CTGTAATAAGAACAAATTCCTGGATCA GAACCTGCAGAAATACCAGGCAGAGTG TTCCAGTTCAAAGCGAAGCTTGCGAG CCTGGAGGAGCTGAAGAGACAGGCTGA GCTGGATGGGAAGTCGGCTAAGCAAAA TCTAGACAAGTGCTACGGCCAAATAAA AGAACTCAATGAGAAGATCACCCGACT GACTTATGAGATTGAAGATGAAAAGAG AAGAAGAAAATCTGTGGAAGACAGATT TGACCAACAGAAGAATGACTATGACCA ACTGCAGAAAGCAAGGCAATGTGAAA AGGAGAACCTTGTTGGCAGAAATTAG AGTCTGAGAAAGCCATCAAGGAGAAG GAGTACGAGATTGAAAGGTTGAGGGTT CTACTGCAGGAAGAAGGCACCC GGAAGAGAGAATATGAAAATGAGCTG GCAAAGGTAAGAAACCACTATAATGAG
10		
15		
20		
25		
30		

5	RAVTGYNDPETGNIISLF QAMNKELIEKGHGIRLLE AQIATGGIIDPKESHRLPV DIAYKRGYFNEELSEILSD PSDDTKGFFDPNTEENLT YLQLKERCICKDEETGLCL LPLKEKKKKQVQTSQKNT LRKRRVVIVDPETNKEMS VQEAYKKGLIDYETFEL CEQECEWEEITITGSDGST RVVLVDRKTGSQYDIQD AIDKGLVDRKFFDQYRS GSLSLTQFADMISLKNGV GTSSSMGSGVSDDVFSSS RHEVSKISTISSVRNLTIR SSSFSDTLEESSPIAAIFDT ENLEKISITEGIERGIVDSI TGQRLLEAQAQTGGIIHP TTGQKLSLQDAVSQGVID QDMATRLKPAQKAFIGF EGVKGKKKMSAAEAVK EKWLPYEAGQRFLEFQY LTGGLVDPEVHGRISTEE AIRKGFIDGRAAQRLQDT SSYAKILTCPKTKLKISYK DAINRSMVEDITGLRLLLE AASVSSKGLPSPYNMSSA PGSRSGSRSGSRSGSRSGS RSGSRSGSFDATGNSSYS YSYSFSSSSIGH (SEQ ID NO: 220)	GAGATGAGTAATTTAAGGAACAAGTAT GAAACAGAGATTAACATTACGAAGACC ACCATCAAGGAGATATCCATGCAAAAA GAGGATGATTCCAAAAATCTTAGAAAC CAGCTTGATAGACTTTCAAGGGAAAAT CGAGATCTGAAGGATGAAATTGTCAGG CTCAATGACAGCATCTTGCAGGCCACT GAGCAGCGAAGGCGAGCTGAAGAAAA CGCCCTTCAGCAAAAGGCCTGTGGCTC TGAGATAATGCAGAAGAAGCAGCATCT GGAGATAGAAGTGAAGCAGGTCATGCA GCAGCGCTCTGAGGACAATGCCCGGCA CAAGCAGTCCCTGGAGGAGGCTGCCAA GACCATTGAGGACAAAAATAAGGAGAT CGAGAGACTCAAAGCTGAGTTTCAGGA GGAGGCCAAGCGCCGCTGGGAATATGA AAATGAACTGAGTAAGGTAAGAAACA ATTATGATGAGGAGATCATTAGCTTAA AAAATCAGTTTGAGACCGAGATCAACA TCACCAAGACCACCATCCACCAGCTCA CCATGCAGAAGGAAGAGGATACCAGTG GCTACCGGGCTCAGATAGACAATCTCA CCCGAGAAAACAGGAGCTTATCTGAAG AAATAAAGAGGCTGAAGAACACTCTAA CCCAGACCACAGAGAATCTCAGGAGGG TGGAAGAAGACATCCAACAGCAAAAG GCCACTGGCTCTGAGGTGTCTCAGAGG AAACAGCAGCTGGAGGTTGAGCTGAGA CAAGTCACTCAGATGCGAACAGAGGAG AGCGTAAGATATAAGCAATCTCTTGAT GATGCTGCCAAAACCATCCAGGATAAA AACAAGGAGATAGAAAGGTTAAAACA ACTGATCGACAAAGAAACAAATGACCG GAAATGCCTGGAAGATGAAAACGCGA GATTACAAAGGGTCCAGTATGACCTGC AGAAAGCAAACAGTAGTGCGACGGAG ACAATAAACAACTGAAGGTTTCAGGAG CAAGAACTGACACGCCTGAGGATCGAC TATGAAAGGGTTTCCCAGGAGAGGACT GTGAAGGACCAGGATATCACGCGGTTT CAGAACTCTCTGAAAGAGCTGCAGCTG CAGAAGCAGAAGGTGGAAGAGGAGCT GAATCGGCTGAAGAGGACCGCGTCAGA AGACTCCTGCAAGAGGAAGAAGCTGGA GGAAGAGCTGGAAGGCATGAGGAGGT CGCTGAAGGAGCAAGCCATCAAAATCA CCAACCTGACCCAGCAGCTGGAGCAGG
10		
15		
20		
25		
30		

5		CATCCATTGTTAAGAAGAGGAGTGAGG ATGACCTCCGGCAGCAGAGGGACGTGC TGGATGGCCACCTGAGGGAAAAGCAGA GGACCCAGGAAGAGCTGAGGAGGCTCT CTTCTGAGGTCTGAGGCCCTGAGGCGGC AGTTACTCCAGGAACAGGAAAGTGTC AACAAGCTCACTTGAGGAATGAGCATT TCCAGAAGGCGATAGAAGATAAAAGC AGAAGCTTAAATGAAAGCAAAATAGA AATTGAGAGGCTGCAGTCTCTCACAGA GAACCTGACCAAGGAGCA CTTGATGTTAGAAGAAGAACTGCGGAA CCTGAGGCTGGAGTACGATGACCTGAG GAGAGGACGAAGCGAAGCGGACAGTG ATAAAAATGCAACCATCTTGGAATAA GGAGCCAGCTGCAGATCAGCAACAACC GGACCCTGGAAGTGCAGGGGCTGATTA ATGATTTACAGAGAGAGAGGGAAAATT TGAGACAGGAAATTGAGAAATTCCAAA AGCAGGCTTTAGAGGCATCTAATAGGA TTCAGGAATCAAAGAATCAGTGTACTC AGGTGGTACAGGAAAGAGAGAGCCTTC TGGTGAAAATCAAAGTCCTGGAGCAAG ACAAGGCAAGGCTGCAGAGGCTGGAG GATGAGCTGAATCGTGCAAAATCAACT CTAGAGGCAGAAACCAGGGTGAAACA GCGCCTGGAGTGTGAGAAACAGCAAAT TCAGAATGACCTGAATCAGTGGAAGAC TCAATATTCCCGCAAGGAGGAGGCTAT TAGGAAGATAGAATCGGAAAGAGAAA AGAGTGAGAGAGAGAAGAACAGTCTT AGGAGTGAGATCGAAAGACTCCAAGCA GAGATCAAGAGAATTGAAGAGAGGTG CAGGCGTAAGCTGGAGGATTCTACCAG GGAGACACAGTCACAGTTAGAAACAGA ACGCTCCCGATATCAGAGGGGAGATTGA TAAACTCAGACAGCGCCCATATGGGTC CCATCGAGAGACCCAGACTGAGTGTGA GTGGACCGTTGACACCTCCAAGCTGGT GTTTGATGGGCTGAGGAAGAAGGTGAC AGCAATGCAGCTCTATGAGTGTGAGCT GATCGACAAAACAACCTTGGACAAACT ATTGAAGGGGAAGAAGTCAGTGGAAG AAGTTGCTTCTGAAATCCAGCCATTCT TCGGGGTGCAGGATCTATCGCTGGAGC ATCTGCTTCTCCTAAGGAAAAATACTCT TTGGTAGAGGCCAAGAGAAAGAAATTA
10		
15		
20		
25		
30		

5		ATCAGCCCAGAATCCACAGTCATGCTT CTGGAGGCCCAGGCAGCTACAGGTGGT ATAATTGATCCCCATCGGAATGAGAAG CTGACTGTCGACAGTGCCATAGCTCGG GACCTCATTGACTTCGATGACCGTCAG CAGATATATGCAGCAGAAAAAGCTATC ACTGGTTTTGATGATCCATTTTCAGGCA AGACAGTATCTGTTTCAGAAGCCATCA AGAAAAATTTGATTGATAGAGAAACCG GAATGCGCCTGCTGGAAGCCCAGATTG CTTCAGGGGGTGTAGTAGACCTGTGA ACAGTGTCTTTTTGCCAAAAGATGTCGC CTTGGCCCGGGGGCTGATTGATAGAGA TTTGTATCGATCCCTGAATGATCCCCGA GATAGTCAGAAAAACTTTGTGGATCCA GTCACCAAAAAGAAGGTCAGTTACGTG CAGCTGAAGGAACGGTGCAGAATCGAA CCACATACTGGTCTGCTCTTG CTTTCAGTACAGAAGAGAAGCATGTCC TTCCAAGGAATCAGACAACCTGTGACC GTCACTGAGCTAGTAGATTCTGGTATAT TGAGACCGTCCACTGTCAATGAACTGG AATCTGGTCAGATTTCTTATGACGAGGT TGGTGAGAGAATTAAGGACTTCCTCCA GGGTTCAAGCTGCATAGCAGGCATATA CAATGAGACCACAAAACAGAAGCTTGG CATTTATGAGGCCATGAAAATTGGCTT AGTCCGACCTGGTACTGCTCTGGAGTT GCTGGAAGCCCAAGCAGCTACTGGCTT TATAGTGGATCCTGTTAGCAACTTGAG GTTACCAGTGGAGGAAGCCTACAAGAG AGGTCTGGTGGGCATTGAGTTCAAAGA GAAGCTCCTGTCTGCAGAACGAGCTGT CACTGGGTATAATGATCCTGAAACAGG AAACATCATCTCTTTGTTCCAAGCCATG AATAAGGAACTCATCGAAAAGGGCCAC GGTATTTCGCTTATTAGAAGCACAGATC GCAACCGGGGGGATCATTGACCCAAAG GAGAGCCATCGTTTACCAGTTGACATA GCATATAAGAGGGGCTATTTCAATGAG GAACTCAGTGAGATTCTCTCAGATCCA AGTGATGATACCAAAGGATTTTTTTGAC CCAACACTGAAGAAAATCTTACCTAT CTGCAACTAAAAGAAAGATGCATTAAG GATGAGGAAACAGGGCTCTGTCTTCTG CCTCTGAAAGAAAAGAAGAAACAGGT GCAGACATCACAAAAGAATACCCTCAG
10		
15		
20		
25		
30		

5

10

15

20

25

30

		GAAGCGTAGAGTGGTCATAGTTGACCC AGAAACCAATAAAGAAATGTCTGTTCA GGAGGCCTACAAGAAGGGCCTAATTGA TTATGAAACCTTCAAAGAACTGTGTGA GCAGGAATGTGAATGGGAAGAAATAA CCATCACGGGATCAGATGGCTCCACCA GGGTGGTCCTGGTAGATAGAAAGACAG GCAGTCAGTATGATATTCAAGATGCTA TTGACAAGGGCCTTGTTGACAGGAAGT TCTTTGATCAGTACCGATCCGGCAGCCT CAGCCTCACTCAATTTGCTGACATGATC TCCTTGAAAAATGGTGTCGGCACCAGC AGCAGCATGGGCAGTGGTGTGACGGAT GATGTTTTTAGCAGCTCCCGACATGAAT CAGTAAGTAAGATTTCCACCATATCCA GCGTCAGGAATTTAACCATAAGGAGCA GCTCTTTTTCAGACACCCTGGAAGAATC GAGCCCCATTGCAGCCATCTTTGACAC AGAAAACCTGGAGAAAATCTCCATTAC AGAAGGTATAGAGCGGGGCATCGTTGA CAGCATCACGGGTCAGAGGCTT CTGGAGGCTCAGGCCTGCACAGGTGGC ATCATCCACCCAACCACGGGCCAGAAG CTGTCACTTCAGGACGCAGTCTCCCAG GGTGTGATTGACCAAGACATGGCCACC AGGCTGAAGCCTGCTCAGAAAGCCTTC ATAGGCTTCGAGGGTGTGAAGGGAAAG AAGAAGATGTCAGCAGCAGAGGCAGT GAAAGAAAAATGGCTCCCGTATGAGGC TGGCCAGCGCTTCCTGGAGTTCCAGTA CCTCACGGGAGGTCTTGTTGACCCGGA AGTGCATGGGAGGATAAGCACCGAAG AAGCCATCCGGAAGGGGTTCATAGATG GCCGCGCCGCACAGAGGCTGCAAGACA CCAGCAGCTATGCCAAAATCCTGACCT GCCCCAAAACCAAATTAATAATATCCT ATAAGGATGCCATAAATCGCTCCATGG TAGAAGATATCACTGGGCTGCGCCTTC TGGAAGCCGCCTCCGTGTCGTCCAAGG GCTTACCCAGCCCTTACAACATGTCTTC GGCTCCGGGGTCCCGCTCCGGCTCCCG CTCGGGATCTCGCTCCGGATCTCGCTCC GGGTCCCGCAGTGGGTCCCGGAGAGGA AGCTTTGACGCCACAGGGAATTCTTCCT ACTCTTATTCCTACTCATTTAGCAGTAG TTCTATTGGGCACTAG (SEQ ID NO: 219)
Isoforma DII	MSCNGGSHPRINTLGRMI	ATGAGCTGCAACGGAGGCTCCCACCCG

de humana	DSP	RAESGPDLRYEVTSGGG GTSRMYYSRRGVITDQN SDGYCQTGTMSRHQNN TIQELLQNCSDCLMRAEL IVQPELKYGDGIQLTRSR ELDECFAQANDQMEILDS LIREMRQMGQPCDAYQK RLLQLQEQMRALYKAIS VPRVRRASSKGGGGYTC QSGSGWDEFTKHVTSEC LGWMRQQRAEMDMVA WGVDLASVEQHINSHRGI HNSIGDYRWQLDKIKAD LREKSAIYQLEEEYENLL KASFERMDHLRQLQNIHQ ATSREIMWINDCEEEELL YDWSDKNTNIAQKQEF SIRMSQLEVKEKELNKLK QESDQLVLNQHPASDKIE AYMDTLQTQWSW ILQITKCIDVHLKENAAY FQFFEEAQSTEAYLKGLQ DSIRKKYPCDKNMPLQH LLEQIKELEKEREKILEYK RQVQNLVNKSKKIVQLK PRNPDYRSNKPIILRALCD YKQDQKIVHKGDECILK DNNERSKWYVTGPGGV DMLVPSVGLIIPPNPLAV DLCKIEQYYEAILALWN QLYINMKSLVSWHYCMI DIEKIRAMTIAKLKTMRQ EDYMKTIADLELHYQEFI RNSQGSEMFGDDDKRKI QSQFTDAQKHQTLVIQL PGYPQHQTVTTEITHHG TCQDVNHNKVIETNREN DKQETWMLMELQKIRRQ IEHCEGRMTLKNLPLADQ GSSHITVKINELKSVQN DSQAIAEVLNQLKDMLA NFRGSEKYCYLQNEVFG LFQKLENINGVTDGYLNS LCTVRALLQAILQTEDML KVYEARLTEEETVCLDL DKVEAYRCGLKKIKNDL NLKKSLLATMKTELQKA	CGGATCAACACTCTGGGCCGCATGATC CGCGCCGAGTCTGGCCCGGACCTGCGC TACGAGGTGACCAGCGGCGGCGGGGGC ACCAGCAGGATGTACTATTCTCGGCGC GGCGTGATCACCGACCAGAACTCGGAC GGCTACTGTCAAACCGGCACGATGTCC AGGCACCAGAACCAGAACACCATCCAG GAGCTGCTGCAGAACTGCTCCGACTGC TTGATGCGAGCAGAGCTCATCGTGCAG CCTGAATTGAAGTATGGAGATGGAATA CAACTGACTCGGAGTCGAGAATTGGAT GAGTGTTTTGCCCAGGCCAATGACCAA ATGGAAATCCTCGACAGCTTGATCAGA GAGATGCGGCAGATGGGCCAGCCCTGT GATGCTTACCAGAAAAGGCTTCTTCAG CTCCAAGAGCAAATGCGAGCCCTTTAT AAAGCCATCAGTGTCCCTCGAGTCCGC AGGGCCAGCTCCAAGGGTGGTGGAGGC TACACTTGTGAGAGTGGCTCTGGCTGG GATGAGTTCACCAAACATGTCACCAGT GAATGTTTGGGGTGGATGAGGCAGCAA AGGGCGGAGATGGACATGGTGGCCTGG GGTGTGGACCTGGCCTCAGTGGAGCAG CACATTAACAGCCACCGGGGCATCCAC AACTCCATCGGCGACTATCGCTGGC AGCTGGACAAAATCAAAGCCGACCTGC GCGAGAAATCTGCGATCTACCAGTTGG AGGAGGAGTATGAAAACCTGCTGAAAG CGTCCTTTGAGAGGATGGATCACCTGC GACAGCTGCAGAACATCATTACAGGCCA CGTCCAGGGAGATCATGTGGATCAATG ACTGCGAGGAGGAGGAGCTGCTGTACG ACTGGAGCGACAAGAACACCAACATCG CTCAGAAACAGGAGGCCTTCTCCATAC GCATGAGTCAACTGGAAGTTAAAGAAA AAGAGCTCAATAAGCTGAAACAAGAA AGTGACCAACTTGTCTCAATCAGCAT CCAGCTTCAGACAAAATTGAGGCCTAT ATGGACACTCTGCAGACGCAGTGGAGT TGGATTCTTCAGATACCAAGTGCATTG ATGTTTCATCTGAAAGAAAATGCTGCCT ACTTTCAGTTTTTTGAAGAGGCGCAGTC TACTGAAGCATACTGAAGGGGCTCCA GGACTCCATCAGGAAGAAGTACCCCTG CGACAAGAACATGCCCCTGCAGCACCT GCTGGAACAGATCAAGGAGCTGGAGA AAGAACGAGAGAAAATCCTTGAATACA
--------------	-----	--	--

5	QQIHS QTSQQYPLYDLDLGKFG EKVTQLTDRWQRIDKQI DFRLWDLEKQIKQLRNY RDNYQAFCKWLYDAKR RQDSLESMKFGDSNTVM RFLNEQKNLHSEISGKRD KSEEVQKIAELCANSIKD YELQLASYTSGLETLNIP IKRTMIQSPSGVILQEAD VHARYIELLTRSGDYRF LSEMLKSLEDLKLKNTKI EVLEEELRLARDANSENC NKNKFLDQNLQKYQAE SQFKAKLASLEELKRQAE LDGKSAKQNLDKCYGQI KELNEKITRLTYEIEDEKR RRKSVEDRFDQQKNDYD QLQKARQCEKENLGWQ KLESEKAIKEKEYEIERLR VLLQEEGTRKREYENEL AKASNRIQESKNQCTQV VQERESLLVKIKVLEQDK ARLQRLEDELNRAKSTLE AETRVKQRLECEKQQ IQNDLNQWKTQYSRKEE AIRKIESEREKSEREKNSL RSEIERLQAEIKRIEERCR RKLED STRETQSQLETERSRYQR EIDKLRRPYGSHRETQT ECEWTVDTSKLVFDGLR KKV TAMQLYECQLIDKT TLDKLLKGKKSVEEVAS EIQPFLRGAGSIAGASASP KEKYSLVEAKRKKLISPE STVMLLEAQAATGGIIDP HRNEKLTVDSAIARDLID FDDRQQIYAAEKAITGFD DPFSGKTVSVSEAIKKNLI DRETGMRLLEAQIASGG VVDPVNSVFLPKDVALA RGLIDRDLYRSLNDPRDS QKNFVDPVTKKKVSYVQ LKERCRIEPHTGLLLLSV QKRSMFSQGIRQPVTVTE LVDSGILRPSTVNELESG	AGCGTCAGGTGCAGAACTTGGTAAACA AGTCTAAGAAGATTGTACAGCTGAAGC CTCGTAACCCAGACTACAGAAGCAATA AACCCATTATTCTCAGAGCTCTCTG TGACTACAAACAAGATCAGAAAATCGT GCATAAGGGGGGATGAGTGTATCCTGAA GGACAACAACGAGCGCAGCAAGTGGT ACGTGACGGGCCCCGGGAGGCGTTGACA TGCTTGTTCCCTCTGTGGGGCTGATCAT CCCTCCTCCGAACCCACTGGCCGTGGA CCTCTCTTGCAAGATTGAGCAGTACTAC GAAGCCATCTTGGCTCTGTGGAACCAG CTCTACATCAACATGAAGAGCCTGGTG TCCTGGCACTACTGCATGATTGACATA GAGAAGATCAGGGCCATGACAATCGCC AAGCTGAAAACAATGCGGCAGGAAGA TTACATGAAGACGATAGCCGACCTTGA GTTACATTACCAAGAGTTCATCAGAAA TAGCCAAGGCTCAGAGATGTTTGGAGA TGATGACAAGCGGAAAATACAGTCTCA GTTCACCGATGCCCAGAAGCATTACCA GACCCTGGTCATTCAGCTCCCTGGCTAT CCCCAGCACCCAGACAGTGACCACAAC GAAATCACTCATCATGGAACCTGCCAA GATGTCAACCATAATAAAGTAATTGAA ACCAACAGAGAAAATGACAAGCAAGA AACATGGATGCTGATGGAGCTGCAGAA GATTGCGAGGCAGATAGAGCACTGCGA GGGCAGGATGACTCTCAAAAACCTCCC TCTAGCAGACCAGGGATCTTCTCACCA CATCACAGTGAAAATTAACGAGCTTAA GAGTGTGCAGAAATGATTCACAAGCAAT TGCTGAGGTTCTCAACCAGCTTAAAGA TATGCTTGCCAACTTCAGAGGTTCTGAA AAGTACTGCTATTTACAGAATGAAGTA TTTGGACTATTTACAGAACTGGAAAAT ATCAATGGTGTTACAGATGGCTACTTA AATAGCTTATGCACAGTAAGGGCACTG CTCCAGGCTATTCTCCAAACAGAAGAC ATGTTAAAGGTTTATGAAGCCAGGCTC ACTGAGGAGGAACTGTCTGCCTGGAC CTGGATAAAGTGGAAGCTTACCGCTGT GGACTGAAGAAAATAAAAAATGA (SEQ ID NO:221) CTTGAACTTGAAGAAGTCGTTGTTGGC CACTATGAAGACAGAACTACAGAAAGC CCAGCAGATCCACTCTCAGACTTCACA
10		
15		
20		
25		
30		

5	QISYDEVGERIKDFLQGS SCIAGIYNETTKQKLGIE AMKIGLVRPGTALELLEA QAATGFIVDPVSNLRPV EEAYKRGLVGIEFKEKLL SAERAVTGYNDPETGNII SLFQAMNKELIEKGHGIR LLEAQIATGGIIDPKESHR LPVDIAYKRGYFNEELSEI LSDPSDDTKGFFDPNTEE NLTYLQLKERICKDEETG LCLLPLKEKKKQVQTSQ KNTLRKRRRVVIVDPETNK EMSVQEAYKKGLIDYET FKELCEQECEWEEITITGS DGSTRVVLVDRKTGSQY DIQDAIDKGLVDRKFFDQ YRSGSLSLTQFADMISLK NGVGTSSSMGSGVSDDV FSSSRHESVSKISTISSVRN LTIRSSSFSDTLEESSPIAA IFDTENLEKISITEGIERGI VDSITGQRLLEAQAQCTGG IIHPTTGQKLSLQDAVSQ GVIDQDMATRLKPAQKA FIGFEGVKGKKKMSAAE AVKEKWLPYEAGQRFLE FQYLTGGLVDPEVHGRIS TEEAIRKGFIDGRAAQRL QDTSSYAKILTCPKTKLKI SYKDAINRSMVEDITGLR LLEAASVSSKGLPSPYNM SSAPGSRSGSRSGSRSGSR SGSRSGSRRGSFSTATGNS SYSYSYSFSSSSIGH (SEQ ID NO: 222)	GCAGTATCCACTTTATGATCTGGACTTG GGCAAGTTCGGTGAAAAAGTCACACAG CTGACAGACCGCTGGCAAAGGATAGAT AAACAGATCGACTTTAGGTTATGGGAC CTGGAGAAACAAATCAAGCAATTGAGG AATTATCGTGATAACTATCAGGCTTTCT GCAAGTGGCTCTATGATGCTAAACGCC GCCAGGATTCCTTAGAATCCATGAAAT TTGGAGATTCCAACACAGTCATGCGGT TTTTGAATGAGCAGAAGAACTTGC ACAGTGAAATATCTGGCAAACGAGACA AATCAGAGGAAGTACAAAAAATTGCTG AACTTTGCGCCAATTCAATTAAGGATT ATGAGCTCCAGCTGGCCTCATACACCT CAGGACTGGAAACTCTGCTGAACATAC CTATCAAGAGGACCATGATTCAGTCCC CTTCTGGGGTGATTCTGCAAGAGGCTG CAGATGTTTCATGCTCGGTACATTGAACT ACTTACAAGATCTGGAGACTATTACAG GTTCTTAAGTGAGATGCTGAAGAGTTT GGAAGATCTGAAGCTGAAAAATACCAA GATCGAAGTTTTTGGAAGAGGAGCTCAG ACTGGCCCGAGATGCCAACTCGGAA AACTGTAATAAGAACAATTCCTGGAT CAGAACCTGCAGAAATACCAGGCAGAG TGTTCCCAGTTCAAAGCGAAGCTTGCG AGCCTGGAGGAGCTGAAGAGACAGGCT GAGCTGGATGGGAAGTCGGCTAAGCAA AATCTAGACAAGTGCTACGGCCAAATA AAAGAACTCAATGAGAAGATCACCCGA CTGACTTATGAGATTGAAGATGAAAAG AGAAGAAGAAAATCTGTGGAAGACAG ATTTGACCAACAGAAGAATGACTATGA CCAATGCAGAAAGCAAGGCAATGTGA AAAGGAGAACCTTGTTGGCAGAAATT AGAGTCTGAGAAAGCCATCAAGGAGA AGGAGTACGAGATTGAAAGGTTGAGGG TTCTACTGCAGGAAGAAGGCACCC GGAAGAGAGAATATGAAAATGAGCTG GCAAAGGCATCTAATAGGATTCAGGAA TCAAAGAATCAGTGTAATCAGGTGGTA CAGGAAAGAGAGAGCCTTCTGGTGAAA ATCAAAGTCCTGGAGCAAGACAAGGCA AGGCTGCAGAGGCTGGAGGATGAGCTG AATCGTGCAAAATCAACTCTAGAGGCA GAAACCAGGGTGAAACAGCGCCTGGA GTGTGAGAAACAGCAAATTCAGAATGA
10		
15		
20		
25		
30		

5		CCTGAATCAGTGGAAGACTCAATATTC CCGCAAGGAGGAGGCTATTAGGAAGAT AGAATCGGAAAGAGAAAAGAGTGAGA GAGAGAAGAACAGTCTTAGGAGTGAG ATCGAAAGACTCCAAGCAGAGATCAAG AGAATTGAAGAGAGGTGCAGGCGTAA GCTGGAGGATTCTACCAGGGAGACACA GTCACAGTTAGAAACAGAACGCT CCCGATATCAGAGGGAGATTGATAAAC TCAGACAGCGCCCATATGGGTCCCATC GAGAGACCCAGACTGAGTGTGAGTGGA CCGTTGACACCTCCAAGCTGGTGTTTGA TGGGCTGAGGAAGAAGGTGACAGCAAT GCAGCTCTATGAGTGTGAGCTGATCGA CAAAACAACCTTGGACAACTATTGAA GGGAAGAAGTCAGTGGAAGAAGTTG CTTCTGAAATCCAGCCATTCTTCGGGG TGCAGGATCTATCGCTGGAGCATCTGC TTCTCCTAAGGAAAAATACTCTTTGGTA GAGGCCAAGAGAAAGAAATTAATCAG CCCAGAATCCACAGTCATGCTTCTGGA GGCCCAGGCAGCTACAGGTGGTATAAT TGATCCCCATCGGAATGAGAAGCTGAC TGTCGACAGTGCCATAGCTCGGGACCT CATTGACTTCGATGACCGTCAGCAGAT ATATGCAGCAGAAAAAGCTATCACTGG TTTTGATGATCCATTTTCAGGCAAGACA GTATCTGTTTCAGAAGCCATCAAGAAA AATTTGATTGATAGAGAAACCGGAATG CGCCTGCTGGAAGCCCAGATTGCTTCA GGGGGTGTAGTAGACCCTGTGAACAGT GTCTTTTTGCCAAAAGATGTCGCCTTGG CCCGGGGGCTGATTGATAGAGATTTGT ATCGATCCCTGAATGATCCCCGAGATA GTCAGAAAAACTTTGTGGATCCAGTCA CCAAAAAGAAGGTCAGTTACGTGCAGC TGAAGGAACGGTGCAGAATCGAACCAC ATACTGGTCTGCTCTTGCTTTCAGTACA GAAGAGAAGCATGTCCTTCCAAGGAAT CAGACAACCTGTGACCGTCACTGAGCT AGTAGATTCTGGTATATTGAGACCGTC CACTGTCAATGAACTGGAATCTGGTCA GATTTCTTATGACGAGGTTGGTGAGAG AATTAAGGACTTCCTCCAGGGTTCAAG CTGCATAGCAGGCATATACAATGAGAC CACAAAACAGAAGCTTGGCATTATGA GGCCATGAAAATTGGCTTAGTCCGACC
10		
15		
20		
25		
30		

5		TGGTACTGCTCTGGAGTTGCTGGAAGC CCAAGCAGCTACTGGCTTTATAGTGGA TCCTGTTAGCAACTTGAGGTTACCAAGT GAGGAAGCCTACAAGAGAGGTCTGGTG GGCATTGAGTTCAAAGAGAAGCTCCTG TCTGCAGAACGAGCTGTCACTGGGTAT AATGATCCTGAAACAGGAAACATCATC TCTTTGTTCCAAGCCATGAATAAGGAA CTCATCGAAAAGGGCCACGGTATTCCG TTATTAGAAGCACAGATCGCAACCGGG GGGATCATTGACCCAAAGGAGAGCCAT CGTTTACCAGTTGACATAGCATATAAG AGGGGCTATTTCAATGAG
10		GAACTCAGTGAGATTCTCTCAGATCCA AGTGATGATACCAAAGGATTTTTTTGAC CCCAACACTGAAGAAAATCTTACCTAT CTGCAACTAAAAGAAAGATGCATTAAG GATGAGGAAACAGGGCTCTGTCTTCTG CCTCTGAAAGAAAAGAAGAAACAGGT GCAGACATCACAAAAGAATACCCTCAG GAAGCGTAGAGTGGTCATAGTTGACCC AGAAACCAATAAAGAAATGTCTGTTCA GGAGGCCTACAAGAAGGGCCTAATTGA TTATGAAACCTTCAAAGAACTGTGTGA GCAGGAATGTGAATGGGAAGAAATAA CCATCACGGGATCAGATGGCTCCACCA GGGTGGTCCTGGTAGATAGAAAGACAG GCAGTCAGTATGATATTCAAGATGCTA TTGACAAGGGCCTTGTTGACAGGAAGT TCTTTGATCAGTACCGATCCGGCAGCCT CAGCCTCACTCAATTTGCTGACATGATC TCCTTGAAAAATGGTGTCGGCACCAGC AGCAGCATGGGCAGTGGTGTCAGCGAT GATGTTTTTTAGCAGCTCCCGACATGAAT CAGTAAGTAAGATTTCCACCATATCCA GCGTCAGGAATTTAACCATAAGGAGCA GCTCTTTTTTCAGACACCCTGGAAGAATC GAGCCCCATTGCAGCCATCTTTGACAC AGAAAACCTGGAGAAAATCTCCA TTACAGAAGGTATAGAGCGGGGCATCG TTGACAGCATCACGGGTCAGAGGCTTC TGGAGGCTCAGGCCTGCACAGGTGGCA TCATCCACCCAACCACGGGCCAGAAGC TGTCATTCAGGACGCAGTCTCCCAGG GTGTGATTGACCAAGACATGGCCACCA GGCTGAAGCCTGCTCAGAAAGCCTTCA TAGGCTTCGAGGGTGTGAAGGGAAAGA
15		
20		
25		
30		

5		AGAAGATGTCAGCAGCAGAGGCAGTG AAAGAAAAATGGCTCCCGTATGAGGCT GGCCAGCGCTTCCTGGAGTTCCAGTAC CTCACGGGAGGTCTTGTTGACCCGGA GTGCATGGGAGGATAAGCACCGAAGA AGCCATCCGGAAGGGGTTTCATAGATGG CCGCGCCGCACAGAGGCTGCAAGACAC CAGCAGCTATGCCAAAATCCTGACCTG CCCCAAAACCAAATTAATAATATCCTA TAAGGATGCCATAAATCGCTCCATGGT AGAAGATATCACTGGGCTGCGCCTTCT GGAAGCCGCTCCGTGTCTGTTCAAGGG CTTACCCAGCCCTTACAACATGTCTTCG GCTCCGGGGTCCCGCTCCGGCTCCCGCT CGGGATCTCGCTCCGGATCTCGCTCCG GGTCCCGCAGTGGGTCCCGGAGAGGAA GCTTTGACGCCACAGGGAATTCTTCCTA CTCTTATTCCTACTCATTTAGCAGTAGT TCTATTGGGCACTAG (SEQ ID NO: 221)
15	DSG2 humana	ATGGCGCGGAGCCCGGGACGCGCGTAC GCCCTGCTGCTTCTCCTGATCTGCTTTA ACGTTGGAAGTGGACTTCACTTACAGG TCTTAAGCACAAGAAATGAAAATAAGC TGCTTCCTAAACATCCTCATTTAGTGCG GCAAAAGCGCGCCTGGATCACCGCCCC CGTGGCTCTTCGGGAGGGAGAGGATCT GTCCAAGAAGAATCCAATTGCCAAGAT ACATTCTGATCTTGCAGAAGAAAGAGG ACTCAAAATTACTTACAAATACACTGG AAAAGGGATTACAGAGCCACCTTTTGG TATATTTGTCTTTAACAAGATACTGGA GAACTGAATGTTACCAGCATTCTTGATC GAGAAGAAACACCATTTTTTCTGCTAA CAGGTTACGCTTTGGATGCAAGAGGAA ACAATGTAGAGAAACCCTTAGAGCTAC GCATTAAGGTTCTTGATATCAATGACA ACGAACCAGTGTTACACAGGATGTCT TTGTTGGGTCTGTTGAAGAGTTGAGTGC AGCACATACTCTTGTGATGAAAATCAA TGCAACAGATGCAGATGAGCCCAATAC CCTGAATTCGAAAATTTCTATAGAATC GTATCTCTGGAGCCTGCTTATCCTCCAG TGTTCTACCTAAATAAAGATACAGGAG AGATTTATACAACCAGTGTTACCTTGG ACAGAGAGGAACACAGCAGCTACACTT TGACAGTAGAAGCAAGAGATGGCAATG GAGAAGTTACAGACAAACCTGTAAAC
20		MARSPGRAYALLLLICF NVGSLHLQVLSTRNEN KLLPKHPLVRQKRAWI TAPVALREGEDLSKKNPI AKIHSDLAEEERGLKITYK YTGKGITEPPFGIFVFNKD TGELNVTSILDREETPFFL LTGYALDARGNNVEKPL ELRIKVLDINDNEPVFTQ DVFVGSVEELSAHTLV MKINATDADEPNTLNSKI SYRIVSLEPAYPPVFYLN KDTGEIYTTSVTLDREEH SSYTLTVEARDGNGEVT DKPVKQAQVQIRILDVN DNIPVVENKVLEGMVEE NQVNVEVTRIKVFDADI GSDNWLANFTFASGNEG GYFHIEDAQTNIEGIVTLI KEVDYEEMKNLDFSIV ANKAAFHKSIRSKYKPTP IPIKVKNVKEGIIHFKSS VISIYVSESMRSGGQII GNFQAFDEDTGLPAHAR YVKLEDRDNWISVDSVT SEIKLAKLPDFESRYVQN GTYYTVKIVAISEDYPRKTI TGTVLINVEDINDNCPTLI
25		
30		

5	EPVQTICHDAEYVNVTAE DLDGHPNSGPFSSVIDK PPGMAEKWKIARQUESTS VLLQQSEKKLGRSEIQFLI SDNQGFSCPEKQVLTITV CECLHGSGCREAQHDSY VGLGPAAIALMILAFLL LLVPLLLLMCHCGKGAK GFTPIPGTIEMLHPWNNE GAPPEDKVVPSPFLPVDQG GSLVGRNGVGGMAKEA TMKGSSSASIVKGQHEM SEMDGRWEEHRSLLSGR ATQFTGATGAIMTTETTK TARATGASRDMAGAQA AAVALNEEFLRNYFTDK AASYTEEDENHTAKDCL LVYSQEETESLNASIGCC SFIEGELDDRFLDDLGLK FKTLAEVCLGQKIDINKEI EQRQKPATETSMNTASH SLCEQTMVNSENTYSSGS SFPVPKSLQEANA EKVTQ EIVTERSVSSRQAQKVAT PLPDPMASRNVIA TETSY VTGSTMPPTTVILGPSQP QSLIVTERVYAPASTLVD QPYANEGTVVVTERVIQP HGGGSNPLEGTQHLQDV PYVMVRERESFLAPSSGV QPTLAMPNIAVGQNVTV TERVLAPASTLQSSYQIPT ENSMTARNTTVSGAGVP GPLPDFGLEESGHSNSTIT TSSTRVTKHSTVQHSYS (SEQ ID NO: 224)	AAGCTCAAGTTCAGATTCGTATTTTGGGA TGTCAATGACAATATACCTGTAGTAGA AAATAAAGTGCTTGAAGGGATGGTTGA AGAAAATCAAGTCAACGTAGAAGTTAC GCGCATAAAAAGTGTTTCGATGCAGATGA AATAGGTTCTGATAATTGGCTGGCAAA TTTTACATTTGCATCAGGAAATGA AGGAGGTTATTTCCACATAGAAACAGA TGCTCAAAC TAACGAAGGAATTGTGAC CCTTATTAAGGAAGTAGATTATGAAGA AATGAAGAATCTTGACTTCAGTGTTATT GTCGCTAATAAAGCAGCTTTT CACAAG TCGATTAGGAGTAAATACAAGCCTACA CCCATTCCCATCAAGGTCAAAGTGAAA AATGTGAAAGAAGGCATTCATTTTAAA AGCAGCGTCATCTCAATTTATGTTAGCG AGAGCATGGATAGATCAAGCAAAGGCC AAATAATTGGAAATTTTCAAGCTTTTGA TGAGGACACTGGACTACCAGCCCATGC AAGATATGTAAAATTAGAAGATAGAGA TAATTGGATCTCTGTGGATTCTGTCACA TCTGAAATTA AACTTGCAAAACTTCCTG ATTTTGAATCTAGATATGTTCAAAATGG CACATACACTGTAAAGATTGTGGCCAT ATCAGAAGATTATCCTAGAAAAACCAT CACTGGCACAGTCCTTATCAATGTTGA AGACATCAACGACA ACTGTCCCACACT GATAGAGCCTGTGCAGACAATCTGTCA CGATGCAGAGTATGTGAATGTTACTGC AGAGGACCTGGATGGACACCCAAACAG TGGCCCTTTCAGTTTCTCCGTCATTGAC AAACCACCTGGCATGGCAGAAAAATGG AAAATAGCACGCCAAGAAAGTACCAGT GTGCTGCTGCAACAAAGTGAGAAAAAG CTTGGGAGAAAGTGAAATTCAGTTCCTG ATTT CAGACAATCAGGGTTTTAGTTGTC CTGAAAAGCAGGTCCTTACACTCACAG TTTGTGAGTGTCTGCATGGCAGCGGCT GCAGGGAAGCACAGCATGACTCCTATG TGGGCCTGGGACCCGCAGCAATTGCGC TCATGATTTTGGCCTTTCTGCTCCTGCT ATTGGTACCACTTTTACTGCTGA TGTGCCATTGCGGAAAGGGCGCCAAAG GCTTTACCCCCATACCTGGCACCATAG AGATGCTGCATCCTTGGAATAATGAAG GAGCACCACCTGAAGACAAGGTGGTGC CATCATTTCTGCCAGTGATCAAGGGG
10		
15		
20		
25		
30		

5		GCAGTCTAGTAGGAAGAAATGGAGTAG GAGGTATGGCCAAGGAAGCCACGATGA AAGGAAGTAGCTCTGCTTCCATTGTCA AAGGGCAACATGAGATGTCCGAGATGG ATGGAAGGTGGGAAGAACACAGAAGC CTGCTTTCTGGTAGAGCTACCCAGTTTA CAGGGGCCACAGGCGCTATCATGACCA CTGAAACCACGAAGACCGCAAGGGCCA CAGGGGCTTCCAGAGACATGGCCGGAG CTCAGGCAGCTGCTGTTGCACTGAACG AAGAATTCTTAAGAAATTATTTCACTG ATAAAGCGGCCTCTTACACTGAGGAAG ATGAAAATCACACAGCCAAAGATTGCC 10 TTCTGGTTTATTCTCAGGAAGAACTGA ATCGCTGAATGCTTCTATTGGTTGTTGC AGTTTTATTGAAGGAGAGCTAGATGAC CGTTCTTAGATGATTTGGGACTTAAAT TCAAGACACTAGCTGAAGTTTGCCTGG GTCAAAAATAGATATAAATAAGGAAA TTGAGCAGAGACAAAACCTGCCACAG 15 AAACAAGTATGAACACAGCTTC ACATTCACTCTGTGAGCAAACCTATGGTT AATTCAGAGAATACCTACTCCTCTGGC AGTAGCTTCCCAGTTCCAAAATCTTTGC AAGAAGCCAATGCAGAGAAAGTAACTC AGGAAATAGTCACTGAAAGATCTGTGT CTTCTAGGCAGGCGCAAAAGGTAGCTA CACCTCTTCTGACCCAATGGCTTCTAG 20 AAATGTGATAGCAACAGAACTTCCTA TGTCACAGGGTCCACTATGCCACCAAC CACTGTGATCCTGGGTCCTAGCCAGCC ACAGAGCCTTATTGTGACAGAGAGGGT GTATGCTCCAGCTTCTACCTTGGTAGAT CAGCCTTATGCTAATGAAGGTACAGTT GTGGTCACTGAAAGAGTAATACAGCCT CATGGGGGTGGATCGAATCCTCTGGAA 25 GGCCTCAGCATCTTCAAGATGTACCTT ACGTCATGGTGAGGGAAAGAGAGAGCT TCCTTGCCCCCAGCTCAGGTGTGCAGCC TACTCTGGCCATGCCTAATATAGCAGT AGGACAGAATGTGACAGTGACAGAAA GAGTTCTAGCACCTGCTTCCACTCTGCA ATCCAGTTACCAGATTCCCCTGAAAA 30 TTCTATGACGGCTAGGAACACCACGGT GTCTGGAGCTGGAGTCCCTGGCC CTCTGCCAGATTTTGGTTTAGAGGAATC TGGTCATTCTAATTCTACCATAACCACA
---	--	---

		TCTTCCACCAGAGTTACCAAGCATAGC ACTGTACAGCATTCTTACTCCTAA (SEQ ID NO: 223)
5	JUP humana	ATGGAGGTGATGAACCTGATGGAGCAG CCTATCAAGGTGACTGAGTGGCAGCAG ACATACACCTACGACTCGGGTATCCAC TCGGGCGCCAACACCTGCGTGCCCTCC GTCAGCAGCAAGGGCATCATGGAGGAG GATGAGGCCTGCGGGCGCCAGTACACG CTCAAGAAAACCACTTACACCCAG GGGGTGCCCCCAGCCAAGGTGATCTG GAGTACCAGATGTCCACAACAGCCAGG GCCAAACGGGTGCGGGAGGCCATGTGC CCTGGTGTGTCAGGCGAGGACAGCTCG CTTCTGCTGGCCACCCAGGTGGAGGGG CAGGCCACCAACCTGCAGCGACTGGCC GAGCCGTCCCAGCTGCTCAAGTCGGCC ATTGTGCATCTCATCAACTACC AGGACGATGCCGAGCTGGCCACTCGCG CCCTGCCCAGCTCACCAAACCTGCTCA ACGACGAGGACCCGGTGGTGGTGACCA AGGCGGCCATGATTGTGAACCAGCTGT CGAAGAAGGAGGCGTCGCGGCGGGCC CTGATGGGCTCGCCCCAGCTGGTGGCC GCTGTGCTGCGTACCATGCAGAATACC AGCGACCTGGACACAGCCCGCTGCACC ACCAGCATCCTGCACAACCTCTCCCAC CACCGGGAGGGGCTGCTCGCCATCTTC AAGTCGGGTGGCATCCCTGCTCTGGTC CGCATGCTCAGCTCCCCTGTGGAGTCG GTCCTGTTCTATGCCATCACCACGCTGC ACAACCTGCTCCTGTACCAGGAGGGCG CCAAGATGGCCGTGCGCCTGGCCGACG GGCTGCAAAAGATGGTGCCCCTGCTCA ACAAGAACAACCCCAAGTTCCTGGCCA TCACCACCGACTGCCTGCAGCTCCTGG CCTACGGCAACCAGGAGAGCAAGCTGA TCATCCTGGCCAATGGTGGGCCCCAGG CCCTCGTGCGAGATCATGCGTAACTACA GTTATGAAAAGCTGCTCTGGACCACCA GTCGTGTGCTCAAGGTGCTATCCGTGTG TCCCAGCAATAAGCCTGCCATTGTGGA GGCTGGTGGGATGCAGGCCCTGGGCAA GCACCTGACCAGCAACAGCCCCCGCCT GGTGCAGAACTGCCTGTGGACCCTGCG CAACCTCTCAGATGTGGCCACCAAGCA GGAGGGCCTGGAGAGTGTGCTGAAGAT
10		
15		
20		
25		
30		

5		TCTGGTGAATCAGCTGAGTGTGGATGA CGTCAACGTCCTCACCTGTGCCACGGG CACACTCTCCAACCTGACATGCAACAA CAGCAAGAACAAGACGCTGGTGACACA GAACAGCGGTGTGGAGGCTCTCATCCA TGCCATCCTGCGTGCTGGTGACAAGGA CGACATCACGGAGCCTGCCGTCTGCGC TCTGCGCCACCTCACTAGCCGCCACCCT GAGGCCGAGATGGCCCAGAACTCTGTG CGTCTCAACTATGGCATCCCAGCCATC GTGAAGCTGCTCAACCAGCCCAACCAG TGGCCACTGGTCAAGGCAACCATCGGC TTGATCAGGAATCTGGCCCTGTGCCCA GCCAACCATGCCCCGCTGCAGGAGGCA GCGGTCATCCCCCGCCTCGTCCAACCTGC TGGTGAAGGCCCCACCAGGATGCCCAGC GCCACGTAGCTGCAGGCACACAGCAGC CCTACACGGATGGTGTGAGGATGGAGG AGATTGTGGAGGGCTGCACCGGAGCAC TGCACATCCTCGCCCCGGGACCCCATGA ACCGCATGGAGATCTTCCGGCTCAACA CCATTCCCCTGTTTGTGCAGCTCCTGTA CTCGTCGGTGGAGAACATCCAGCGCGT GGCTGCCGGGGTGCTGTGTGAGCTGGC CCAGGACAAGGAGGCGGCCGACGCCAT TGATGCAGAGGGGGCCTCGGCCCCACT CATGGAGTTGCTGCACTCCCGCAACGA GGGCACTGCCACCTACGCTGCTGCCGT CCTGTTCCGCATCTCCGAGGACAAGAA CCCAGACTACCGGAAGCGCGTGTCCGT GGAGCTCACCAACTCCCTCTTCAAGCA TGACCCGGCTGCCTGGGAGGCTGCCCA GAGCATGATTCCCATCAATGAGCCCTA TGGAGATGACATGGATGCCACCTACCG CCCCATGTACTCCAGCGATGTGCCCTT GACCCGCTGGAGATGCACATGGACATG GATGGAGACTACCCCATCGACACCTAC AGCGACGGCCTCAGGCCCCCGTACCCC ACTGCAGACCACATGCTGGCCTAG (SEQ ID NO: 225)
30	Fragmento del extremo N de JPH2 humana	MSGGRFDFDDGGAYCGG WEGGKAHGHGLCTGPK GQGEYSGSWNFGFEVAG VYTWPSGNTFEGYWSQG KRHGLGIETKGRWLYKG EWTHGFKGRYGIRQSSSS GAKYEGTWNNGLQDGY

5	GTETYADGGTYQGQFTN GMRHGYGVRQSVPYGM AVVVRSPLRSLSSLRSE HSNGTVAPDSPASPDG PALPSPAIPRGGFALSLLA NAEAAARAPKGGGLFQR GALLGKLRRAESRTSVGS QRSRVSFLKSDLSSGASD AASLASLGEAAEGADEA APFEADIDATTTETYMGE WKNDKRSGFGVSRSSG LRYEGEWLDNLRHGYGC TTLPDGHREEGKYRHNV LVKDTKRRMLQLKSNKV RQKVEHSVEGAQRAAAI ARQKAEIAASRTSHAKA KAEAAEQAALAAANQESN IARTLARELAPDFYQPGP EYQKRRLQEIENSESL LEPPDRGAGAAGLPQPPR ESPQLHERETPRPEGGSPS PAGTPPQPKRPRPGVSKD GLLSPGAWNGEPSGEGS RSVTPSEGAGRRSPARPA TERMAIEALQAPPAPSRE PEVALYQGYHSYAVR (SEQ ID NO:228)	TGGAGCCAGGGCAAACGGGCATGGGCTG GGCATAGAGACCAAGGGGCGCTGGCTC TACAAGGGGCGAGTGGACACATGGCTTC AAGGGACGCTACGGAATCCGGCAGAGC TCAAGCAGCGGTGCCAAGTATGAGGGC ACCTGGAACAATGGCCTGCAAGACGGC TATGGCACCGAGACCTATGCTGATGGA GGGACGTACCAAGGCCAGTTCACCAAC GGCATGCGCCATGGCTACGGAGTACGC CAGAGCGTGCCCTACGGGATGGCCGTG GTGGTGCGCTCGCCGCTGCGCACGTGCG CTGTCTGTCCTGCGCAGCGAGCACAGC AACGGCACGGTGGCCCCGGACTCTCCC GCCTCGCCGGCCTCCGACGGCCCCGCG CTGCCCTCGCCCGCCATCCCGCGTGGC GGCTTCGCGCTCAGCCTCCTGGCCAAT GCCGAGGCGGCCGCGCGGGCGCCCAAG GGCGGCGGCCTCTTCCAGCGGGGCGCG CTGCTGGGCAAGCTGCGGCGCGCAGAG TCGCGCACGTCCGTGGGTAGCCAGCGC AGCCGTGTCAGCTTCTTAAGAGCGAC CTCAGCTCGGGCGCCAGCGACGCCGCG TCCACCGCCAGCCTGGGAGAGGCCGCC GAGGGCGCCGACGAGGCCGCACCCTTC GAGGCCGATATCGACGCCACCACCACC GAGACCTACATGGGCGAGTGGAAGAAC GACAAACGCTCGGGCTTCGGCGTGAGC GAACGCTCCAGTGGCCTCCGCTACGAG GGCGAGTGGCTGGACAACCTGCGCCAC GGCTATGGCTGCACCACGCTGCCCCGAC GGCCACCGCGAGGAGGGCAAGTACCGC CACAACGTGCTGGTCAAGGACACCAAG CGCCGCATGCTGCAGCTCAAGAGCAAC AAGGTCCGCCAGAAAGTGGAGCACAGT GTGGAGGGTGCCCAGCGCGCCGCTGCT ATCGCGCGCCAGAAGGCCGAGATTGCC GCCTCCAGGACAAGCCACGCCAAGGCC AAAGCTGAGGCAGCGGAACAGGCCGC CCTGGCTGCCAACCAGGAGTCCAACAT TGCTCGCACTTTGGCCAGGGAGCTGGC TCCGGACTTCTACCAGCCAGGTCCGGA ATATCAGAAGCGCCGGCTGCTGCAGGA GATCCTGGAGAACTCGGAGAGCCTGCT GGAGCCCCCGACCGGGGCGCCGGCGC AGCGGGCCTCCACAGCCGCCCGCGGA GAGCCCGCAGCTGCACGAGCGTGAGAC CCCTCGGCCCGAGGGTGGCTCCCCGTC
10		
15		
20		
25		
30		

5		ACCGGCCGGGACGCCCCCGCAGCCCAA GCGGCCCAGGCCCGGGGTGTCCAAGGA CGGCCTGCTGAGCCCAGGCGCCTGGAA CGGCGAGCCCAGCGGTGAGGGCAGCCG GTCAGTCACTCCGTCCGAGGGCGCGGG CCGCCGCAGCCCCGCGCGTCCAGCCAC CGAGCGCATGGCCATCGAGGCTCTGCA GGCACCGCCTGCGCCGTGCGGGGAGCC GGAGGTGGCGCTTTACCAGGGCTACCA CAGCTATGCTGTGCGC (SEQ ID NO:227)
10	PLN humana MEKVQYLTRSAIRRASTI EMPQARQKLQNLFINFC LILICLLIIVMLL (SEQ ID NO:230)	ATGGAGAAAGTCCAATACCTCACTCGC TCAGCTATAAGAAGAGCCTCAACCATT GAAATGCCTCAACAAGCACGTCAAAAG CTACAGAATCTATTTATCAATTTCTGTC TCATCTTAATATGTCTCTTGCTGATCTG TATCATCGTGATGCTTCTCTGA (SEQ ID NO:229)

Promotores y potenciadores

En algunas modalidades, el casete de expresión de la descripción comprende un promotor. El término “promotor”, tal como se usa en la presente descripción, se refiere a una secuencia de ADN que dirige la unión de la ARN polimerasa y, de esta manera, promueve la síntesis de ARN. Los promotores y la expresión correspondiente de proteínas o polipéptidos pueden ser ubicuos, lo que significa que son fuertemente activos en una amplia gama de células, tejidos y especies o específicos de tipos de células, específicos de tejidos o específicos de especies. Los ejemplos de promotores ubicuos incluyen el promotor CAG y el promotor CMB (Yue y otros *BioTechniques* 33:672-678 (2002)). Los promotores pueden ser “constitutivos”, lo que significa que son continuamente activos o “inducibles”, lo que significa que el promotor puede activarse o desactivarse por la presencia o ausencia de factores bióticos o abióticos. También se incluyen en los constructos de ácido nucleico o vectores de la invención secuencias potenciadoras que pueden o no ser contiguas con la secuencia promotora. Las secuencias potenciadoras influyen en la expresión génica dependiente del promotor y pueden estar ubicadas en las regiones 5’ o 3’ del gen nativo.

Pueden usarse diversos promotores. El promotor puede ser específico del tipo de célula. Los promotores constitutivos se usan en casetes de expresión y pueden ser, por ejemplo, el potenciador de citomegalovirus fusionado al promotor de actina β de pollo (CAG), el promotor de virus simio 40 (SV40) y el promotor de timidina cinasa del virus de herpes simple (HSV-TK) (Damdindorj y otros *PLoS One*. 9:e106472 (2014)). También pueden usarse otros promotores específicos del tipo

de célula. Los promotores específicos de células cardíacas pueden ser, por ejemplo, el promotor MLC2v (Phillips y otros *Hypertension* 39:651-5 (2002)) y el promotor de troponina T cardíaca (cTnT) (Konkalmatt y otros *Circ Cardiovasc Imaging*. 6:478–486 (2013)). La secuencia polinucleotídica del transgén en un casete de expresión puede ser, por ejemplo, un marco de lectura
abierto que codifica una proteína. Las ITR en un casete de expresión sirven como marcadores usados
para el empaque viral del casete de expresión (Clark y otros *Gen Hum Ther*. 6:1329-41 (1995)).
Ventajosamente, el promotor, opcionalmente junto con un potenciador, permite la expresión del
polinucleótido que codifica un polipéptido (por ejemplo, un polipéptido de DWORF), o variante
funcional de este, en una célula diana.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un único promotor. En algunas
modalidades, el casete de expresión comprende al menos un promotor. En algunas modalidades, el
casete de expresión comprende dos promotores. En algunas modalidades, el casete de expresión
comprende un promotor ubicuo. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un
promotor inducible. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor
específico del tipo de célula. En algunas modalidades, el promotor promueve específicamente la
expresión del polinucleótido que codifica un polipéptido, o variante funcional de este, en una célula
cardíaca (por ejemplo, un cardiomiocito). En algunas modalidades, el promotor promueve
específicamente la expresión del polinucleótido que codifica el polipéptido de DWORF o variante
funcional de este, en una célula cardíaca. En algunas modalidades, el promotor promueve
específicamente la expresión del polinucleótido que codifica el polipéptido de DWORF o variante
funcional de este, en un cardiomiocito. Las secuencias promotoras y potenciadoras ilustrativas se
proporcionan en la tabla 3.

En algunas modalidades, el promotor es un promotor de troponina T cardíaca de pollo (cTnT o
ccTnT). En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comprende una secuencia
polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad
con la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ
ID NO: 11.

En algunas modalidades, el promotor es un promotor de cTnT humana. En algunas modalidades, el
promotor es un promotor de cTnT humana corto. En algunas modalidades, el promotor de cTnT
humana corto comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %,
97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, el promotor
de cTnT humana corto comprende la SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, el promotor es un

promotor de cTnT humana larga. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana larga comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el promotor de cTnT humana larga comprende la SEQ ID NO: 13.

5 El casete de expresión puede incluir uno o más potenciadores. El término “potenciador” como se usa en la presente descripción se refiere a una secuencia de ADN que dirige la unión de proteínas reguladoras transcripcionales (por ejemplo, maquinaria transcripcional) y la ARN polimerasa y de esta manera promueve la síntesis de ARN. El potenciador puede unirse operativamente a un promotor y modular la expresión de un transgén enlazado operativamente a un promotor. La
10 presencia de un potenciador puede modular la expresión del transgén, por ejemplo, al aumentar la expresión o al disminuir la expresión. Un potenciador puede modular la expresión del transgén, por ejemplo, al aumentar los niveles de expresión en un tipo de célula deseado, por ejemplo, una célula cardíaca. Un potenciador puede modular la expresión del transgén, por ejemplo, al disminuir los niveles de expresión en un tipo de célula “fuera de la diana” o un tipo de célula en el que no se desea
15 la expresión.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un único potenciador. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos un potenciador. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos potenciadores. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende tres potenciadores. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende cuatro
20 potenciadores. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un potenciador que está enlazado operativamente a un promotor. Por ejemplo, un potenciador cardíaco ACTC1 puede unirse a un promotor de cTnT humana. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un potenciador que está enlazado operativamente a otro potenciador. Por ejemplo, un potenciador cardíaco ACTC1 puede unirse operativamente a un potenciador α MHC. En algunas modalidades, el
25 casete de expresión comprende un potenciador que está enlazado operativamente a un promotor y enlazado operativamente a otro potenciador.

En algunas modalidades, el potenciador comprende un potenciador cardíaco ACTC1 (ACTC1e). En algunas modalidades, el potenciador cardíaco ACTC1 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador
30 cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el potenciador comprende un potenciador α MHC (α MHCe). En algunas modalidades, el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 79. En algunas

modalidades, el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79.

Tabla 3: Secuencias ilustrativas de promotores y potenciadores

Promotor/ Nombre potenciador	del	Secuencias
5	cTnT de pollo	GGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGG GCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGC GTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTCA GCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTTTAAAA TAGCAAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATG GGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGGCCGGGG CCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTTCATTTCCTC TCTGGGCGCCGGGCACATTCTGCTGGCTCTGCCCCCCCCGG GGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGG AGCCCTTCCCAGACAGCCGCGGCACCCACCGCTCCGTGGG A (SEQ ID NO:11)
10		
15	cTnT humana corta	GTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTA GGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAG TTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAA GATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCT TCTGCCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTG GGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAG CTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGT TTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTT ATATGGCGTGGGGTACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCA CCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCCACCACCGCCA TCCCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTA AAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGAC TGAGCAGACGCCTCCA (SEQ ID NO: 12)
20		
25	cTnT humana larga	AGAGGACCCTTTCAAGGACATTAGTGGTGGAGGCAGCATAG TAGCTCCCAAGGCAGAGGGATTGAGAGAAGAGTTTGAGGAC TGGGAAGGCGGGACACATGATTGGGTGATGGGAGAAGGGG GCAGAGAATAGCGAGATTGCTTTCTTTGCCACGGAGAAAC AGAGGAGTGTGGATCATGAATGGGCAAGATCTTTAAGTGCC AGGGGGGGTCATGGAGGAGGGGAGGGCCTGCTCCAGAGGA GGACCATTCTGCTTCAGAGCCAAGCAGGACCTAGGCTGTG AAGATTCTGGAGAAAGAGATGGAGGGGAGAGTCAGCTCAGC TGCTTACTGGCTTGCTTTCCCTCCTGTCTCTTTTCAATTTTCATAA TCTACCAAACCCTGCAATGGGCCAGCCTTGAACATACAAGT GCATGTGCATGGTCAGACACAGGCAAGCAAGCAAGACCCCT AGGCCTGACCTATGCATCTGCAATCTAGTAGGTTTAGCAGAT CATAGCCCCGCACTGCTTGATTTTAAAGCCGTTAGGGGATG ACCTTTGACAGTCCGCATCACCCCTCTCACACAACGAGCGCC TGTTCAAGGTTCTTGACTGGAAGTTCTACCTTGTATCTGGCC
30		

5		TCCTGTAGCAGTTTCAGTCCATTCCCTGTGAGGAGGGTGTGC CACATGGCTTTGGGGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGA TGTCCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGG CTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTT ACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTG CCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTG TCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCAGCTG GCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGAT TCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCT GCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGG AGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCCCTGT AGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCC CCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTC 10 GCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAG CCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACC CAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTC GGCAGCTGCTGTTCTGAGGTAAGGCTCGGGCAGGGCTCTGG GGAAGAGGAGAGCAGAGAATGGACGGGGAGATGTGAGGGT CTTGGGCCCTGGCATATTTACCCAGAGTCTGCCTGTGTCCGC AGAAGTCCATGGCCCCCTCCTGGTGGAGGCCACACTTCAGAG 15 GACAGGTTGCCAGGTCTGGGCTCCAAGATTGGTACAATAGA GCAGAGAGA (SEQ ID NO: 13)
20	Potenciador cardíaco ACTC1 (ACTC1e)	AACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTAGTTAAG TGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGATCATTCTGATTCT CCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTG TCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGC AGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTT CATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGG GGAGGACCCAGCACTGCCCCGGCCCCTGAAGATAATCAGCAG TCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGA TGCCCGTGCCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTAA GGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCA (SEQ ID NO: 78)
25	Potenciador cardíaco α MHC (α MHCe)	CCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCATGTGGGTA GGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCCTCTATCTGCC CATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGCCCAAGGACTAAA AAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTT TCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTC (SEQ ID NO: 79)

Intrones

El casete de expresión puede incluir una secuencia de intrón, por ejemplo, una secuencia de intrón sintético o quimérico. La secuencia de intrón puede usarse para ajustar la longitud (es decir, el tamaño) del casete de expresión para mejorar el empaque de AAV recombinante. La secuencia de intrón puede usarse para mejorar la eficiencia de la expresión del transgén (es decir, la producción o transcripción del ARNm) en una célula hospedera que contiene el casete de expresión. En algunas

modalidades, el casete de expresión comprende un intrón. En algunas modalidades, el intrón comprende el intrón de CMV (intCMV). En algunas modalidades, el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el intrón comprende un intrón quimérico. En algunas modalidades, el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.

Tabla 9. Secuencias ilustrativas de intrones

Intrón	Secuencia de intrón
Intrón de CMV	GTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTTCTGCAG (SEQ ID NO: 80)
Intrón quimérico (Int Chim)	GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAA CTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCAC CTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAG (SEQ ID NO: 81)

Secuencias WPRE y otros elementos postranscripcionales.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un elemento regulatorio postranscripcional.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un elemento postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE). La secuencia del WPRE puede insertarse, por ejemplo, proximal al extremo 3' de un transgén en un vector viral para, por ejemplo, optimizar la expresión génica en un vector viral (Lee y otros *Exp Physiol.* 90:33-37 (2005)). En algunas modalidades, el WPRE comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, el WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.

Tabla 4: Secuencia ilustrativa de WPRE

Secuencia de WPRE	
5	TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGC TCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCC CGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGG AGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAA CCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTT CCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGAC AGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGT CCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTG CTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCG (SEQ ID NO: 26)

Secuencias de poliadenilación

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia señal de poli(A). En algunas modalidades, la señal de poli(A) es una secuencia de poli(A) de BGH. En algunas modalidades, la secuencia señal de poli(A) de BGH comprende la secuencia polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, la señal de poli(A) es una señal de poli(A) de SV40. En algunas modalidades, la secuencia señal de poli(A) SV40 comprende la secuencia polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.

Tabla 5: Secuencias ilustrativas de Poli(A)

Secuencia de poli(A)	Secuencia
BGH	GCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCC CTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTG TCCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT AGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA (SEQ ID NO: 27)
SV40	GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCA CAACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTG TGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAAC AAGT (SEQ ID NO: 28)

Secuencias de repeticiones terminales invertidas

En algunas modalidades, el casete de expresión está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV. En algunas modalidades, las ITR comprenden la secuencia polinucleotídica que comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad

con la SEQ ID NO: 14 y/o la SEQ ID NO: 15.

Tabla 6: Secuencias ilustrativas de ITR

Secuencias de ITR	
5	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCGGGCGAC CTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACT CCATCACTAGGGGTTCCT (SEQ ID NO: 14)
	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 15)

Casetes de expresión ilustrativos

10 La descripción proporciona casetes de expresión que comprenden un polinucleótido que comprende un arreglo 5' a 3' (a veces denominada una orientación) de elementos. En algunas modalidades, los elementos comprenden uno o más promotores; opcionalmente uno o más potenciadores; opcionalmente uno o más intrones; uno o más transgenes; opcionalmente una o más secuencias de WPRE; y opcionalmente una o más secuencias de poliadenilación (p(A)). Las orientaciones
15 ilustrativas de los elementos en el polinucleótido se muestran en la Figura 1, la Figura 7A, la Figura 7B y la Figura 7C y la Tabla 1. Las orientaciones ilustrativas de los elementos en el polinucleótido también se muestran en la Figura 1, la Figura 7A, la Figura 7B, la Figura 7C y la Tabla 1. En algunas modalidades, el arreglo de elementos 5' a 3' se selecciona de:

- 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 20 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-promotor-transgén-WPRE-p(A);
- 5'-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 5'-potenciador-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 25 5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-potenciador-3';
- 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';
- 30 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';
- 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-3';

5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; y

5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'.

En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción logran un aumento del nivel de expresión del transgén en comparación con un segundo casete de expresión que comprende un polinucleótido que tiene un arreglo de elementos de 5' a 3' que comprende: 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'. En algunas modalidades, el nivel de expresión aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y aproximadamente 150 veces en comparación con el segundo casete de expresión.

En algunas modalidades, los casetes de expresión que se proporcionan en la presente descripción comprenden los siguientes elementos (donde los elementos pueden ser los descritos en la presente descripción, por ejemplo, las secuencias de las cuales se proporcionan en la presente descripción):

5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';

5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-promotor-transgén-WPRE-p(A);

5'-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';

5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

5'-potenciador-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';

5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-potenciador-3';

5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-3';

5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; o

5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'.

En los casetes de expresión descritos en la presente descripción (tales como los enumerados anteriormente), la orientación de los elementos promotor, potenciador, transgén y poli(A) puede directa o inversa (por ejemplo, en casos donde hay más de un promotor, un promotor, opcionalmente potenciador, y el transgén enlazado operativamente puede orientarse en una dirección directa, y otro promotor, opcionalmente potenciador y operativamente enlazado al transgén, puede orientarse en

dirección inversa).

En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción comprenden los siguientes elementos:

- 5'-promotor específico cardíaco-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 5 5'-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón quimérico)-transgén-WPRE-p(A)-3';
- 5'-promotor específico cardíaco-transgén-WPRE-p(A)-promotor-transgén-WPRE-p(A), donde tanto los promotores como las secuencias del transgén están en la misma orientación hacia adelante;
- 5'-promotor específico cardíaco-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 10 5'-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)-promotor específico cardíaco-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-promotor específico cardíaco-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 15 5'-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-promotor específico cardíaco-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 20 5'-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)-promotor específico del cardíaco-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 25 5'-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-promotor específico cardíaco-transgén con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-3';
- 5'-potenciador (por ejemplo, α MHCe)-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-p(A) (por ejemplo, SV40pA)-transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-intron (por ejemplo, intrón quimérico)-promotor específico cardíaco (por ejemplo, ACTC1e)-3', opcionalmente en donde el
- 30

primer transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a este están en una orientación directa, y el segundo transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a estas están en una orientación inversa;

5' -potenciador (por ejemplo, α MHCe)-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-potenciador (por ejemplo, ACTC1e)- promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón quimérico)-transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-p(A) (por ejemplo, SV40pA)-3', en donde opcionalmente tanto los transgenes de primer orden como los de segundo orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a estos están en una orientación directa;

5' -p(A) (por ejemplo, bGHpA)-WPRE-transgén-intrón (por ejemplo, intrón CMV)- potenciador promotor específico cardíaco (por ejemplo, Potenciador α MHCe (por ejemplo, ACTC1e)- promotor-intrón específico cardíaco (por ejemplo, intrones quiméricos)-transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-p(A) (por ejemplo, SV40pA)-3', opcionalmente en donde el primer transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a este están en una orientación inversa, y el segundo transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a estas están en una orientación directa;

5' -promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)-p(A) (por ejemplo, SV40pA)-transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones) (por ejemplo, intrón quimérico)-promotor específico cardíaco-3', en donde opcionalmente el primer transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a este están en una orientación directa, y el segundo transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a este están en una orientación inversa;

5' - promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón CMV)-transgén-WPRE-p(A) (por ejemplo, bGHpA)- promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón quimérico)-transgén (por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-p(A) (por ejemplo, SV40pA)-3', en donde opcionalmente tanto los transgenes de primer orden como los de segundo orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a estos están en una orientación directa; o

5' - p(A) (por ejemplo, bGHpA)- WPRE- transgén- intrón (por ejemplo, intrón CMV)-promotor específico cardíaco-promotor específico cardíaco-intrón (por ejemplo, intrón quimérico)-transgén

(por ejemplo, con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones)-p(A) (por ejemplo, SV40pA)-3', en donde opcionalmente el primer transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a este están en una orientación inversa, y el segundo transgén en orden y las secuencias promotoras/potenciadoras enlazadas operativamente a este están en una orientación directa.

En los casetes de expresión descritos en la presente descripción (tal como los enumerados anteriormente), el promotor específico cardíaco puede ser un promotor de cTnT humano corto (tal como hcTnTp) o un promotor de cTnT de pollo (tal como ccTnTp). Los ejemplos más específicos de los casetes de expresión descritos anteriormente pueden encontrarse en, por ejemplo, la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1.

En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten un aumento del nivel de expresión del transgén en comparación con un segundo casete de expresión que comprende un polinucleótido que tiene un arreglo de elementos de 5' a 3' que comprende: 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'. En algunas modalidades, el nivel de expresión aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y aproximadamente 150 veces en comparación con el segundo casete de expresión.

En algunas modalidades, pueden omitirse uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) elementos de los casetes de expresión descritos en la presente descripción.

En algunas modalidades, uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) elementos de los casetes de expresión descritos en la presente descripción pueden reemplazarse por otros elementos, tales como elementos funcionalmente equivalentes.

En algunas modalidades de los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción, el elemento WPRE se reemplaza por cualquier otro elemento regulador postranscripcional conocido en la técnica. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción comprenden cualquier elemento regulador postranscripcional conocido en la técnica. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden un elemento regulador postranscripcional (por ejemplo, no comprenden el elemento WPRE). En algunas modalidades, el casete de expresión proporcionado en la presente descripción comprende el WPRE.

En algunas modalidades de los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción, el elemento bGHpA y/o SV40pA poli(A) se reemplaza por cualquier otro elemento poli(A) conocido en la técnica. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente

descripción comprenden cualquier elemento poli(A) conocido en la técnica. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden un elemento poli(A). En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden bGHpA. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden SV40pA. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden bGHpA o SV40pA. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción comprenden uno o ambos de bGHpA y SV40pA.

En algunas modalidades de los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción, el intrón CMV y/o el elemento intrón quimérico se reemplaza por cualquier otro elemento intrón conocido en la técnica. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción comprenden cualquier elemento intrón conocido en la técnica. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden un intrón. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden un intrón CMV. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden un intrón quimérico (por ejemplo, no comprenden int. Quim). En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción no comprenden intrones CMV o int. Quim. En algunas modalidades, los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción comprenden uno o ambos intrones CMV e int. Quim.

Debe entenderse que las orientaciones ilustrativas del casete de expresión pueden incluir secuencias de repetición de extremo invertido (ITR) flanqueantes en los extremos 5' y 3' del casete de expresión. Debe entenderse que las secuencias de ITR pueden ser opcionales. En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción no incluyen las secuencias de ITR (por ejemplo, casetes de expresión no AAV, tales como los basados en plásmidos de ADN).

Los elementos enlazados operativamente, tales como los de las orientaciones ilustrativas anteriores, pueden estar en una o ambas hebras del polinucleótido.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una única copia de una secuencia que codifica un polipéptido (es decir, una copia de un transgén. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica un polipéptido (es decir, dos copias de un transgén). En algunas modalidades, donde el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica un polipéptido, las dos "copias" no son idénticas. Si bien no se unen a ninguna teoría, el uso de dos secuencias que codifican un polipéptido que no son idénticas puede evitar la

recombinación del ADN dentro del vector. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una copia que tiene la secuencia de ADN original que codifica un polipéptido y una copia que tiene una secuencia de ADN optimizada por codones que codifica el polipéptido. En algunas modalidades, donde el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica un polipéptido, las dos copias son idénticas.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende uno o más promotores descritos en la presente descripción (con o sin uno o más potenciadores descritos en la presente descripción) que conducen una o más copias de un transgén (tal como cualquier transgén descrito en la presente descripción). En algunas modalidades, el casete de expresión no comprende un potenciador (por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende uno o más potenciadores tales como potenciadores específicos cardíacos (por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un potenciador α MHCe (y, opcionalmente, no comprende el potenciador ACTC1e). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende el potenciador ACTC1e (y, opcionalmente, no comprende el potenciador α MHCe). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos dos potenciadores en el orden de primero α MHCe y luego ACTC1e. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos dos potenciadores en el orden de primero ACTC1e y luego α MHCe. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un elemento de intrón, por ejemplo, un elemento de intrón CMV y/o un intrón quimérico (tal como int. Quim descrito en la presente descripción). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un elemento de intrón, pero no comprende un potenciador. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un elemento intrón (por ejemplo, el intrón CMV y/o un intrón quimérico) y comprende además un potenciador (por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un transgén con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un transgén con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones, pero no comprende un potenciador. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un transgén con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones y comprende además un potenciador (por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende uno o más promotores descritos en la presente descripción y uno, dos o más potenciadores descritos en la presente descripción (por ejemplo, comprende un potenciador α MHCe y/o ACTC1e) que impulsan la expresión de una o más copias de un transgén (sin o sin intrones CMV o elementos de intrones quiméricos). En algunas modalidades, el promotor es un promotor específico

cardíaco, por ejemplo, un promotor de cTnT humana (tal como un promotor humano corto, hcTnTp) y/o un promotor de cTnT de pollo (tal como ccTnTp). En algunas de las modalidades, el potenciador es un potenciador específico cardíaco, por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e. En algunas modalidades, se usan dos o más potenciadores específicos cardíacos donde los dos o más potenciadores pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, ambos o todos α MHCe, ambos o todos ACTC1e, o al menos un α MHCe y al menos un ACTC1e). En algunas modalidades, se usan dos potenciadores específicos cardíacos, donde los dos potenciadores pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, ambos α MHCe, ambos ACTC1e, o un α MHCe y un ACTC1e). En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia polinucleotídica no optimizada por codones que codifica un producto génico. En algunas modalidades, el orden de los elementos es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1. Por ejemplo, (i) el orden de los elementos promotores y el transgén puede ser como se muestra en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1, (ii) el orden de los elementos promotores, potenciadores y el transgén puede ser como se muestra en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1, (iii) el orden de los elementos promotores, el transgén, WPRE y poli(A) puede ser como se muestra en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1, opcionalmente con o sin elementos potenciadores que están en el mismo orden que se muestra en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1, o (iv) el orden de los elementos promotores, el transgén, WPRE, poli(A), intrones CMV (tal como intCMV) puede ser como se muestra en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1, opcionalmente con o sin elementos potenciadores que están en el mismo orden que se muestra en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1. En algunas modalidades, la orientación de cualquiera de los elementos es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 1, la figura 7A, la figura 7B, la figura 7C y la tabla 1. Las secuencias de elementos de casete de expresión individual descritas en la presente descripción (tales como promotores, potenciadores, transgenes, WPRE, poli(A), intrón CMV e intrón quimérico) pueden ser cualquiera de las secuencias de tales elementos proporcionadas en la presente descripción o cualquier secuencia con al menos, por ejemplo, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad a esta secuencia.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción (con o sin uno o más potenciadores descritos en la presente descripción) que conduce una copia de un transgén (tal como cualquier transgén descrito en la presente descripción). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente

descripción, sin ningún potenciador (por ejemplo, sin ningún potenciador descrito en la presente descripción, por ejemplo, sin α MHCe y/o sin ACTC1e) que conduce una copia de un transgén, opcionalmente, tal casete de expresión comprende un elemento de intrón, por ejemplo, un elemento intrón CMV y/o un intrón quimérico (tal como int Quim descrito en la presente descripción); y/o

5 comprende un transgén con una secuencia polinucleotídica optimizada por codones. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción, sin ningún potenciador (por ejemplo, sin ningún potenciador descrito en la presente descripción, por ejemplo, sin α MHCe y/o sin ACTC1e) que conduce una copia de un transgén, y además comprende un intrón CMV y/o un intrón quimérico (tal como Chim). En algunas modalidades, el casete de

10 expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción, sin ningún potenciador (por ejemplo, sin ningún potenciador descrito en la presente descripción, por ejemplo, sin α MHCe y/o sin ACTC1e) que impulsa una copia de un transgén, y comprende además un intrón CMV. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción, sin ningún potenciador (por ejemplo, sin ningún potenciador descrito en la presente

15 descripción, por ejemplo, sin α MHCe y/o sin ACTC1e) que impulsa una copia de un transgén, en donde el transgén comprende una secuencia polinucleotídica optimizada por codones. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción y uno, dos o más potenciadores descritos en la presente descripción (por ejemplo, comprende un α MHCe y/o potenciador ACTC1e) que conduce la expresión de una copia de un transgén. En algunas

20 modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción y un potenciador descrito en la presente descripción (por ejemplo, potenciador α MHCe o ACTC1e) que impulsa la expresión de una copia de un transgén. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un promotor descrito en la presente descripción y dos potenciadores descritos en la presente descripción (por ejemplo, ambos α MHCe, ambos ACTC1e, o un α MHCe y un ACTC1e)

25 enlazados operativamente a una copia de un transgén. En algunas modalidades, el promotor es un promotor específico cardíaco, por ejemplo, un promotor de cTnT humana (tal como un promotor humano corto, hcTnTp) y/o un promotor de cTnT de pollo (tal como ccTnTp). En algunas de las modalidades donde se usan uno o más potenciadores, el potenciador es un potenciador específico cardíaco, por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e. En algunas modalidades, se usan dos o más

30 potenciadores específicos cardíacos donde los dos o más potenciadores pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, ambos o todos α MHCe, ambos o todos ACTC1e, o al menos un α MHCe y al menos un ACTC1e). En algunas modalidades, se usan dos potenciadores específicos cardíacos,

donde los dos potenciadores pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, ambos α MHCe, ambos ACTC1e, o un α MHCe y un ACTC1e). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos dos potenciadores en el orden de primero α MHCe y luego ACTC1e. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos dos potenciadores en el orden de primero ACTC1e y luego α MHCe. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia polinucleotídica no optimizada por codones que codifica un producto génico. En algunas modalidades, el transgén comprende una secuencia polinucleotídica que codifica el producto génico. En algunas modalidades, uno o más elementos de intrones también se usan además de los elementos promotores y potenciadores. En algunas modalidades, se usa un elemento de intrón CMV. En algunas modalidades, se usa un elemento de intrón quimérico (int Quim). En algunas modalidades, se usan tanto un intrón CMV como un intrón quimérico (int Quim). En algunas modalidades donde se usa un promotor, el orden de los elementos es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 7B. Por ejemplo, (i) el orden de los elementos promotores y transgénicos puede ser como se muestra en la figura 7B, (ii) el orden de los elementos promotores, potenciadores y transgénicos puede ser como se muestra en la figura 7B, (iii) el orden de los elementos promotores, el transgén, WPRE y poli(A) puede ser como se muestra en la figura 7B, opcionalmente con o sin elementos potenciadores en el mismo orden que se muestra en la figura 7B, o (iv) el orden de los elementos promotores, el transgén, WPRE, poli(A), intrones CMV (tal como intCMV) puede ser como se muestra en la figura 7B, opcionalmente con o sin elementos potenciadores en el mismo orden que se muestra en la figura 7B. En algunas modalidades donde se usa un promotor, la orientación de cualquiera de los elementos es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 7B. En algunas modalidades, la orientación de los elementos es la orientación directa. En algunas modalidades, la orientación de los elementos es la orientación inversa. Las secuencias de elementos de casete de expresión individual descritas en la presente descripción (tales como promotores, potenciadores, transgenes, WPRE, poli(A), intrón CMV e intrón quimérico) pueden ser cualquiera de las secuencias de tales elementos proporcionadas en la presente descripción o cualquier secuencia con al menos, por ejemplo, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad a esta secuencia.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos promotores descritos en la presente descripción (con o sin uno o más potenciadores descritos en la presente descripción) que impulsan la expresión de dos copias de un transgén (tal como cualquier transgén descrito en la presente descripción). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos promotores descritos

en la presente descripción (con o sin uno o más potenciadores descritos en la presente descripción) cada promotor enlazado operativamente a una copia de un transgén (tal como cualquier transgén descrito en la presente descripción). En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos promotores descritos en la presente descripción, sin ningún potenciador (por ejemplo, sin ningún potenciador descrito en la presente descripción, por ejemplo, sin α MHCe y/o sin ACTC1e) que conducen la expresión de dos copias de un transgén. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos promotores descritos en la presente descripción y uno, dos o más potenciadores descritos en la presente descripción (por ejemplo, que comprenden un α MHCe y/o potenciador ACTC1e) que impulsan la expresión de dos copias de un transgén. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende dos promotores descritos en la presente descripción y dos potenciadores descritos en la presente descripción (por ejemplo, que comprenden un potenciador α MHCe y/o ACTC1e) enlazados operativamente a dos copias de un transgén, donde cada transgén está enlazado operativamente a un promotor y un potenciador. En algunas modalidades, el promotor es un promotor específico cardíaco, por ejemplo, un promotor de cTnT humana (tal como un promotor humano corto, hcTnTp) y/o un promotor de cTnT de pollo (tal como ccTnTp). En las modalidades donde se usan dos promotores, los dos promotores pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, donde los dos promotores impulsan la expresión de dos copias de un transgén (cada promotor impulsa la expresión de una copia del transgén), ambos promotores pueden ser promotores específicos cardíacos, ya sean los mismos promotores específicos cardíacos o diferentes entre sí. En algunas modalidades, ambos promotores pueden ser promotores de cTnT humana (por ejemplo, ambos pueden ser un promotor humano corto, hcTnTp). En algunas modalidades, ambos promotores pueden ser promotores cTnT de pollo (tal como ccTnT). En algunas modalidades, los dos promotores son diferentes, por ejemplo, uno es un promotor de cTnT humano (tal como un promotor de cTnT humano corto, hcTnTp) y uno es un promotor de cTnT de pollo (tal como ccTnT). En algunas modalidades donde se usan dos promotores y dos transgenes, los dos transgenes pueden ser iguales o diferentes (tal como variantes iguales o diferentes del mismo transgén). Por ejemplo, la primera copia del transgén puede ser una secuencia polinucleotídica no optimizada por codones que codifica un producto génico, y la segunda copia del transgén puede ser una secuencia polinucleotídica optimizada por codones que codifica el producto génico. En algunas modalidades, ambas copias del transgén usado en un casete de expresión son las mismas. En algunas de las modalidades donde se usan uno o más potenciadores, el potenciador es un potenciador específico cardíaco, por ejemplo, α MHCe y/o ACTC1e. En algunas modalidades, se usan dos o más potenciadores específicos

cardíacos donde los dos o más potenciadores pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, ambos o todos α MHCe, ambos o todos ACTC1e, o al menos un α MHCe y al menos un ACTC1e). En algunas modalidades, se usan dos potenciadores específicos cardíacos, donde los dos potenciadores pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, ambos α MHCe, ambos ACTC1e, o un α MHCe y un ACTC1e).

5 En algunas modalidades donde se usan dos promotores, también se usan dos potenciadores específicos cardíacos enlazados operativamente al transgén, opcionalmente en donde un potenciador es α MHCe y otro es ACTC1e. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos dos potenciadores en el orden de primero α MHCe y luego ACTC1e. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende al menos dos potenciadores en el orden de primero ACTC1e y luego

10 α MHCe. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, también se usan uno o más elementos de intrones. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, también se usa un elemento de intrón CMV. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, también se usa un elemento de intrón quimérico (int Quim). En algunas modalidades donde se usan dos promotores, se usan un intrón CMV y un intrón quimérico (int Quim). En algunas modalidades donde se usan dos

15 promotores, el orden de los elementos es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 7C. Por ejemplo, (i) el orden de los elementos promotores y transgénicos puede ser como se muestra en la figura 7C, (ii) el orden de los elementos promotores, potenciadores y transgénicos puede ser como se muestra en la figura 7C, (iii) el orden de los elementos promotores, el transgén, WPRE y poli(A) puede ser como se muestra en la figura 7C, opcionalmente con o sin

20 elementos potenciadores en el mismo orden que se muestra en la figura 7C, o (iv) el orden de los elementos promotor, el transgén, WPRE, poli(A), intrón CMV (tal como intCMV) e intrón quimérico (tal como int Quim) puede ser como se muestra en la figura 7C, opcionalmente con o sin elementos potenciadores en el mismo orden que se muestra en la figura 7C. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, el primer promotor y el transgén asociado (y, opcionalmente, un potenciador) se orientan en una dirección 5' a 3' directa, y el segundo promotor y el transgén asociado (y, opcionalmente, un potenciador) se orientan en una dirección inversa. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, el primer promotor y el transgén asociado (y, opcionalmente, un potenciador) se orientan en inversa con relación a la dirección 5' a 3', y el segundo promotor y el transgén asociado (y, opcionalmente, un potenciador) se orientan en una dirección

25 directa. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, ambos promotores y los transgenes asociados (y, opcionalmente un potenciador) se orientan en una dirección 5' a 3' directa. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, ambos promotores y los transgenes asociados (y,

30

opcionalmente un potenciador) se orientan en inversa con relación a la dirección 5' a 3'. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, la orientación de cualquiera de los elementos (tal orientación directa o inversa en la dirección 5' a 3') es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 7C. En algunas modalidades donde se usan dos promotores, la orientación de los promotores, los potenciadores, si los hubiera, los transgenes, WPRE, poli(A), intrones CMV y elementos de intrones quiméricos (tales como orientación directa o inversa en la dirección 5' a 3') es como se muestra en cualquiera de los casetes de expresión representados en la figura 7C. Las secuencias de elementos de casete de expresión individual descritas en la presente descripción (tales como promotores, potenciadores, transgenes, WPRE, poli(A), intrón CMV e intrón quimérico) pueden ser cualquiera de las secuencias de tales elementos proporcionadas en la presente descripción o cualquier secuencia con al menos, por ejemplo, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad a esta secuencia.

Las secuencias del casete de expresión de la descripción pueden encontrarse, sin limitación, en la tabla 1. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende aproximadamente 3.2 kilobases (kb), 3.3 kb, 3.4 kb, 3.5 kb, 3.6 kb, 3.7 kb o menos. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende aproximadamente 1.9 kb, 2.1 kb, 2.2 kb, 2.3 kb, 2.4 kb, 2.5 kb, 2.6 kb, 2.7 kb, 2.8 kb, 2.9 kb, 3.0 kb, 3.1 kb, 3.2 kb o más.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 20-24 y las SEQ ID NO: 45-63. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 64-75. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %,

90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 49. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 51. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 55. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 56. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 57. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 58. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 59. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 60. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 67. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 69. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 74. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 75. En algunas de estas modalidades, la secuencia que codifica DWORF (el marco de lectura abierto DWORF) puede reemplazarse por una secuencia que codifica otro polipéptido descrito en la presente descripción, y la identidad de secuencia mencionada anteriormente no tiene en cuenta la parte de la secuencia polinucleotídica que codifica DWORF (el marco de lectura abierto DWORF).

En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno del corazón. En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido seleccionado de:

DWORF, junctofilina (por ejemplo, JPH2, Regulador 3 de chaperona molecular de la familia BAG (BAG3), cadena alfa-cristalina B (CRYAB), LMNA (como las isoformas Lámina A y Lámina C), troponina I tipo 3 (TNNI3), fosfolamban (PLN), proteína 2 de membrana asociada con el lisosoma (LAMP2, como LAMP2a, isoformas LAMP2b y LAMP2c), desmoplaquina (DSP, como las isoformas DPI y DPII), desmogleína 2 (DSG2), y la placoglobina de unión (JUP), o una variante de cualquiera de estos polipéptidos (por ejemplo, tener al menos el 75 %, al menos el 85 %, al menos 95 %, al menos el 97 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica DWORF (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica JPH2 (por ejemplo, una JPH2 de longitud completa o un fragmento del extremo N de JPH2) (o una variante de esta). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica BAG3 (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica CRYAB (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica la isoforma de la Lámina A de LMNA (o una variante de esta). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica la isoforma de la Lámina C de LMNA (o una variante de esta). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica TNNI3 (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica PLN (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica LAMP2a (o una variante de esta). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica LAMP2b (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica LAMP2c (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica la isoforma DPI de DSP (o una variante de esta). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica la isoforma DPII de DSP (o una variante de esta). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica DSG2 (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica JUP (o una variante de este). En algunas modalidades, el transgén en el casete de expresión codifica un polipéptido humano (tal como cualquier polipéptido humano descrito en la presente descripción).

En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción conducen a la expresión específica de células cardíacas de un transgén. En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción conducen a la expresión específica de cardiomiocitos de un transgén. En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten una alta expresión de un transgén en una célula cardíaca (por ejemplo, un cardiomiocito) y

una baja o ninguna expresión en otras células (por ejemplo, baja o ninguna expresión en células hepáticas, baja o ninguna expresión en células musculares excepto las células musculares del corazón, baja o ninguna expresión en fibroblastos cardíacos). En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten una alta expresión de un transgén en el tejido cardíaco de un sujeto (por ejemplo, en el corazón humano). En algunas modalidades, los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten una expresión nula o baja de un transgén en los tejidos de un sujeto que no sea el corazón (por ejemplo, en el hígado o en los músculos excepto los del corazón). “Alto” y “bajo” pueden ser relativos entre sí, por ejemplo, la expresión de un transgén en células cardíacas (por ejemplo, cardiomiocitos) y/o tejido cardíaco puede ser al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 150 veces, o 200 veces mayor que su expresión en otras células y tejidos (por ejemplo, hígado, músculo excepto el corazón).

Tabla 1. Secuencias ilustrativas del casete de expresión

Casete de expresión	Secuencia
pCR-MD1 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, hcTnTp, DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCGCCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGA TGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCT AAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAA GATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTG CTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGC CCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTG GGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGG GACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGA GGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTC CTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGC CAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGC CCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGA CTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGC <u>TGAGAAAGAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCC</u> <u>ATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCAT</u> <u>CGTTATTTACATTGTCTTCTCTAAAGCTTTGGATCCAA</u> TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGA TACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTC

5		CCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCT GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGT CAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGAC GCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTC AGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATT GCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCT GCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTC CGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTTCCTTGG CTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGA CGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGC GGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGG CCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCT TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGT GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTC CTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCT GAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC AGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATCCCGATT AGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGC GGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGT TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTT TGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 20)
20	pCR-MD2	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCG CCCTTAAGAGAGGACCCTTTCAAGGACATTAGTGGTGGA GGCAGCATAGTAGCTCCCAAGGCAGAGGGATTGAGAGAA GAGTTTGAGGACTGGGAAGGCGGGACACATGATTGGGTG ATGGGAGAAGGGGGCAGAGAATAGCGAGATTGCTTTCTT TGCCACCGGAGAAACAGAGGAGTGTGGATCATGAATGGG CAAGATCTTTAAGTGCCAGGGGGGGTCATGGAGGAGGGG AGGGCCTGCTCCAGAGGAGGACCATTCTGCTTCAGAGC CAAGCAGGACCTAGGCTGTGAAGATTCGGAGAAAGAGAT GGAGGGGAGAGTCAGCTCAGCTGCTTACTGGCTTGCTTTC CTCCTGTCTCTTTTCATTTTCATAATCTACCAAACCCTGCAA TGGGCCAGCCTTGAACATACAAGTGCATGTGCATGGTCA GACACAGGCAAGCAAGCAAGACCCCTAGGCCTGACCTAT GCATCTGCAATCTAGTAGGTTTAGCAGATCATAGCCCCGC ACTGCTTGATTTTAAAGCCGTTAGGGGATGACCTTTGACA GTCCGCATCACCCCTCTCACACAACGAGCGCCTGTTCAAG GTTCTTGACTGGAAGTTCTACCTTGTATCTGGCCTCCTGT AGCAGTTTCAGTCCATTCCCTGTGAGGAGGGTGTGCCACA TGGCTTTGGGGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATG
30		

5	TCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGG CTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCT TTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACT CTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTAT GGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCT CCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCT TTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCA TGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTA TCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTG GGGTACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAA AATAGCAGCCAAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCT GCCCCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCAGG GCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAG CCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACT GAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTGCGCAGCTGCTGTTCTG AGGTAAGGCTCGGGCAGGGCTCTGGGGAAGAGGAGAGC AGAGAATGGACGGGGAGATGTGAGGGTCTTGGGCCCTGG CATATTTACCCAGAGTCTGCCTGTGTCCGCAGAAGTCCAT GGCCCCCTCCTGGTGGAGGCCACACTTCAGAGGACAGGTT GCCAGGTCTGGGCTCCAAGATTGGTACAATAGAGCAGAG AGAGGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCG CTCCGCGCGCGCCTCGCGCGCGCGCCCCGGCTCTGACTG ACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCT TCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTTAATGACGGC TTGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCT CCGGGAGCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCT TCTTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGT GCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTCCCAATCGATACC CAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCGCCGCCACCATGGC TGAGAAAGAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCAT CTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTA TTTACATTGTCTTCTTCTAACCAGAGGTTGATTGGATCCA AGCTTTGGATCCAATGGATCCAATCAACCTCTGGATTACA AAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGC TCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGT ATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCC TTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGT GGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTT TGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACC TGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTAT TGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGC TGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTG GTGTTGTGCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCG CCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTG CTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCC CGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTC GAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCT
---	--

5		GTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG GTGCCACTCCCCTGTCTTTTCTAATAAAAATGAGGAAAT TGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGG GGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGA AGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCG AATCCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGA TAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACATAAGGAACC CCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGC TCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGC CCGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAG (SEQ ID NO: 21)
10	pCR-HD1	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCG CCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCT CACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGC TCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTAC CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTG CCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAG 15
20		TGTCTTGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCA GCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTAT CAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCCACCACCGCCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCAGCGGCCGCCCGCCACCATGGCAGAGAAG GCTGGAAGCACTTTCTCTCACCTGCTCGTGCCGATTTTGC TTTTGATTGGGTGGATAGTTGGCTGTATCATAATGATCTA CGTTGTCTTTTCATAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCT 25
30		GGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAG GAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGC ACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTG CCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCC CTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTG CCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACA ATCCCGTGGTGTTGTGCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTG GCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACG TCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC

5		TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCC GCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCC AGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACC CTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATG AGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTAT TCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGG ATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTT AAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGC TACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTAC AAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGC CCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 22)
10	pCR-HD2	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGAGAGGACCTTTCAAGGACATTAGTGGTGGA GGCAGCATAGTAGCTCCCAAGGCAGAGGGATTGAGAGAA GAGTTTGAGGACTGGGAAGGCGGGACACATGATTGGGTG 15 ATGGGAGAAGGGGGCAGAGAATAGCGAGATTGCTTTCTT TGCCACGAGAGAAACAGAGGAGTGTGGATCATGAATGGG CAAGATCTTTAAGTGCCAGGGGGGGTTCATGGAGGAGGGG AGGGCCTGCTCCAGAGGAGGACCATTCCTGCTTCAGAGC CAAGCAGGACCTAGGCTGTGAAGATTCGGAGAAAGAGAT GGAGGGGAGAGTCAGCTCAGCTGCTTACTGGCTTGCTTTC CTCCTGTCTCTTTTCAATTTTCATAATCTACCAAACCCTGCAA 20 TGGGCCAGCCTTGAACATACAAGTGCATGTGCATGGTCA GACACAGGCAAGCAAGCAAGACCCCTAGGCCTGACCTAT GCATCTGCAATCTAGTAGGTTTAGCAGATCATAGCCCCGC ACTGCTTGATTTTAAAGCCGTTAGGGGATGACCTTTGACA GTCCGCATCACCCCTCTCACACAACGAGCGCCTGTTCAAG GTTCTTGACTGGAAGTTCTACCTTGTATCTGGCCTCCTGT AGCAGTTTCAGTCCATTCCCTGTGAGGAGGGTGTGCCACA 25 TGGCTTTGGGGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATG TCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGG CTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCT TTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACT CTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTAT GGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCT CCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTGCTGGCCTCTGCT TTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCA 30 TGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTA TCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTG GGGTACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAA AATAGCAGCCAACACCCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCT

5	GCCCCACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGG GCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAG CCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACT GAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTGCGGAGCTGCTGTTCTG AGGTAAGGCTCGGGCAGGGCTCTGGGGAAGAGGAGAGC AGAGAATGGACGGGGAGATGTGAGGGTCTTGGGCCCTGG CATATTTACCCAGAGTCTGCCTGTGTCCGCAGAAGTCCAT GGCCCCCTCCTGGTGGAGGCCACACTTCAGAGGACAGGTT GCCAGGTCTGGGCTCCAAGATTGGTACAATAGAGCAGAG AGAGGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCG CTCCGCCGCCGCCTCGCGCCGCCGCCCGGCTCTGACTG ACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCT TCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGC 10 TTGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCT CCGGGAGCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCT TCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGT GCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTCCCAATCGATACC CAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCGCCGCCACCATGGC AGAGAAGGCTGGAAGCACTTTCTCTCACCTGCTCGTGCCG ATTTTGCTTTTGATTGGGTGGATAGTTGGCTGTATCATAA 15 TGATCTACGTTGTCTTTTCATAGCCAGAGGTTGATTGGAT CCAAGCTTTGGATCCAATGGATCCAATCAACCTCTGGATT ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGT TGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTT TGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCC TCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTT GTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGT 20 GTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACC ACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCTCCCTCCC TATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCC GTGGTGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGC TCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTT CTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCT 25 TCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTC TTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA TCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA AGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAA ATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGG GGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGG GAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGG CGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTA 30 GATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAA CCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTC GCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGAC GCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAG (SEQ ID NO: 23)
---	---

5	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACCAGGGTAATGGGGATCCTCTAGAACTATAG CTAGAATTCGCCCTTACGGGGCCCCCCTCGAGGTCGGGAT AAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCT GCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCG TCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTCA GCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTTTAA AATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTA TATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGG CCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTT GCATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCCTGCTGGCTCT GCCCCCCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCT CTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGGCAC CCACCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTT ATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCA GTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAA GTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTA CAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGT CGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTA TTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGT GTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTA CTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCTG AGAAAGAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTCT TCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATT TACATTGTCTTCTTCTAACGGCCGCGCGGATCCAGACATG ATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGA ATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATG CTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACA AGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTT CAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAGTCGACCCGGGCG GCCTCGAGGACGGGGTGAACCTACGCCTGAGGATCCGATC TTTTTCCCTCTGCCAAAAATTATGGGGACATCATGAAGCC CCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATT TTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACT CGGAAGCAATTCGTTGATCTGAATTTTCGACCACCCATAAT ACCCATTACCCTGGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAAT CATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGA CCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 24)
30	pHZ15 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT

5	ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGAT CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCCAGTTTTTC TATTTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT TAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAG ATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTA AGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGAT GTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATA ACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACT TATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCT GCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTGCTGGCCTCT GCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTT GCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAG CTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGG CGTGGGGTACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTG CCAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATC CCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCT TAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTG AGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATG GCTGAGAAAGAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCC ATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCG TTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCA ACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATT CTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTG CTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCT TTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGG GGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCG CTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGC CTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGC ACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCT TTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCG CGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCA GCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGC CTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTA GTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCCTTCC TTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTCCTAAT AAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTC
10	
15	
20	
25	
30	

5		ATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACT CGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAG CATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATT AACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCC TCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA AGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCTCAG TGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 45)
10	pHZ16	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTG CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGAT CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTTC TATTTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT TAGAAGTCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGT AAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCC TGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAG GAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGA GGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTTCATGGGCAAACCTCAGG GCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCC TACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTG CTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTA CCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTT GCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGA GTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCC AGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCCACCACCCGCGCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAGAAA GAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTTCTTCTCC TGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACAT TGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGA

5	TTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTAT GTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGC CTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTC TCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGA GTTGTGGCCCGTTGTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACT GTGTTTGTCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCA CCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTC CCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCC GCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATT CCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCCT GCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCC TTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTC CTTCCCCGCGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCG 10 TCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGC CATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTG GAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGG AAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCT GGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATT GGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAG GGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACG 15 TAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACATAAAGG AACCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGC TCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCG ACGCCCCGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAG (SEQ ID NO: 46)
20	pHZ17 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC 25 GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCACT GGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAG TCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCC AGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCT TGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGG CCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA 30 TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTT CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCA GCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACAT GTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAG CCAACACCCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACC

5	CGTCCCCTGTCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTC ACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCA TCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACG CCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTC AACATCACACACCTCATGGTTCCCATTCCTTCTCCTGGTT GGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCT TCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACA AAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGC TCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGT ATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCC TTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGT GGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTT TGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACC TGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTAT TGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGC TGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTG GTGTTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCG CCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTG CTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCC CGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTC GAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCT GTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG GTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAAT TGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGG GGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGA AGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCG AATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGA TAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACC CCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGC TCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGC CCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAG (SEQ ID NO: 47)
pHZ18	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATT CTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGC ATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAG

5	CTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGT TGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCC CTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCA AGCCCCTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTAT TTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCATTAG AAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATG TCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGG CTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCT TTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACT CTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTAT GGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCT CCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCT TTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCA 10TGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTA TCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTG GGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAA AATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCT GCCCCACCCGTCCCCTGTCGCACATTCTCCCTCCGCAGG GCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAG CCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACT 15GAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGA GAAAGAGTCAACATCACCCACACCTCATGGTTCCCATTCTT CTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTT ACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTC TGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAA TGCTTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATT 20TTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGA GGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTG CACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATT GCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTGCTTTCC CCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCT TGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGA CAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCCT 25TGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGA CGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGA CCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTT CCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTG CCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGA CCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTTCTAATAAAA TGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCT ATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA 30GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAG TTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGG CTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAATA CAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTG CGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC
---	---

	GCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGC GAGCGAGCGCGCAG (la SEQ ID NO: 48)
pHZ19 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, la combinación potenciador/promotor (αMHCe, seguido por ACTC1e, seguido por hcTnTp), DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTA AGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGT CCTGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGA GGAGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGA GCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCA AACCTCAGGGCTGCTGTCAACTGGCCTGCCCGAGACC AAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGAT TTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTA CGTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAAT GCAGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAG GCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAG TTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCT CTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGGCCCTGAAG ATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCC CACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTTCTATTT TTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAG AAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCGAGA TGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCT AAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAA GATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTG CTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGC CCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTG GGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGG GACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGA GGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTC CTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGC CAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGC CCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGA CTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTA TAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATG CTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTT CTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAA AGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATA CAGATCTAGCGGCCGCCCGCCACCATGGGCTGAGAAAGA GTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTCCTTCTCC TGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTAC

5	CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTA TAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTA ACAGACTGTTCTTTCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTA CGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTAC CCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCC GCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTC ATGGTTCCCATTTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCT GCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGG ATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTG ACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGG ATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCC GTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTG CTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAAC GTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCAC TGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGG ACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCA TCGCCGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCT GTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATC ATCGTCCTTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGG ATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCC TCAATCCAGCGGACCTTCCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTG TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCC GTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCC TTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAG TAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGA CAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG CTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATC TTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGG TTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTG GCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCG GGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGG CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 50)
25 30 pHZ21 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, la combinación de potenciador/promotor (ACTC1e, seguido por αMHCe, seguido por hcTnTp), DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTG CGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGC CTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGC TTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGAT GGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCT CCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCAT CCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAG GGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCTGAAGATAATC

5	AGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCCTCT AGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTTAACT GGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCC AAGCACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCC ATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCT CTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGA ATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGA GGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCA GGGCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGA TGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCT AAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAA GATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTG 10CTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGC CCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTG GGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGG GACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGA GGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTC CTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGC 15CAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGC CCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGA CTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTA TAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATG CTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTT 20CTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAA AGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATA CAGATCTAGCGGCCGCCCGCCACC <u>ATGGCTGAGAAAGA</u> <u>GTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTTCTTCTCC</u> <u>TGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTAC</u> <u>ATTGTCTTCTTCTAA</u> AAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTG GATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTT 25TAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTC TCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCA CTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTC CGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCG GAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG 30GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTT GTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCC TGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCT GCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCC TTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCG
---	---

5		CGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTTCCTAA TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGC TGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTC CTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATC ATTAACAACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACT CCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGC GACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 51)
10	pHZ22	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGGTTCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCG CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGCAT CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC 15 TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCCACTTTTC TATTTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT 20 TAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAG ATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTA AGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGAT GTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATA ACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACT TATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCT GCTCCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCT GCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTT 25 GCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAG CTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGG CGTGGGGTACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTG CCAAAATAGCAGCCAACACCCCCCACCCCCACCGCCATC CCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCT TAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTG AGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCT 30 ATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGC TGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTTCTG CAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGC GGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTA

5		GCGGCCGCCCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATC ACCACACCTCATGGTTCCCATTTCTTCTCCTGGTTGGATGG ATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTA AAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTT ACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATG CTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTAT AAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCCG TTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGA CGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCAC GGCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACA GGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTGT CGGGGAAATCATCGTCCTTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGT TGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTC CCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGGCC TGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCT GCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTT GCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC TCCCACTGTCCTTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCG CATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGG TGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAAT AGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCC GATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTA GCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTC ACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGC TTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 52)
20	pHZ23	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTTCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCCTCACT GGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAG TCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCC AGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCT TGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGG CCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTT
25		
30		

5	CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCA GCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACAT GTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAG CCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACC CGTCCCCTGTGCGACATTCTCTCCCTCCGCAGGGGCTGGCTC ACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCA TCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACG CCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGC ACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGA CTGTTCTTTCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAA GTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCG GCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCAC CATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGT TCCCATTTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATC ATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCA ATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGG TATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACG CTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATG GCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTC TCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGC GTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTT GGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTT CGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCC GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGG GCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTC CTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGC GCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCC AGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGG CCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCT AGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTC CTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAA TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT CATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAG GGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA CTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGA GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCAT TAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCA AAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCA GTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 53)
10	
15	
20	
25	
30	pHZ24 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCCGCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCT CACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGC

5		TCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTAC CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTG CCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAG TGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCA GCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTAT CAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCCGAGAAG GAATCTACCAGCCCCACCTGATGGTGCCTATTCTGCTGC TGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATCATCGTGATCTACAT CGTGTTCTTCTGAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGA TTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTAT GTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGC CTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTC TCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGA GTTGTGGCCCGTTGTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACT GTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCA CCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTC CCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCTGCCTTGCCC GCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATT CCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGCT GCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCC TTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTC CTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCG TCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGC CATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTG GAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGG AAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCT GGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATT GGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAG GGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACG TAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAATAACAAGG AACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGC TCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCG ACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAG (SEQ ID NO: 54)
30	pHZ25 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTTCCTTGTAGTTAATGATTAAACCCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA

ITR, la combinación de promotor/potenciador (αMHCe, seguido por hcTnTp), DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), SV40pA, DWORF optimizado (que también está subrayado), la combinación de promotor/potenciador (ccTnTp, seguido por ACTC1e), ITR	ATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTA AGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGT CCTGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGA GGAGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGA GCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCA AACCTCAGGGCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACC TTGCAGATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAA CCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAG CCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGT GGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGA TTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGGCCCTCC CAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTC TCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTC CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTTAAATAGCTTATCTGAG CAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGT ACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAA ATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCC CTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTG CTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCC GCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTA CCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTT ATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTTTCTTG GGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCT GCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCC AATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCCGCCACC<u>ATGGCT</u> <u>GAGAAAGAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCA</u> <u>TTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATC</u> <u>GTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAGCTTTGGATCCAAT</u> CAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGA TACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTC CCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCT GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGT CAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGAC GCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTC AGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATT GCCACGGCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCT GCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTC CGTGGTGTTGTGCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGG CTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGA CGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGC GGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGG CCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCT TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGT GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTC
--	--

5	CTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCT GAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC AGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTC AGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTGGCA GAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTC CTCGAGGCCGCCCCGGGTGCGACTAAAAAACCTCCCACACCTC CCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTA ACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGC AATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTC ACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATG TATCTTATCATGTCTGGATCCGCGCGGGCCGTCAGAAGA ACACGATGTAGATCACGATGATGCAGCCGACGATCCA GCCACACAGCAGCAGAATAGGCACCATCAGGTGGGG GCTGGTAGATTCCCTTCTCGGCCATGGTGGCGGCTAGCCT ATAGTGAGTCGTATTAAGTACTCTAGCCTTAAGAGCTGTA ATTGAACTGGGAGTGGACACCTGTGGAGAGAAAGGCA AAGTGGATGTCAGTAAGACCAATAGGTGCCTATCAGA AACGCAAGAGTCTTCTCTGTCTCGACAAGCCCAGTTT CTATTGGTCTCCTTAAACCTGTCTTGTAACCTTGATAC TTACCTGCCCAGTGCCTCACGACCAACTTCTGCAGCTT AAGTTCGAGACTGTTGTGTGTCAGAAGCACTGACTGCGT TAGCAATTTAACTGTGATAAACTACCGCAATAAAGCTC TAGAGCTTCGGGGATCGTCCCACGGAGCGGTGGGTGC CGGCGGCTGTCTGGGAAGGGCTCCTTGGGGGGGCAGA GGCTTTAAGGTCCCCCGGCGCCACCCCGGGGCGG GCAGAGCCAGCAGGAATGTGCCCGGCGCCAGAGAG GAATGCAACACTTGTGAGCTGCTATTTTGGCAGCAGC GGCCCCGGCCCCCTCCGTGCTCCCCCTTCCCCCAGAG GAGCCCATATAAGCCCAAGCTATTGTGTGGCCTCAGA GTTTTGCTATTTTAAACCCGTCGGACGGAGATACGTG AGTGCCCGAGGGGCTGACACAAGCCAGCCAGCTGTCA CCTCCCAGGGCTGGGGACGCTGATAAGGCAGCGCTTC GGACCCGACCCTCTGCCGCAGCCCCAGATGCTGTCAT GTGAAAGCCCAGACTGCTTTTATCCCTGCTTGGACTTC TAATGCTGTGCTTTTTCCTTCAGTTCACACCAGTTAAAA ATAGAAAACCTGGGCACCGGCATCTCTGTCTAGAGTGG GCTTGGATTGATATGCTGAGCAGGACTGCTGATTATC TTCAGGGGGCCGGGCAGTGCTGGGTCTCCCTCAGAG CTTCTCAACCATGTTTGGGATGGTCTAGGGATGAAAC TGCTGGACAGCTGAGCCATGGAGACTGGGGAGAGGC CTGCCTGGCTGAGACCAAGCCCTGCTGTACCATCTGC ATTTGACAGTGAGGATGCCCATTGACAGGAAGCAGAC GTAGAGAAAAGGAGAATCAGAATGATCGACAGGCTTC AAATCCTACCTCTAACACTTAACCTACGTTCCGCACGTT TGGTCTCGGGCAGGCCAGTTGAATCCCGATTAGGATCTT CCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAAT
---	--

		CATTAAC TACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG CGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGG CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 55)
5 10 15 20 25 30	pHZ33 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, la combinación de promotor/potenciador (αMHCe, seguido por hcTnTp), DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), combinación de promotor/potenciador (ACTC1e, seguido por ccTnTp), DWORF optimizado (que también está subrayado), SV40pA, ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTA AGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGT CCTGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGA GGAGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGA GCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCA AACCTCAGGGCTGCTGTCTCATGGAGAAGACCCACC TTGCAGATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAA CCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAG CCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGT GGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGA TTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCC CAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTC TCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTC CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAG CAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGT ACATGTTCTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAA ATAGCAGCCAACACCCCCCACCCCCACCGCCATCCCC CTGCCCCACCCGTCCCCTGTCTGCACATTCTCCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTG CTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCC GCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTA CCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTT ATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTTTCTCTG GGTCTTTTCTGCAAGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCT GCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCC AATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCCGCCACC<u>ATGGCT</u> <u>GAGAAAGAGTCAACATCACCAACCTCATGGTTCCCA</u> <u>TTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATC</u> <u>GTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAGCTTTGGATCCAAT</u> CAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGA TACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTC CCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCT GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGT CAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGAC GCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTC

5	AGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATT GCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCT GCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTC CGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGG CTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGA CGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGC GGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGGCTCTGCGG CCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCT TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGT GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTC CTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCT GAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC AGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTC AGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTGGCA GAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTC CTCGAGGCCGCCCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCCACACCTC CCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTA AACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTAGT TAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCAT TCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGG GCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCC ATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCAT CCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCA GCACTGCCCCGGCCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGC TCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATG CCGGTGCCCAAGTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGT AAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCAGGGATA AAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGC TGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCA GCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTT GTGTCAGCCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGA CGGGTTTAAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATA GCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGA GCACGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAG CAGCTCACAAGTGTTGCATTCTCTGGGCGCCGGG CACATTCCTGCTGGCTCTGCCCCCCCCGGGGTGGGCG CCGGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCC CTTCCCAGACAGCCGCCGGCACCCACCGCTCCGTGGG ACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTT TATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGA CACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCG TGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGAC AGGTTTAAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAG ACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATT GGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGG
10	
15	
20	
25	
30	

5		TGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCGAGAAGGAATCTACCAGCCCCACCTGATGGTGCCTATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATCATCGTGATCTACATCGTGTTCCTTCTGACGGCCGCGCGGATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAGTACAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTA TAAGCTGCAATAAACAAGTGAATCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTA ACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 56)
10	pHZ34	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGGTTCCTTGTTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTCCCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTTGCTGTCCTGCCCCACCCACCCCCCAGAATAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATGCAATTTCCTCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAGGCACGGGGGAGGGGCAAACAA CAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGCAGATCTCGAAGACGCGGAAGAGGGCCGCAGAGCCGGCAGCAGGCGCGGGAAGGAAGGTCCGCTGGATTGAGGGCCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAATCCA GGTGGCAACACAGGCGAGCAGCCAAGGAAAGGACGATGATTTCCCCGACAACACCACGGAATTGTCAGTGCCCAACAGCCGAGCCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGCCGTGGCAATAGGGAGGGGGAAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGTGCAATGCCCCAACCAGTGGGGGTGCGTCAGCAAACA CAGTGACACACCACGCCACGTTGCCTGACAACGGGCCAACACTCCTCATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATACAAGGAGGAGAAAATGAAAGCCATACGGGAAGCAATAGCATGATACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCACATAGCGTAAAAGGAGCAACATAGTTAAGAATACCAAGTCAATCTTTCACAAATTTTGTAAATCCAGAGGTTGATTGGATCCA AAGCTTTTAGAAGAAGACAATGTAAATAACGATGATGCAGCCTACAATCCATCCAACCAGGAGAAGAATGGGAACCATGAGGTGTGGTGATGTTGACTCTTCTCAGCCATGTGGCGGGCGGCCGCTAGATCTGTATCGATTGGATCGGCCGCGGGTACAATCCCGCAGCTTTTAGAGCAGAAGTAACACTTCCGTACAGGCCTGCAGAAAAGACCCAGGAAGGAACAGTCTGTTAGTCTGTCAGCATGCATAAGAGC
15	los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, poliA (hGHpA), WPRE, DWORF (que también está subrayado), la combinación de promotor/mejorador	
20	(hcTnTp, seguido por αMHCE, seguido por ACTC1e, seguido por ccTnTp), DWORF optimizado (que también está subrayado), SV40pA, ITR	
25		
30		

5	CAAAGGGGTGTGCCTATAGAGTCTATAGGCGGTACTT ACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAGTCTCAGCGGGGA CTGGGTGAGGCAGAGGATGGAGAGGGCTTTAAGCAG GCATGTGGGCTGGGGCCTGGTGAGCCAGCCCTGCGG AGGGAGGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGGGCAGG GGGATGGCGGTGGGGGTGGGGGGTGTGCTGCTAT TTTGGCAGGTGCCAGGGACAAGGCTACAGGAACATGT ACCCACGCCATATAAGCCCATGTGGTCCTCCAGCTG CTCAGATAAGCTATTTAAAACCAGAGCAGATATGCAG GGAACAGTCATGCAACATAAACCAGCTGTCCCTCTTG AGAATCCTGATAAAGCAGAGGCCAGCAACCCAGGCCT GGGAGGGCCAGCTGGGAGCAGGGTTGGGGGGCAGAA GGCAACCTCCAAGACACTCCATAAGTCTCAGCACCAG AATCTTGGAAGGCAGAGGGCAAGAGTTATGTGCTGCT CCACTTGAAGTGTGCTGGGGGTAAAGACATCTTCCA GGCTACTGGCTCCTAATGGACTGAGCAGCCTTAGGCA GGTTGCCGGCTCTGCCAGCCCCAGTGAGGACATCTGC AAGGTGGGTCTTCTCCATGACGACAGCAGCCCTGAGG TTTGCCCATGAAAGGTCTGCTGCCCTCGCCCCCTCTGG CTCCAGGGCCTTTTTTTTAGTCCTTGGGCACATTCCTCC TCCCCAAAGGGCCGATGGGCAGATAGAGGAGAGACA GGACCGTCTCACACCACCTCCCCTACCCACATGGCCC TTACCTTAGTTATTTTTTAATCTGAAGGCTCGAGTTAAGG GCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCC ATAATTTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTA GTTACCCCCGTCTCGAGGGCCGCCCCGGGTGCGACTAAAAAAC CTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAA TTGTTGTTGTTAAACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGC GGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCC TGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCT TCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATG GTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTC CCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATC CCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGG GGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCTGAAGATAATCA GCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCCTCTA GACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTTAACTG GTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCA AGCAGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAG CATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCG CTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAG CTGGCTGGCTTGTGTCAGCCCCCTCGGGCACTCACGTA TCTCCGTCCGACGGGTTTAAAATAGCAAACTCTGAG GCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGG GGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGGGCCGGGGCCGCTGC TGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTTGCATTCTCTCT GGGCGCCGGGCACATTCCTGCTGGCTCTGCCCCCCCC
---	--

5	GGGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCC CCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCGGCACCCAC CGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTA TTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTC AGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCA GAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAA GGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTG GGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGAT AGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTT CTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTC TTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGC CGCCACCATGGCCGAGAAGGAATCTACCAGCCCCAC <u>CTGATGGTGCCTATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCG</u> <u>TCGGCTGCATCATCGTGATCTACATCGTGTCTTCTGA</u> CGGCCGCGCGGATCCAGACATGATAAGATACATTGATG AGTTTGGACAAACCACAACACTAGAATGCAGTGAAAAA ATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTAT TTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTGAATTCCC GATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCAT GGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGG AGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCAC TGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGG CTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG CAG (SEQ ID NO: 57)
20 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, hcTnTp, DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), SV40pA, DWORF optimizado (que también está subrayado), ccTnTp, ITR 25 30	pHZ69 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGGTTCCTTGTTAGTTAATGATTAAACCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCGCCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGA TGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCT AAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAA GATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTG CTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGAGTTGCCTTCTGC CCCCCAACCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTG GGTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGG GACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGA GGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTC CTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGC CAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGC CCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGA CTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTA TAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATG

5	CTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTT CTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAA AGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATA CAGATCTAGCGGCCGCCGCCACC <u>ATGGCTGAGAAAGA</u> <u>GTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTCCTTCTCC</u> <u>TGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTAC</u> <u>ATTGCTTCTTCTA</u> AAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTG GATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTT TAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTC TCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCA 10 CTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTC CGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTATTGCCACGGCG GAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGGTGGTGT GTCGGGGAAATCATCGTCCCTTTCCTTGGCTGCTCGCC TGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCT GCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCC 15 TTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCG CGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAA TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGC 20 TGGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAA GGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTTTGGCAGAGGGAAAA GATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTCCTCGAGGCCG CCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCT GAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTAT TGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCA CAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTTCACTGCATTCT 25 AGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCA TGTCTGGATCCGCGCGGCCGTCAGAAAGAACACGATGTA <u>GATCACGATGATGCAGCCGACGATCCAGCCCACCAGC</u> <u>AGCAGAATAGGCACCATCAGGTGGGGGCTGGTAGATT</u> <u>CCTTCTCGGCCAT</u> GGTGGCGGCTAGCCTATAGTGAGTCGT ATTAAGTACTCTAGCCTTAAGAGCTGTAATTGAACTGG GAGTGGACACCTGTGGAGAGAAAGGCAAAGTGGATGT CAGTAAGACCAATAGGTGCCTATCAGAAACGCAAGAG TCTTCTCTGTCTCGACAAGCCCAGTTTCTATTGGTCTC 30 CTTAAACCTGTCTTGTAACCTTGATACTTACCTGCCCA GTGCCTCACGACCAACTTCTGCAGCTTAAGTTCGAGA CTGTTGTGTCAGAAGCACTGACTGCGTTAGCAATTTA ACTGTGATAAACTACCGCAATAAAGCTCTAGAGCTTC
---	---

5		GGGGATCGTCCCACGGAGCGGTGGGTGCCGGCGGGCT GTCTGGGAAGGGCTCCTTGGGGGGGCAGAGGCTTTAAG GTCCCCCGGGCGCCACCCCGGGGCGGGCAGAGCCA GCAGGAATGTGCCCGGCGCCAGAGAGGAATGCAAC ACTTGTGAGCTGCTATTTTGGCAGCAGCGGCCCCGGC CCCCTCCGTGCTCCCCCTTCCCCCACAGGAGCCCATA TAAGCCCAAGCTATTGTGTGGCCTCAGAGTTTTGCTAT TTTAAACCCGTCGGACGGAGATACGTGAGTGCCCGAG GGGCTGACACAAGCCAGCCAGCTGTACCTCCCAGGG CTGGGGACGCTGATAAGGCAGCGCTTCGGACCCGACC CTCTGCCGCAGCCCCAGATGCTGTGCATGTGAAAGCCC AGACTGCTTTTATCCCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAG AGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATT ACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCC TCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGAC CAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 58)
10		
15	pHZ72 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, hcTnTp, DWORF (que también está subrayado), WPRE, poliA (hGHpA), ccTnTp, DWORF optimizado (que también está subrayado), SV40pA, ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCGCCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGA TGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCT AAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAA GATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTG CTGAGACTTATGGAGTGCTTTGGAGGTTGCCTTCTGC CCCCCAACCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTG GGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGG GACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGA GGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTC CTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGC CAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGC CCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGA CTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTA TAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATG CTGACAGACTAACAGACTGTTCTTTTCTGGGTCTTTT CTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAA AGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATA CAGATCTAGCGGCCGCCCGCCACC <u>ATGGCTGAGAAAGA</u> <u>GTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTTCTTCTCC</u> <u>TGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTAC</u> <u>ATTGTCTTCTTCTAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTG</u>
20		
25		
30		

5	GATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTT TAATGCCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTC TCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCA CTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTC CGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCG GAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGTGGTGT GTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCC TGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCT GCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCC 10 TCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCG CGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTTCCTT GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAA TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGC 15 TGGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAA GGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTGGCAGAGGGAAAA GATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTCCTCGAGGCCG CCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCT GAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAGGGATAAAAG CAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCTGCG GCAGAGGGTCCGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCGT 20 CCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGT CAGCCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGG TTTAAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTT GGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGCA CGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAG CTCACAAGTGTTGCATTCCTCTCTGGGCGCCGGGCAC ATTCCTGCTGGCTCTGCCCCGCCCGGGGTGGGCGCCG GGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTT 25 CCCAGACAGCCGCGGCACCCACCGCTCCGTGGGACG ATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATC ACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACAC AACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGA GGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGG TTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGACA GAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGT CTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGT 30 CCACTCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTA CTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCGA GAAGGAATCTACCAGCCCCCACCTGATGGTGCCTATT CTGCTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATCATCG
---	---

5	<u>TGATCTACATCGTGTTCCTTCTGACGGCCGCGCG</u> GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGAC AAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATT TGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCAT TATAAGCTGCAATAAACAAGTGAATTCCCGATTAGGATCT TCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAA TCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCA CTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGG GCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGG GCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 59)
10 los distintos elementos de secuencia se indican en negrita, comenzando con ITR, poliA (hGHpA), WPRE, DWORF (que también está subrayado), combinación hcTnTp/ccTnTp, DWORF optimizado (que también está subrayado), SV40pA, ITR 15 20 25 30	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGCTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCG CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGA ATTCTCCCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCT CCCCCTTGCTGTCCTGCCCCACCCACCCCCAGAAT AGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATGCAATTTCC TCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTT CCAGGGTCAAGGAAGGCACGGGGGAGGGGGCAAACAA CAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGCAGA TCTCGAAGACGCGGAAGAGGCCGAGAGCCGGCAGCA GGCCGCGGGAAGGAAGGTCCGCTGGATTGAGGGCCG AAGGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAATCCA GGTGGCAACACAGGCGAGCAGCCAAGGAAAGGACGA TGATTTCCCCGACAACACCACGGAATTGTCAGTGCCC AACAGCCGAGCCCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAG GCGGCGATGAGTTCGCGCGTGGCAATAGGGAGGGGG AAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGTG GCAATGCCCCAACCAGTGGGGGTTGCGTCAGCAAACA CAGTGCACACCACGCCACGTTGCCTGACAACGGGCCA CAACTCCTCATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATAC AAGGAGGAGAAAATGAAAGCCATACGGGAAGCAATAG CATGATACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCACATAG CGTAAAAGGAGCAACATAGTTAAGAATACCAGTCAAT CTTTCACAAATTTTGTAAATCCAGAGGTTGATTGGATCCA AAGCTTTT<u>TAGAAGAAGACAATGTAAATAACGATGATGC</u> <u>AGCCTACAATCCATCCAACCAGGAGAAGAATGGGAAC</u> <u>CATGAGGTGTGGTGATGTTGACTCTTTCTCAGCCATG</u> <u>GTGGCGGGCGGCGCTAGATCTGTATCGATTGGATCG</u> <u>GCCGCGGGTACAATTCCGCAGCTTTTAGAGCAGAAGT</u> AACACTTCCGTACAGGCCTGCAGAAAAGACCCAGGAA AGGAACAGTCTGTTAGTCTGTCAGCATGCATAAGAGC CAAAGGGGTGTGCCTATAGAGTCTATAGGCGGTACTT ACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAGTCTCAGCGGGGA CTGGGTGAGGCAGAGGATGGAGAGGGCTTTAAGCAG

5	GCATGTGGGCTGGGGCCTGGTGAGCCAGCCCTGCGG AGGGAGGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGGGCAGG GGGATGGCGGTGGGGGTGGGGGGTGTGGCTGCTAT TTTGGCAGGTGCCAGGGACAAGGCTACAGGAACATGT ACCCACGCCATATAAGCCCATGTGGTCCTCCAGCTG CTCAGATAAGCTATTTAAAACCAGAGCAGATATGCAG GGAACAGTCATGCAACATAAACCAGCTGTCCCTCTTG AGAATCCTGATAAAGCAGAGGCCAGCAACCCAGGCCT GGGAGGGCCAGCTGGGAGCAGGGTTGGGGGGCAGAA GGCAACCTCCAAGACACTCCATAAGTCTCAGCACCAG AATCTTGGAAGGCAGAGGGCAAGAGTTATGTGCTGCT CCACTTGAACCTGATGCTGGGGGTAAAGACATCTTCCA GGCTACTGGCTCCTAATGGACTGAGCAGCCTTAGGCCA GGTTGCCGGCTCTGCCAGCCCCAGTGAGGACATCTGC AAGGTGGGTCTTCTCCATGACCTCGAGTTAAGGGCAGCC AGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTT TTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACC CCGTCCCTCGAGGCCGCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCAC ACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGT TGTTAGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAG CATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCG CTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAG CTGGCTGGCTTGTGTCAGCCCCCTCGGGCACTCACGTA TCTCCGTCCGACGGGTTTAAATAGCAAACTCTGAG GCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGG GGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGGGCCGGGGCCGCTGC TGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTTGCATTCTCTCT GGGCGCCGGGCACATTCTGCTGGCTCTGCCCCGCCCC GGGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCC CCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGGCACCAC CGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTG CGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTC TGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAAGTTGGTCGTG AGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTA AGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACT CTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCAC TTTGCTTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACA GCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAG CCGCCACC <u>ATGGCCGAGAAGGAATCTACCAGCCCCAC</u> <u>CTGATGGTGCCTATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCG</u> <u>TCGGCTGCATCATCGTGATCTACATCGTGTCTTCTGA</u> CGGCCGCGCGGATCCAGACATGATAAGATACATTGATG AGTTTGGACAAACCACAACCTAGAAATGCAGTGAAAAAA ATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTAT TTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTGAATTCC CGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGT AGCATGGCGGGTTAATCATTAACCTACAAGGAACCCCTAG
10	
15	
20	
25	
30	

			TGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTC GCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACG CCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAG (SEQ ID NO: 60)
5	pHZ51 DWORF pHZ15)	(versión humano de de	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTTCGAT CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC 10 TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTC TATTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT TAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAG 15 ATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTA AGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGAT GTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATA ACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACT TATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCT GCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCT GCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTT 20 GCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAG CTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGG CGTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTG CCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATC CCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCT TAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTG 25 AGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATG GCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACACCTTCTGGTTC CTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCAT AATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAA TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGT ATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGC TGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG CTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCT 30 CTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCG TGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTG GGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTC GCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCG CCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGG

5	CACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCC TTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCG CGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCA GCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGC CTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTA GTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCC TTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTCCTAAT AAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTC ATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACT CGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAG CATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATT AACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCC TCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA AGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG TGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 61)
pHZ100 (versión de DWORF humano de pHZ72) 15 20 25 30	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCG CCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCTT CACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGC TCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTAC CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTG CCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAG TGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCA GCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTAT CAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCCACCACCCGCGCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTA TAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTA ACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTA CGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTAC CCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCC GCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACAC CTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGG CTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTT GGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGA TTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTATG TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT

5	CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAAATCCTGG TTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGC AACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCC CACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCC GGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAAC TCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAA ATCATCGTCCTTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCT GGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGC CCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGAC TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCC CCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGT CCTTTTCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTG AGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAG GACAGCAAGGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCA TGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATG CTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTTTGGCAGAG GGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTCC TCGAGGCCGCCCCGGGTGCACTAAAAAACCTCCCACACCT CCCCCTGAACCTGAAACATAAAAATGAATGCAATTGTTGTT GTTAGGGATAAAAAGCAGTCTGGGGCTTTCACATGACAGCA TCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCCGGTCCGAAGCGCTGCC TTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTG GCTTGTGTCAGCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCG ACGGGTTTAAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAG CTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGCA CGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTC ACAAGTGTTGCATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCCT GCTGGCTCTGCCCCCCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGGACC TTAAAGCCTCTGCCCCCCAAGGAGCCCTTCCAGACAGCC GCCGGCACCCACCGTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTC TAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTA ACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAA GCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTA TCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAAGGAGACCAATAGAAAC TGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATA GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCT CCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGG CTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCAC CATGGCCGAGAAGGCCGGATCTACCTTCAGCCACCTGCT GGTCCCTATTCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGC ATCATCATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGACGGCCGCGCG GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAA ACCACAAC TAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGT GAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAA GCTGCAATAAACAAGTGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTA
---	---

			GAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATC ATTA ACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACT CCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGAC CAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 62)
5	pHZ101 DWORF pHZ75)	(versión humano de de	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCT CCCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTTG CTGTCCTGCCCCACCCACCCCCCAGAATAGAATGACACC TACTCAGACAATGCGATGCAATTTCTCATTTTATTAGGA AAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAGG CACGGGGGAGGGGCAAACAACAGATGGCTGGCAACTAG AAGGCACAGTCGAGGCAGATCTCGAAGACGCGGAAGAG GCCGCAGAGCCGGCAGCAGGCCGCGGGAAGGAAGGTCC GCTGGATTGAGGGCCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTC CCGCGCAGAATCCAGGTGGCAACACAGGCGAGCAGCCAA GGAAAGGACGATGATTTCCCCGACAACACCACGGAATTG TCAGTGCCCAACAGCCGAGCCCCTGTCCAGCAGCGGGCA AGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGCCGTGGCAATAGGGAGG GGGAAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGT GGCAATGCCCCAACCAGTGGGGGTTCGTCAGCAAACAC AGTGACACACCACGCCACGTTGCCTGACAACGGGCCACAA CTCCTCATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATACAAGGA GGAGAAAATGAAAGCCATACGGGAAGCAATAGCATGAT ACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCACATAGCGTAAAAG GAGCAACATAGTTAAGAATACCAGTCAATCTTTCACAAA TTTTGTAATCCAGAGGTTGATTGGATCCAAAGCTTCTAAG AGAAGACAACATAAATCATTATGATGCAGCCCACAATCC AGCCAATCAGGAGAAGAATAGGAACCAGAAGGTGTGAA AATGTAGACCCCGCTTTTTTCAGCCATGGTGGCGGGCGGCC GCTAGATCTGTATCGATTGGATCGGCCGCGGGTACAATTC CGCAGCTTTTAGAGCAGAAGTAACACTTCCGTACAGGCC TGCAGAAAAGACCCAGGAAAGGAACAGTCTGTAGTCTG TCAGCATGCATAAGAGCCAAAGGGGTGTGCCTATAGAGT CTATAGGCGGTACTTACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAG TCTCAGCGGGGACTGGGTGAGGCAGAGGATGGAGAGGG CTTTAAGCAGGCATGTGGGCTGGGGCCTGGTGAGCCAGC CCTGCGGAGGGAGGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGG GCAGGGGGATGGCGGTGGGGGTGGGGGGTGTGCTGCT ATTTTGGCAGGTGCCAGGGACAAGGCTACAGGAACATGT ACCCACGCCATATAAGCCCATGTGGTCTCCAGCTGCTC AGATAAGCTATTTAAAACCAGAGCAGATATGCAGGGAAC AGTCATGCAACATAAACCAGCTGTCCCTCTTGAGAATCCT GATAAAGCAGAGGCCAGCAACCCAGGCCTGGGAGGGCC
10			
15			
20			
25			
30			

5 10 15 20 25	AGCTGGGAGCAGGGTTGGGGGGCAGAAGGCAACCTCCA AGACACTCCATAAGTCTCAGCACCAGAATCTTGGAAGGC AGAGGGCAAGAGTTATGTGCTGCTCCACTTGAAGTATG CTGGGGGTAAAGACATCTTCCAGGCTACTGGCTCCTAATG GACTGAGCAGCCTTAGGCAGGTTGCCGGCTCTGCCAGCC CCAGTGAGGACATCTGCAAGGTGGGTCTTCTCCATGACCT CGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCT TCATGATGTCCCCATAATTTTTGGCAGAGGGAAAAAGAT CGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGCCGCC CGGGTCGACTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCT GAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAGGGATAA AAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCTGC GGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCGTC CCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTCAG CCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTTTAAA ATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTAT ATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGGC CGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTTG CATTCTCTCTGGGCGCCGGGGCACATTCCTGCTGGCTCTG CCCGCCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCTC TGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGGCACC CACCCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTA TTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAG TGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAACT TGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACA AGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCG AGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTG GTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTC CACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTT AATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCGAG AAGGCCGGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTATTC TGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGCATCATCATGAT CTACGTGGTGTTTACAGCTGACGGCCGCGCGGATCCAGACA TGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAATA GAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGA TGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAA CAAGTGAATCCCCGATTAGGATCTTCTTAGAGCATGGCTA CGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAA GGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGC GCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCC CGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 63)
30 pHZ52 (versión de DWORK humano de pHZ16)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG

5	CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGAT CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTTC TATTTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT TAGAAGTCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGT AAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCC TGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAG 10GAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGA GGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGG GCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCC TACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTG CTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTA CCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTT GCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGA 15GTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCC AGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAAACACCCCCCACCACCACCGCCATCCCCCTGCC 20CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAA GCGGGGTCTACATTTTCACACCTTCTGGTTCTTCTTCT CCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATGATTTAT GTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTG 25GATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACT ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAG GAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGC ACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTG CCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCC CTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTG 30CCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACA ATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTG GCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACG TCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCC
---	---

5			GCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCC AGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACC CTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAAATG AGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTAT TCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGG ATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTT AAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGC TACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTAC AAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCTG CCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 64)
10	pHZ53 DWORF pHZ17)	(versión humano de de	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCACT GGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAG TCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCC AGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCT TGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGG CCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTT CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCA GCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACAT GTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAG CCAACACCCCCCACCACCGCCATCCCCCTGCCCCACC CGTCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTC ACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCA TCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACG CCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGG GTCTACATTTTCACACCTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGA TTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATGATTTATGTTGT CTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTA CAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTT GCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTT GTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCT CCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGTT GTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGT GTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACC

5			ACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCC TATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCC GTGGTGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGCGTGC TCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTT CTGCTACGTCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCT TCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTC TTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA TCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA AGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAA ATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGG GGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGG GAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGG CGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTA GATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAA CCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTC GCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGAC GCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAG (SEQ ID NO: 65)
15	pHZ54 DWORF pHZ18)	(versión humano de de	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCC CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCAACTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGATCATT CTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGC ATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAG CTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGT TGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCGCCCC CTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCA AGCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCCAGTTTTTCTAT TTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCATTAG AAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATG TCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGG CTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCT TTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATAACT CTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTAT GGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCT CCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCT TTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCA
20			
25			
30			

5	TGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTA TCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTG GGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAA AATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCT GCCCCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCAGG GCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAG CCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACT GAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGA AAAAGCGGGGTCTACATTTTCACACCTTCTGGTTCCTATT CTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATGA TTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACC TCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTT AACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTT AATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA TTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTG TGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCA TTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTC CCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCCTGCC TTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG ACAATTCCGTGGTGTTGTGCGGGGAAATCATCGTCCTTTCC TTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGG ACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGG ACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCT TCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTT GCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCTTCCTTG ACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAA ATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTC TATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGG AGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGA GTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATG GCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACT ACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCT GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT CGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAG CGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 66)
25 pHZ55 (versión de DWORF humano de pHZ19) 30	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA

5	GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATT CTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGC ATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAG CTGTCCAGCAGTTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGT TGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCGGCCC CTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCA AGCCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTAT TTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCATTAG AAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATG TCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGG CTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCT 10 TTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACT CTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTAT GGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCT CCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCT TTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCA TGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTA TCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTG GGGTACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAA 15 AATAGCAGCCAACACCCCCCACCACCACCGCCATCCCCCT GCCCCACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGG GCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAG CCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACT GAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGA CTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACA GACTAACAGACTGTTCTTTCTGGGTCTTTTCTGCAGGC CTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAAT 20 TGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGC CGCCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTT CACACCTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATT GTGGGCTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGA AGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTG AAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTAC GCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCT 25 ATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAA ATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTT GTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACG CAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCT CCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGG CGGAACATCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGG GGCTCGGCTGTTGGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTGCG GGGAAATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTG 30 CCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCC TTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTG CTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGC CTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCC
---	--

5	CCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCC CACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGG GGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC AGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCTCGAT TAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCA TGGCGGGTTAATCATTAACCTACAAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTT GCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 67)
10 pHZ56 (versión de DWORF humano de pHZ20) 15 20 25 30	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCG CCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCT CACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGC TCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTAC CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTG CCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAG TGTCTTGAGAGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCA GCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTAT CAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCCACCACCCGCCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTA TAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTA ACAGACTGTTCTTTCTGCGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTA CGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTAC CCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCC GCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACAC CTTCTGGTTCCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGG CTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTT GGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGA TTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTATG TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGG TTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGC AACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCC CACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCC GGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAAC

5		TCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAA ATCATCGTCCTTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCT GGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGC CCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGAC TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCC CCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGT CCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTG AGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCA TGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGA TCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCG GGTTAATCATTAATACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGT TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 68)
10		
15	pHZ57 (versión de DWORF humano de pHZ21)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCCGCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCG CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGCAT CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTTC TATTTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT TAGAAGTCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGT AAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCC TGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAG GAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGA GGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGG GCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCC TCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTG CTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTA CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTT GCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGA GTGTCTTGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCC AGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT
20		
25		
30		

5			GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCCACCACCGCCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTA TAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTA ACAGACTGTTCCTTTCCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTA CGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTAC CCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCC GCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACAC CTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGG CTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTT GGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGA TTGACTGGTATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTTACGCTATG TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGG TTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTACAGGC AACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCC CACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCC GGGACTTTCGCTTTCCTCCCTATTGCCACGGCGGAAC TCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAA ATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCT GGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGC CCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGAC TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCC CCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGT CCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTG AGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCA TGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGA TCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCG GGTTAATCATTAAGTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGT TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 69)
30	pHZ58 DWORF pHZ22)	(versión humano de de	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTGCCTCGGCCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAA CGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTTCGAT

5	CATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAAT GGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC TTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGC TCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCCAAACA TGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCG GCCCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAAT CCAAGCCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTTC TATTTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCAT TAGAAGTCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGT AAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCC TGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAG GAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGA GGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGGCAAACCTCAGG GCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCC TCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTG CTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTA CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTT GCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGA GTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCC AGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCCACCACCACCGCCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTA TAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTA ACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTA CGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTAC CCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCC GCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACAC CTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGG CTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTT GGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGA TTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATG TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGG TTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGC AACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCC CACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCC GGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAAC TCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAA ATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCT
---	--

5		GGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGC CCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGAC TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCC CCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGT CCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTG AGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCA TGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGA TCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCG GGTTAATCATTAACATAAGGAACCCCTAGTGATGGAGT TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 70)
10	pHZ59 (versión de DWORF humano de pHZ23)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCACT GGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAG TCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCC AGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCT TGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGG CCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTT CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCA GCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACAT GTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAG CCAAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACC CGTCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTC ACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCA TCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACG CCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGC ACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGA CTGTTCTTTTCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAA GTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCG GCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCAC CATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACACCTTCTG GTTCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCAT
15		
20		
25		
30		

5	CATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCC AATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTA ACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAAATCCTGGTTGCTGT CTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGG CGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGT TGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTT TCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCATCGC CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTG GGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGT CCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTG CGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATC CAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCG GCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTT CTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCT TCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCT AATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTA GAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATC ATTA ACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACT CCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGAC CAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 71)
20 pHZ60 (versión de DWORF humano de pHZ24)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCTG CCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCTT CACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGC TCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTAC CCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTG CCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAG TGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCCA GCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTAT CAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGA CTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCT GAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGG TACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAT AGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCC CCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCAGGGCT GGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCT CTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGC AGACGCCTCCAGCGGCCGCCCGCCACCATGGCCGAGAAG
30	

5	GCCGGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTATTCTGC TGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGCATCATCATGATCTA CGTGGTGTTTCACTGAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCT GGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAG GAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGC ACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTG CCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCC CTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCTGCCTTG CCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACA ATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTG GCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACG TCCTTCTGCTACGTCCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCC GCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCC AGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCTTCCCTTGACC CTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATG AGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTAT TCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGG ATTGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTT AAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGC TACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTAC AAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCG CCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 72)
20 pHZ61 (versión de DWORF humano de pHZ25)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCCGCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCCCGGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCACT GGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAG TCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCC AGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCT TGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGG CCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTT CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCA

5	GCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACAT GTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAG CCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACC CGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCAGGGGCTGGCTC ACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCA TCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACG CCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGC ACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGA CTGTTCCCTTTCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAA GTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCG GCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCAC CATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACACCTTCTG GTTCCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCAT CATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCC AATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGT CTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGG CGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGT TGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTT TCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGC CGCCTGCCTTGCCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTG GGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGT CCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTG CGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATC CAGCGGACCTTCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCG GCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTT CTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCT TCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCT AATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGG GGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTTGGCAGAGGGAAAA AGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTCCTCGAGGC CGCCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTG AACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACT TGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAG CATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCAT TCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATC ATGTCTGGATCCGCGCGGCCGTCAGCTGAACACCACGTA GATCATGATGATGCAGCCCACGATCCAGCCGATCAGCAG CAGAATAGGGACCAGCAGGTGGCTGAAGGTAGATCCGGC CTTCTCGGCCATGGTGGCGGCTAGCCTATAGTGAGTCGTA TTAAGTACTCTAGCCTTAAGAGCTGTAATTGAACTGGGAG TGGACACCTGTGGAGAGAAAGGCAAAGTGGATGTCAGTA
---	---

5		AGACCAATAGGTGCCTATCAGAAACGCAAGAGTCTTCTC TGTCTCGACAAGCCCAGTTTCTATTGGTCTCCTTAAACCT GTCTTGTAACCTTGATACTTACCTGCCCAGTGCCTCACGA CCAACTTCTGCAGCTTAAGTTTCGAGACTGTTGTGTCAGAA GCACTGACTGCGTTAGCAATTTAACTGTGATAAACTACCG CAATAAAGCTCTAGAGCTTCGGGGATCGTCCCACGGAGC GGTGGGTGCCGGCGGCTGTCTGGGAAGGGCTCCTTGGGG GGCAGAGGCTTTAAGGTCCCCCGGCGCCACCCCGGGG CGGGCAGAGCCAGCAGGAATGTGCCCGGCGCCAGAGA GGAATGCAACACTTGTGAGCTGCTATTTTGGCAGCAGCG GCCCCGGCCCCCTCCGTGCTCCCCCTTCCCCACAGGAGC CCATATAAGCCCAAGCTATTGTGTGGCCTCAGAGTTTTGC TATTTTAAACCCGTCGGACGGAGATACGTGAGTGCCCGA GGGGCTGACACAAGCCAGCCAGCTGTCACCTCCCAGGGC TGGGGACGCTGATAAGGCAGCGCTTCGGACCCGACCCTC TGCCGCAGCCCCAGATGCTGTCATGTGAAAGCCCAGACT GCTTTTATCCCTGCTTGGACTTCTAATGCTGTGCTTTTCCT TCAGTTCACACCAGTTAAAAATAGAAAAGTGGGCACCGG CATCTCTGTCTAGAGTGGGCTTGGATTGATATGCTGAGCA GGACTGCTGATTATCTTCAGGGGCGGGCAGTGCTGGGT CCTCCCCTCAGAGCTTCTCAACCATGTTTGGGATGGTCTA GGGATGAAACTGCTGGACAGCTGAGCCATGGAGACTGGG GAGAGGCCTGCCTGGCTGAGACCAAGCCCTGCTGTACCA TCTGCATTTGACAGTGAGGATGCCCATTGACAGGAAGCA GACGTAGAGAAAAGGAGAATCAGAATGATCGACAGGCTT CAAATCCTACCTCTAACACTTAACTACGTTCCGCACGTTT GGTCTCGGGCAGGCCAGTTGAATTCCCGATTAGGATCTTC CTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTA ATCATTAAGTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGC GACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 73)
25	pHZ62 (versión de DWORF humano de pHZ33)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTCCCTTGTAAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTG CCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGC CATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTC TCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGT GCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGC GAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGC TGTCGTCATGGAGAAGACCCACCTTGACAGATGTCCTCACT GGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAG TCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCC AGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCT
30		

5	TGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGG CCCTCCCAGGCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTT CCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCA GCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACAT GTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAG CCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACC CGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTC ACCAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCA TCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACG CCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGC ACACCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGA CTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAA GTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCG GCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCAC CATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTTTCACACCTTCTG GTTCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCAT CATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCC AATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCTGGTTGCTGT CTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGG CGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGT TGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCGGGACTT TCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCATCGC CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTG GGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGT CCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTG CGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATC CAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCG GCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTT CTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCT TCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTTCT AATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGG GGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTGGCAGAGGGAAAA AGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTCACCCCGTCCTCGAGGC CGCCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTG AACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAAA CTGGCCTGCCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTAGTTAAG TGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATT CTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTC ACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAG CCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCC
---	---

5		AGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGA AGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCGGCCCCTGAA GATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCC ACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTTTA ACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTC CAAGCAGGGATAAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAG CATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTG CCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCT GGCTTGTGTCAGCCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCC GACGGGTTTAAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATA GCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGC ACGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCT CACAAGTGTTGCATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCC 10 TGCTGGCTCTGCCCCCCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGGAC CTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGC CGCCGGCACCCACCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCT CTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCT AACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTA AGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGT ATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAA 15 CTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGAT AGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTCTC TCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAG GCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCC ACCATGGCCGAGAAGGCCGGATCTACCTTCAGCCACCTG CTGGTCCCTATTCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCT GCATCATCATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGACGGCCGCG CGGATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGAC 20 AAACCACAAGTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTT GTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAT AAGCTGCAATAAACAAGTGAATTCCCGATTAGGATCTTC CTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTA ATCATTAAGTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGC GACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGG 25 CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 74)
30	pHZ63 (versión de DWORF humano de pHZ34)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAG CCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC ACTAGGGGTTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCT CCCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTTG CTGTCTTGCCCCACCCACCCCCCAGAATAGAATGACACC TACTCAGACAATGCGATGCAATTTCTCATTTTATTAGGA AAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAGG CACGGGGGAGGGGCAAACAACAGATGGCTGGCAACTAG AAGGCACAGTCGAGGCAGATCTCGAAGACGCGGAAGAG

5	GCCGCAGAGCCGGCAGCAGGCCGCGGGAAGGAAGGTCC GCTGGATTGAGGGCCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTC CCGCGCAGAATCCAGGTGGCAACACAGGCGAGCAGCCAA GGAAAGGACGATGATTTCCCGACAACACCACGGAATTG TCAGTGCCCAACAGCCGAGCCCCTGTCCAGCAGCGGGCA AGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGCCGTGGCAATAGGGAGG GGGAAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGT GGCAATGCCCAACCAGTGGGGGTTGCGTCAGCAAACAC AGTGCACACCACGCCACGTTGCCTGACAACGGGCCACAA CTCCTCATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATACAAGGA GGAGAAAATGAAAGCCATACGGGAAGCAATAGCATGAT ACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCACATAGCGTAAAAAG GAGCAACATAGTTAAGAATACCAGTCAATCTTTCACAAA TTTTGTAATCCAGAGGTTGATTGGATCCAAAGCTTCTAAG AGAAGACAACATAAATCATTATGATGCAGCCCACAATCC AGCCAATCAGGAGAAGAATAGGAACCAGAAGGTGTGAA AATGTAGACCCCGCTTTTTTCAGCCATGGTGGCGGGCGGCC GCTAGATCTGTATCGATTGGATCGGCCGCGGGTACAATTC CGCAGCTTTTAGAGCAGAAGTAACACTTCCGTACAGGCC TGCAGAAAAGACCCAGGAAAGGAACAGTCTGTTAGTCTG TCAGCATGCATAAGAGCCAAAGGGGTGTGCCTATAGAGT CTATAGGCGGTACTTACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAG TCTCAGCGGGGACTGGGTGAGGCAGAGGATGGAGAGGG CTTTAAGCAGGCATGTGGGCTGGGGCCTGGTGAGCCAGC CCTGCGGAGGGAGGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGG GCAGGGGGATGGCGGTGGGGGTGGGGGGTGTGCTGCT ATTTTGGCAGGTGCCAGGGACAAGGCTACAGGAACATGT ACCCACGCCATATAAGCCCATGTGGTCTCCTCAGCTGCTC AGATAAGCTATTTAAAACCAGAGCAGATATGCAGGGAAC AGTCATGCAACATAAACCAGCTGTCCCTCTTGAGAATCCT GATAAAGCAGAGGCCAGCAACCCAGGCCTGGGAGGGCC AGCTGGGAGCAGGGTTGGGGGGCAGAAGGCAACCTCCA AGACACTCCATAAGTCTCAGCACCAGAATCTTGGAAGGC AGAGGGCAAGAGTTATGTGCTGCTCCACTTGAAGTATG CTGGGGGTAAAGACATCTTCCAGGCTACTGGCTCCTAATG GACTGAGCAGCCTTAGGCAGGTTGCCGGCTCTGCCAGCC CCAGTGAGGACATCTGCAAGGTGGGTCTTCTCCATGACG ACAGCAGCCCTGAGGTTTGCCCATGAAAGGTCTGCTGCC CTCGCCCCTCTGGCTCCAGGGCCTTTTTTTAGTCCTTGGGC ACATTCTCTCTCCCAAAGGGCCGATGGGCAGATAGAGG AGAGACAGGACCGTCTCACACCACCTCCCCTACCCACAT GGCCCTTACCTTAGTTATTTTTAATCTGAAGGCTCGAGTT AAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGA TGTCCCCATAATTTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATC CTCAGGCGTAGTTCACCCCGTCCTCGAGGCCGCCCCGGGTC GACTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAAC ATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAAACTGGCCTGCC
10	
15	
20	
25	
30	

5	GAGACCAAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTA GGATTTGAAGCCTGTTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCT ACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATG CAGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCC TCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCAT CCCTAGACCATCCCCAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGG GAGGACCCAGCACTGCCCCGGCCCCTGAAGATAATCAGCA GTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGA GATGCCGGTGCCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAC TGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCAGGGAT AAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCT GCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCG TCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTCA 10 GCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTTTAA AATAGCAAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTA TATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGG CCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTT GCATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCTGCTGGCTCT GCCCCCCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCT CTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGGCAC 15 CCACCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTT ATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCA GTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAA GTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTA CAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGT CGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTA TTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGT 20 GTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTA CTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCG AGAAGGCCGGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTAT TCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGCATCATCATG ATCTACGTGGTGTTCAGCTGACGGCCGCGCGGATCCAGA CATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAC TAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGT 25 GATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATA AACAAGTGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGG CTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTA CAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTG CGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC GCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGC GAGCGAGCGCGCAG (SEQ ID NO: 75)
---	---

Vectores

En algunos aspectos, la descripción proporciona vectores que comprenden los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción. El vector puede ser cualquier vector viral o cualquier

vector no viral conocido en la técnica o descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, el vector es un vector viral. En algunas modalidades, el vector viral es un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector adenoviral (AV), un vector lentiviral (LV), un vector retroviral (RV), un vector de virus de herpes simple (HSV), o un vector de poxvirus.

5 En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un AAV que comprende cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un AV que comprende cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un LV que comprende cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas
10 modalidades, en la presente descripción se proporciona un RV que comprende cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un HSV que comprende cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un vector basado en poxvirus que comprende cualquier casete de expresión descrito en la presente descripción.

15 En algunas modalidades, el vector es un vector no viral. En algunas modalidades, el vector no viral es un ADN desnudo (por ejemplo, un plásmido de ADN). En algunas modalidades, el vector no viral es un plásmido. En algunas modalidades, el vector no viral es un vector de liposomas o lípidos que comprende ADN de plásmido y una solución lipídica.

Por ejemplo, los vectores virales y no virales y los sistemas de administración se describen en Sung
20 & Kim 2019, Biomaterials Research 23:8; Mali, 2013, Indian Journal of Human Genetics, 19(1):3-8; Hardee y otros, 2017, Genes 8:65; Bulcha y otros, 2020, Signal Transduction and Targeted Therapy; Ghosh y otros, 2020, Applied Biosafety: Journal of ABSA International 25(1):7-18, las descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, los vectores son vectores recombinantes.

25 En algunas modalidades, los vectores descritos en la presente descripción comprenden un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica cualquier producto génico descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225,

30 En algunas modalidades, los vectores descritos en la presente descripción comprenden un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica DWORF. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225,

90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 20-24 y las SEQ ID NO: 45-75.

En algunos aspectos de la descripción, se usa un vector para suministrar los casetes de expresión descritos en la presente descripción a células cardíacas de un sujeto, por ejemplo, para tratar la miocardiopatía. En algunas modalidades, la descripción proporciona un vector viral que comprende un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un producto génico (tal como cualquier producto génico descrito en la presente descripción, por ejemplo, un polipéptido DWORF) enlazado operativamente a un promotor y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la descripción proporciona un virión que comprende una cápside y un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un producto génico (tal como cualquier producto génico descrito en la presente descripción, por ejemplo, un polipéptido DWORF) enlazado operativamente a un promotor y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la descripción proporciona un plásmido que comprende un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un producto génico (tal como cualquier producto génico descrito en la presente descripción, por ejemplo, un polipéptido DWORF) enlazado operativamente a un promotor y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, los vectores virales descritos en la presente descripción son incompetentes para la replicación, ya que no pueden replicarse y empaquetar su genoma de forma independiente. Por ejemplo, cuando una célula cardíaca está dirigida con un virión, el transgén se expresa en la célula cardíaca diana; sin embargo, debido al hecho de que a la célula cardíaca diana le faltan genes funcionales accesorios y de empaquetamiento, el virión no puede replicarse no puede replicarse. En algunas modalidades, los vectores virales descritos en la presente descripción son competentes para la triplicación.

En algunas modalidades, los vectores descritos en la presente descripción pueden suministrarse tanto a células que se dividen como a células que no se dividen. En algunas modalidades, los vectores descritos en la presente descripción pueden administrarse a células que no se dividen. En algunas modalidades, los vectores descritos en la presente descripción pueden suministrarse a células que se dividen.

En algunas modalidades, los vectores que comprenden los casetes de expresión descritos en la presente descripción conducen a la expresión de un transgén en células cardíacas específicas. En algunas modalidades, los vectores que comprenden los casetes de expresión descritos en la presente descripción conducen a la expresión de un transgén en cardiomiocitos específicos. En algunas

modalidades, los vectores que comprenden los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten una alta expresión de un transgén en una célula cardíaca (por ejemplo, un miocardiocito) y una expresión baja o ninguna expresión en otras células (por ejemplo, baja o ninguna expresión en células hepáticas, baja o ninguna expresión en células musculares excepto las células musculares del corazón, baja o ninguna expresión en fibroblastos cardíacos). En algunas modalidades, los vectores que comprenden los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten una alta expresión de un transgén en el tejido cardíaco de un sujeto (por ejemplo, en el corazón humano). En algunas modalidades, los vectores que comprenden los casetes de expresión descritos en la presente descripción permiten la expresión nula o baja de un transgén en los tejidos de un sujeto que no sea el corazón (por ejemplo, en el hígado o en los músculos excepto los del corazón). “Alto” y “bajo” pueden ser relativos entre sí, por ejemplo, la expresión de un transgén en células cardíacas (por ejemplo, cardiomiocitos) y/o tejido cardíaco puede ser al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 150 veces, o 200 veces mayor que su expresión en otras células y tejidos (por ejemplo, hígado, músculo excepto el corazón).

15 Viriones de AAV recombinantes

En algunos aspectos, la descripción proporciona viriones de AAV recombinantes (rAAV) que comprenden los casetes de expresión proporcionados en la presente descripción. En algunas modalidades, el virión de rAAV comprende una proteína de la cápside y un casete de expresión. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un polinucleótido que codifica un producto

20 génico descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, el casete de expresión comprende un polinucleótido que codifica DWORF. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 20-24 y las SEQ ID NO: 45-63. En algunas modalidades, el casete de expresión

25 comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el casete

30 de expresión comprende la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, el casete

de expresión comprende la SEQ ID NO: 63.

En algunos aspectos de la descripción, un virión de rAAV se usa para suministrar los casetes de expresión descritos en la presente descripción a células cardíacas de un sujeto, por ejemplo, para tratar la miocardiopatía. En consecuencia, la descripción proporciona un virión de rAAV, el virión de rAAV que comprende una cápside de AAV y un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de DWORF enlazado operativamente a un promotor y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los viriones de rAAV de la descripción comprenden una proteína de la cápside. Las proteínas de la cápside son proteínas estructurales que conforman el empaque icosaédrico ensamblado del virión de rAAV que contiene el casete de expresión. Las proteínas de la cápside se clasifican por serotipo. Los serotipos de cápside de tipo silvestre en viriones de rAAV pueden ser, por ejemplo, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 o AAV12 (Naso y otros *BioDrugs* 31:317–334 (2017)). Los tipos de cápsides diseñadas incluyen cápsides quiméricas y cápsides de mosaico (Choi y otros *Curr Gene Ther.* 5: 299–310 (2005)). Las cápsides se seleccionan para los viriones de rAAV en función de su capacidad para transducir tejidos o tipos de células específicos (Liu y otros *Curr Pharm Des.* 21:3248-56 (2015)).

Puede usarse cualquier proteína de la cápside que pueda facilitar la transducción del virión de rAAV en células cardíacas para el suministro de un transgén, como se describió en la presente descripción. Las proteínas de la cápside usadas en los viriones de rAAV para el suministro de transgenes a células cardíacas que dan como resultado una alta expresión pueden ser, por ejemplo, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8 y AAV9 (Zincarelli y otros *Mol. Ther.* 16:P1073-1080 (2008)). Las cápsides artificiales, tales como las cápsides quiméricas generadas a través de bibliotecas combinatorias, también pueden usarse para el suministro de transgenes a células cardíacas que resultan en alta expresión (véase el documento US 63/012,703, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia). Otras proteínas de la cápside con diversas características también pueden usarse en los viriones de rAAV de la descripción. Los vectores y las cápsides de AAV se proporcionan en las patentes de Estados Unidos Pub. Núm. US10011640B2; US7892809B2, US8632764B2, US8889641B2, US9475845B2, US10889833B2, US10480011B2 y US10894949B2, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia; y las patentes internacionales Pub. Núm. WO2020198737A1, WO2019028306A2, WO2016054554A1, WO2018152333A1, WO2017106236A1, WO2008124724A1, WO2017212019A1, WO2020117898A1, WO2017192750A1, WO2020191300A1 y WO2017100671A1, cuyos contenidos se incorporan en

la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, los viriones de rAAV de la descripción comprenden una proteína de la cápside modificada genéticamente. Las proteínas de la cápside modificadas genéticamente pueden derivarse de una cápside parental, por ejemplo, de tipo silvestre e incluyen, por ejemplo, una
5 secuencia de polipéptidos variante con respecto a una secuencia de la cápside parental en uno o más sitios. Por ejemplo, los sitios variantes de la cápside parental pueden ocurrir en el sitio VR-IV, sitio VR-V, sitio VR-VII y/o sitio VR-VIII (véase, por ejemplo, Büning y Srivastava. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 12:248-265 (2019)).

En algunas modalidades, la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica de
10 AAV5/AAV9. En algunas modalidades, la proteína de la cápside quimérica comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5 o más segmentos de polipéptidos que se derivan de la proteína de la cápside de AAV5 (SEQ ID NO 144). En algunas modalidades, la proteína de la cápside quimérica comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5 o más segmentos de polipéptidos que se derivan de la proteína de la cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 143). En algunas modalidades, al menos un segmento de polipéptido se deriva de la
15 proteína de la cápside de AAV5 y al menos un segmento de polipéptido se deriva de la proteína de la cápside de AAV9.

En algunas modalidades, la proteína de la cápside es una proteína de la cápside combinada. Como se usa en la presente descripción, “proteína de la cápside combinada” se refiere a una proteína de la cápside quimérica de AAV5/AAV9, que comprende además variaciones de aminoácidos con
20 respecto a la secuencia parental quimérica en uno o más sitios. En algunas modalidades, el uno o más sitios de la secuencia parental quimérica se seleccionan de los equivalentes al sitio VR-IV, al sitio VR-V, al sitio VR-VII y al sitio VR-VIII de la proteína de la cápside de AAV9.

En algunas modalidades, los viriones de rAAV comprenden una proteína de la cápside modificada genéticamente seleccionada de la tabla 7.

25 Tabla 7. Proteínas de la cápside modificadas genéticamente

Cápside modificada genéticamente	SEQ ID NO:
CR9-01	145
CR9-07	146
CR9-08	147
CR9-09	148
CR9-10	149
CR9-11	150

Cápside modificada genéticamente	SEQ ID NO:
CR9-13	151
CR9-14	152
CR9-15	153
CR9-16	154
CR9-17	155
CR9-20	156

Cápside modificada genéticamente	SEQ NO:	ID
CR9-21	157	
CR9-22	158	
ZC23	159	
ZC24	160	
ZC25	161	
ZC26	162	
ZC27	163	
ZC28	164	
ZC29	165	
ZC30	166	
ZC31	167	
ZC32	168	
ZC33	169	
ZC34	170	
ZC35	171	
ZC40	172	
ZC41	173	
ZC42	174	
ZC43	175	
ZC44	176	
ZC45	177	
ZC46	178	
ZC47	179	
ZC48	180	

Cápside modificada genéticamente	SEQ NO:	ID
ZC49	181	
ZC50	182	
TN47-07	183	
TN47-10	184	
TN47-13	185	
TN47-14	186	
TN47-17	187	
TN47-22	188	
TN40-07	189	
TN40-10	190	
TN40-13	191	
TN40-14	192	
TN40-17	193	
TN40-22	194	
TN44-07	195	
TN44-10	196	
TN44-13	197	
TN44-14	198	
TN44-17	199	
TN44-22	200	

En algunas modalidades, el rAAV es una replicación defectuosa, en que el virión de rAAV no puede replicar y empaquetar además independientemente su genoma. Por ejemplo, cuando una célula cardíaca está dirigida con viriones de rAAV, el transgén se expresa en la célula cardíaca diana; sin embargo, debido al hecho de que la célula cardíaca diana carece de genes rep y cap de AAV y de genes de función accesoria, el rAAV no puede replicarse.

En algunas modalidades, los viriones de rAAV de la presente descripción que encapsulan los casetes de expresión como se describen en la presente descripción, pueden producirse mediante el uso de producción sin cooperadores. Los rAAV son virus deficientes en replicación y normalmente requieren componentes de un virus cooperador vivo, tal como el adenovirus, en una célula hospedera para el empaque de los viriones de rAAV infecciosos. Los sistemas de producción sin cooperadores

de rAAV permiten la producción de viriones de rAAV infecciosos sin el uso de un virus cooperador vivo. En el sistema sin cooperadores, una línea celular de empaquetamiento del hospedero se cotransfecta con tres plásmidos. Un primer plásmido puede contener productos génicos de adenovirus (por ejemplo, genes de ARN E2A, E4 y VA) necesarios para el empaque de viriones de rAAV. Un segundo plásmido puede contener genes de AAV requeridos (por ejemplo, genes REP y CAP). Un tercer plásmido contiene la secuencia polinucleotídica que codifica el transgén de interés y un promotor flanqueado por las ITR. Una línea celular de empaquetamiento del hospedero puede ser, por ejemplo, células hospederas de AAV-293. Las células hospederas adecuadas contienen componentes adicionales necesarios para el empaquetamiento de viriones de rAAV infecciosos que no son suministrados por los plásmidos. En algunas modalidades, los genes CAP pueden codificar, por ejemplo, proteínas de la cápside de AAV como se describió en la presente descripción.

En algunas modalidades, los genes CAP pueden codificar, por ejemplo, proteínas de la cápside de AAV como se describió en la presente descripción. En algunas modalidades, el promotor es una secuencia promotora como se describió en la presente descripción. En algunas modalidades, la secuencia promotora es una secuencia promotora de cTnT. En algunas modalidades, el polipéptido de interés es un polipéptido de DWORF.

Los casetes de expresión, potenciadores y/o promotores descritos en la presente descripción con respecto a los viriones de AAV no necesitan limitarse a su uso en viriones de AAV y pueden incorporarse en esencialmente cualquier otro sistema donde se desee la expresión de un polinucleótido que codifica un producto génico.

Los viriones de rAAV pueden suministrar transgenes a las células de un sujeto que, a su vez, se expresan en la célula. Un transgén suministrado por un virión de rAAV puede incorporarse en el genoma de la célula diana, lo que permite la posible expresión a largo plazo del producto del transgén. En comparación con otros sistemas de suministro de transgenes virales, tales como los adenovirus, los viriones de rAAV tienen la ventaja de una baja inmunogenicidad. Los viriones de rAAV pueden usarse para transducir y suministrar transgenes a muchos tipos de células, incluidos los ojos, la sangre, el hígado, el corazón, el tejido articular, los músculos, el cerebro, el riñón o las células pulmonares (patente de Estados Unidos núm. 10,308,957; patente de Estados Unidos núm. 9,803,218). Los viriones de rAAV pueden contener genomas de hasta aproximadamente 5.2 kilobases (kb), lo que limita el tamaño del polinucleótido que puede integrarse en la célula hospedera a aproximadamente 4.4 kb (Choi y otros *Mol Brain*. 7:1 (2014)).

Métodos de uso

Métodos para aumentar la expresión de los polipéptidos

La descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de los polipéptidos en una célula que comprende poner en contacto la célula con cualquier vector o virión (por ejemplo, los viriones rAAV) descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, la célula es una célula cardíaca.

5 En algunas modalidades, la célula es un cardiomiocito. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*. En algunas modalidades, el polipéptido es cualquier polipéptido para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, el polipéptido es cualquier polipéptido descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el polipéptido está codificado por cualquier transgén descrito en la presente descripción.

10 La descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de DWORF en un tejido que comprende poner en contacto el tejido con cualquier vector o virión (por ejemplo, el virión rAAV) descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el tejido es tejido cardíaco. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*.

15 La descripción proporciona los métodos para aumentar la expresión del polipéptido en un órgano que comprende poner en contacto el órgano con cualquier vector o virión (por ejemplo, el virión rAAV) descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el órgano es un corazón. En algunas modalidades, el corazón está enfermo o en riesgo de enfermedad. En algunas modalidades, el corazón tiene fracción de eyección límite o reducida. En algunas modalidades, el corazón tiene una fracción de eyección normal. En algunas modalidades, el corazón comprende una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la mutación genética es una mutación de *PLN*. En algunas modalidades, el corazón tiene una expresión baja o indetectable del polipéptido en comparación con un corazón sano. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*.

25 La descripción proporciona los métodos para aumentar la expresión del polipéptido en un sujeto que comprende administrar al sujeto cualquier vector o virión (por ejemplo, el virión rAAV) descritos en la presente descripción. En algunas modalidades el sujeto es un animal. Un animal puede ser, sin limitación, un ratón, una rata, un perro o un primate no humano. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el aumento de la expresión del polipéptido es en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad cardíaca o está en riesgo de una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, el sujeto tiene fracción de eyección límite o reducida. En algunas modalidades, el sujeto tiene una fracción de eyección normal. En algunas

modalidades, el sujeto tiene una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la mutación genética es una mutación de *PLN*. En algunas modalidades, el sujeto tiene un nivel bajo o indetectable de expresión de *DWOF* en comparación con un sujeto sano.

- 5 En algunas modalidades, el polipéptido se expresa en una célula, tejido, órgano o sujeto a un nivel de expresión deseado. Un “nivel de expresión deseado” puede seleccionarse de manera que el nivel de expresión es con relación a la expresión en una célula, tejido, órgano o sujeto sano o enfermo. Por ejemplo, un aumento del nivel en la expresión del polipéptido con relación a una célula cardíaca, tejido cardíaco, corazón enfermo o sujeto con una enfermedad o trastorno cardíaco puede ser un
- 10 nivel de expresión deseado. El nivel de expresión deseado puede expresarse con relación a la diferencia en la expresión lograda entre diferentes vectores o viriones (por ejemplo, viriones rAAV) que contienen diferentes casetes de expresión. Por ejemplo, un vector o virión (por ejemplo, el virión rAAV) que comprende un casete de expresión que comprende un promotor y un potenciador puede lograr un nivel de expresión deseado en comparación con vector o virión (por ejemplo, el virión
- 15 rAAV) que comprende solo un promotor.

El nivel de expresión del polipéptido logrado por cualquier vector o virión (por ejemplo, el virión rAAV) que comprende un casete de expresión puede describirse como “veces” de cambio (es decir, aumento o disminución) en comparación con la expresión basal del polipéptido. El nivel de expresión del polipéptido logrado por un vector o virión (por ejemplo, el virión rAAV) que comprende un

20 casete de expresión puede describirse como “veces de cambio” en comparación con la expresión de del polipéptido lograda por un casete de expresión que comprende un único promotor, sin potenciadores y una secuencia que codifica el polipéptido. Las veces de cambio es una cantidad relativa, de manera que los niveles de expresión entre el nivel de expresión alcanzado por un casete de expresión y el nivel de expresión de referencia se expresan como una relación. Se entiende que

25 cuando se describe las veces de cambio de la expresión del polipéptido, “aproximadamente” se refiere a ± 0.5 veces. Los niveles de expresión del polipéptido pueden categorizarse como “expresión baja”, “expresión media” o “expresión alta.” La “expresión baja” pretende incluir niveles de expresión entre aproximadamente 1.5 veces y 20 veces el aumento en la expresión del polipéptido. La “expresión media” pretende incluir niveles de expresión entre aproximadamente el aumento de

30 20 veces y aproximadamente el aumento de 60 veces en la expresión del polipéptido. La “expresión alta” pretende incluir niveles de expresión entre aproximadamente el aumento de 60 veces y 140 veces en la expresión del polipéptido.

En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido está entre aproximadamente un aumento de 1.5 veces y 150 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos aproximadamente 1.5 veces, aproximadamente 3.5 veces, aproximadamente 5.5 veces, aproximadamente 7.5 veces, aproximadamente 9.5 veces, aproximadamente 11.5 veces,

5 aproximadamente 13.5 veces, aproximadamente 15.5 veces, aproximadamente 17.5 veces, aproximadamente 19.5 veces, aproximadamente 21.5 veces, aproximadamente 23.5 veces, aproximadamente 25.5 veces, aproximadamente 27.5 veces, aproximadamente 29.5 veces, aproximadamente 31.5 veces, aproximadamente 33.5 veces, aproximadamente 35.5 veces, aproximadamente 37.5 veces, aproximadamente 39.5 veces, aproximadamente 41.5 veces, 10 aproximadamente 43.5 veces, aproximadamente 45.5 veces, aproximadamente 47.5 veces, aproximadamente 49.5 veces, aproximadamente 51.5 veces, aproximadamente 53.5 veces, aproximadamente 55.5 veces, aproximadamente 57.5 veces, aproximadamente 59.5 veces, aproximadamente 61.5 veces, aproximadamente 63.5 veces, aproximadamente 65.5 veces, aproximadamente 67.5 veces, aproximadamente 69.5 veces, aproximadamente 71.5 veces, 15 aproximadamente 73.5 veces, aproximadamente 75.5 veces, aproximadamente 77.5 veces, aproximadamente 79.5 veces, aproximadamente 81.5 veces, aproximadamente 83.5 veces, aproximadamente 85.5 veces, aproximadamente 87.5 veces, aproximadamente 89.5 veces, aproximadamente 91.5 veces, aproximadamente 93.5 veces, aproximadamente 95.5 veces, aproximadamente 97.5 veces, aproximadamente 99.5 veces, aproximadamente 101.5 veces, 20 aproximadamente 103.5 veces, aproximadamente 105.5 veces, aproximadamente 107.5 veces, aproximadamente 109.5 veces, aproximadamente 111.5 veces, aproximadamente 113.5 veces, aproximadamente 115.5 veces, aproximadamente 117.5 veces, aproximadamente 119.5 veces, aproximadamente 121.5 veces, aproximadamente 123.5 veces, aproximadamente 125.5 veces, aproximadamente 127.5 veces, aproximadamente 129.5 veces, aproximadamente 131.5 veces, 25 aproximadamente 133.5 veces, aproximadamente 135.5 veces, aproximadamente 137.5 veces, aproximadamente 139.5 veces, aproximadamente 141.5 veces, aproximadamente 143.5 veces, aproximadamente 145.5 veces, aproximadamente 147.5 veces o aproximadamente 149.5 veces.

En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 5 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta 30 al menos o más de aproximadamente 10 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 15 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 25 veces. En

5 algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 35 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 50 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 60 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 75 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 85 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 100 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 110 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del polipéptido aumenta al menos o más de aproximadamente 125 veces.

10 En algunas modalidades, el aumento de veces es con relación a un casete de expresión que comprende un único promotor, sin potenciadores y una secuencia que codifica el polipéptido. En algunas modalidades, el aumento de veces es con relación a una célula, tejido, órgano o sujeto sano. En algunas modalidades, el aumento de veces es con relación a una célula, tejido, órgano o sujeto enfermo.

15 Métodos para aumentar la expresión de DWORF

La descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de DWORF en una célula que comprende poner en contacto la célula con los viriones de rAAV descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, la célula es una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula es un cardiomiocito. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*.

20 La descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de DWORF en un tejido que comprende poner en contacto el tejido con los viriones de rAAV descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el tejido es tejido cardíaco. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*.

25 La descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de DWORF en un órgano que comprende poner en contacto el órgano con los viriones de rAAV descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el órgano es un corazón. En algunas modalidades, el corazón está enfermo o en riesgo de enfermedad. En algunas modalidades, el corazón tiene fracción de eyección límite o reducida. En algunas modalidades, el corazón tiene una fracción de eyección normal. En algunas modalidades, el corazón comprende una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la mutación genética es una mutación de *PLN*. En

algunas modalidades, el corazón tiene una expresión de DWORF baja o indetectable en comparación con un corazón sano. En algunas modalidades, el contacto es *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*.

- 5 La descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de DWORF en un sujeto que comprende administrar al sujeto los viriones de rAAV descritos en la presente descripción. En algunas modalidades el sujeto es un animal. Un animal puede ser, sin limitación, un ratón, una rata, un perro o un primate no humano. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el aumento de la expresión de DWORF está en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad cardíaca o está en riesgo de una enfermedad cardíaca.
- 10 En algunas modalidades, el sujeto tiene fracción de eyección límite o reducida. En algunas modalidades, el sujeto tiene una fracción de eyección normal. En algunas modalidades, el sujeto tiene una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca. En algunas modalidades, la mutación genética es una mutación de *PLN*. En algunas modalidades, el sujeto tiene un nivel bajo o indetectable de expresión de DWORF en comparación con un sujeto sano.
- 15 En algunas modalidades, DWORF se expresa en una célula, tejido, órgano o sujeto a un nivel de expresión deseado. Un “nivel de expresión deseado” puede seleccionarse de manera que el nivel de expresión es con relación a la expresión de DWORF en una célula, tejido, órgano o sujeto sano o enfermo. Por ejemplo, un aumento del nivel en la expresión de DWORF con relación a una célula cardíaca, tejido cardíaco, corazón o sujeto enfermo con una enfermedad o trastorno cardíaco puede
- 20 ser un nivel de expresión deseado. El nivel de expresión deseado puede expresarse con relación a la diferencia en la expresión alcanzada entre diferentes viriones de rAAV que contienen diferentes casetes de expresión. Por ejemplo, un virión de rAAV que comprende un casete de expresión que comprende un promotor y un potenciador puede lograr un nivel de expresión deseado en comparación con un virión de rAAV que comprende solo un promotor.
- 25 El nivel de expresión de DWORF logrado por un virión de rAAV que comprende un casete de expresión puede describirse como “veces” de cambio (es decir, aumento o disminución) en comparación con la expresión de DWORF basal. El nivel de expresión de DWORF logrado por un virión de rAAV que comprende un casete de expresión puede describirse como un “veces de cambio” en comparación con la expresión de DWORF lograda por un casete de expresión que comprende un
- 30 único promotor, sin potenciadores y una secuencia que codifica DWORF. Las veces de cambio es una cantidad relativa, de manera que los niveles de expresión entre el nivel de expresión alcanzado por un casete de expresión y el nivel de expresión de referencia se expresan como una relación. Se

entiende que cuando se describe las veces de cambio de la expresión de DWORF, “aproximadamente” se refiere a ± 0.5 veces. Los niveles de expresión de DWORF pueden categorizarse como “baja expresión”, “media expresión” o “alta expresión.” “Baja expresión” pretende incluir niveles de expresión entre aproximadamente 1.5 veces y 20 veces el aumento en la expresión de DWORF. “Media expresión” pretende incluir niveles de expresión entre aproximadamente aumento de 20 veces y aproximadamente aumento de 60 veces en la expresión de DWORF. “Alta expresión” pretende incluir niveles de expresión entre aproximadamente aumento de 60 veces y 140 veces en la expresión de DWORF.

En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF está entre aproximadamente un aumento de 1.5 veces y 150 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta aproximadamente 1.5 veces, aproximadamente 3.5 veces, aproximadamente 5.5 veces, aproximadamente 7.5 veces, aproximadamente 9.5 veces, aproximadamente 11.5 veces, aproximadamente 13.5 veces, aproximadamente 15.5 veces, aproximadamente 17.5 veces, aproximadamente 19.5 veces, aproximadamente 21.5 veces, aproximadamente 23.5 veces, aproximadamente 25.5 veces, aproximadamente 27.5 veces, aproximadamente 29.5 veces, aproximadamente 31.5 veces, aproximadamente 33.5 veces, aproximadamente 35.5 veces, aproximadamente 37.5 veces, aproximadamente 39.5 veces, aproximadamente 41.5 veces, aproximadamente 43.5 veces, aproximadamente 45.5 veces, aproximadamente 47.5 veces, aproximadamente 49.5 veces, aproximadamente 51.5 veces, aproximadamente 53.5 veces, aproximadamente 55.5 veces, aproximadamente 57.5 veces, aproximadamente 59.5 veces, aproximadamente 61.5 veces, aproximadamente 63.5 veces, aproximadamente 65.5 veces, aproximadamente 67.5 veces, aproximadamente 69.5 veces, aproximadamente 71.5 veces, aproximadamente 73.5 veces, aproximadamente 75.5 veces, aproximadamente 77.5 veces, aproximadamente 79.5 veces, aproximadamente 81.5 veces, aproximadamente 83.5 veces, aproximadamente 85.5 veces, aproximadamente 87.5 veces, aproximadamente 89.5 veces, aproximadamente 91.5 veces, aproximadamente 93.5 veces, aproximadamente 95.5 veces, aproximadamente 97.5 veces, aproximadamente 99.5 veces, aproximadamente 101.5 veces, aproximadamente 103.5 veces, aproximadamente 105.5 veces, aproximadamente 107.5 veces, aproximadamente 109.5 veces, aproximadamente 111.5 veces, aproximadamente 113.5 veces, aproximadamente 115.5 veces, aproximadamente 117.5 veces, aproximadamente 119.5 veces, aproximadamente 121.5 veces, aproximadamente 123.5 veces, aproximadamente 125.5 veces, aproximadamente 127.5 veces, aproximadamente 129.5 veces, aproximadamente 131.5 veces,

aproximadamente 133.5 veces, aproximadamente 135.5 veces, aproximadamente 137.5 veces, aproximadamente 139.5 veces, aproximadamente 141.5 veces, aproximadamente 143.5 veces, aproximadamente 145.5 veces, aproximadamente 147.5 veces o aproximadamente 149.5 veces.

En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de
5 aproximadamente 5 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 10 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 15 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 25 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 35
10 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 50 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 60 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 75 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 85 veces. En algunas
15 modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 100 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión de DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 110 veces. En algunas modalidades, el nivel de expresión del DWORF aumenta al menos o más de aproximadamente 125 veces.

En algunas modalidades, el aumento de veces es con relación a un casete de expresión que
20 comprende un único promotor, sin potenciadores y una secuencia que codifica DWORF. En algunas modalidades, el aumento de veces es con relación a una célula, tejido, órgano o sujeto sano. En algunas modalidades, el aumento de veces es con relación a una célula, tejido, órgano o sujeto enfermo.

Métodos de tratamiento

25 En un aspecto, cualquier vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción puede usarse para tratar una enfermedad, tal como una enfermedad cardíaca.

En un aspecto, los viriones de rAAV que comprenden un casete de expresión descrito en la presente descripción pueden usarse para tratar la enfermedad (Wang y otros *Nat Rev Drug Discov.* 18:358–378 (2019)). Para el tratamiento, se han usado viriones de rAAV para suministrar transgenes que
30 codifican polipéptidos tales como microdistrofina (Chamberlain y otros *Mol Ther.* 25:1125-1131 (2017)), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (McFarthing y otros *J Parkinsons Dis.* 9:251–264 (2019)) y factor IX (Nathwani y otros *N Engl J Med.* 371:1994–2004 (2014)).

Se ha buscado *in vivo* una variedad de estrategias para tratar la insuficiencia cardíaca mediante el uso del suministro basado en rAAV de un transgén. En un modelo porcino de insuficiencia cardíaca, el receptor β -adrenérgico, un regulador de la contractilidad, se ha dirigido mediante el suministro de un polipéptido pequeño, β ARKct, que evita indirectamente la interrupción de la señalización del receptor β -adrenérgico (Raake y otros *Eur Heart J.* 34:1437–47 (2013)). En un modelo canino, la viabilidad de los cardiomiocitos se mejoró mediante el suministro basado en rAAV de una isoforma del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En ensayos clínicos con seres humanos, se evaluó el suministro basado en rAAV de una isoforma de la bomba de calcio SERCA, SERCA2a, al corazón como tratamiento para la insuficiencia cardíaca. SERCA o sarco/ Ca^{2+} -ATPasa del retículo endoplásmico o SR Ca^{2+} -ATPasa, es una P-ATPasa de tipo ATPasa de calcio. SERCA reside en el retículo sarcoplásmico (SR) dentro de los miocitos. Es una ATPasa de Ca^{2+} que transfiere Ca^{2+} del citosol de la célula a la luz del SR a expensas de la hidrólisis del ATP durante la relajación muscular. La actividad de SERCA es necesaria para la correcta función contráctil del corazón. Sin embargo, el reemplazo directo de la actividad de SERCA por el suministro basado en rAAV de la isoforma SERCA2a no demostró un efecto significativo en los ensayos clínicos (Bass-Stringer y otros *Heart, Lung and Circulation.* 27:1285–1300 (2018)). Se desea mejorar la actividad de SERCA mediante el uso de estrategias alternativas para tratar enfermedades cardíacas, por ejemplo, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía.

Hay tres dominios principales en la cara citoplasmática de SERCA: los dominios de fosforilación y de unión a nucleótidos, que forman el sitio catalítico, y el dominio actuador, que participa en la transmisión de los principales cambios conformacionales. La velocidad a la que SERCA mueve Ca^{2+} a través de la membrana del SR puede controlarse mediante la proteína reguladora fosfolamban (PLN). SERCA normalmente es inhibido por la PLN, con la cual está estrechamente asociado. El aumento de la estimulación β -adrenérgica reduce la asociación entre SERCA y PLN mediante la fosforilación de PLN por PKA. Cuando el PLN está asociado con SERCA, se reduce la velocidad del movimiento de Ca^{2+} ; tras la disociación de PLN, aumenta el movimiento de Ca^{2+} .

Una estrategia alternativa para mejorar la actividad de SERCA al suministrar una isoforma de SERCA2a es mejorar la actividad de SERCA expresado de forma nativa mediante el desplazamiento de PLN. El contacto de SERCA con el polipéptido DWORF, descrito en detalle anteriormente, puede desplazar el PLN y mejorar la actividad de SERCA.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar una cantidad

efectiva de un vector que comprende un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido terapéutico enlazado operativamente a un promotor, en donde el polipéptido terapéutico puede ser cualquier polipéptido útil para tratar la enfermedad cardíaca. Como se describe en la presente descripción, el vector puede ser cualquier vector viral o no viral.

5 En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), el virión de rAAV comprende una cápside de AAV y un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de DWORF enlazado operativamente a un promotor.

10 En un método para tratar a un sujeto como se describió en la presente descripción, “tratar” o el “tratamiento de una afección o sujeto que lo necesita” se refiere a (1) tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos tales como la reducción de los síntomas; (2) inhibir la enfermedad, por ejemplo, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; (3) aliviar la enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión de la enfermedad
15 o sus síntomas clínicos; o (4) retrasar la enfermedad. Para los propósitos de los métodos descritos en la presente descripción, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, la reducción de los síntomas asociados con insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, miocardiopatía dilatada, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, e infarto crónico de miocardio.

En otros aspectos, la descripción proporciona un método para prevenir una enfermedad o trastorno
20 cardíaco en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un vector que comprende un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido terapéutico enlazado operativamente a un promotor, en donde el polipéptido terapéutico puede ser cualquier polipéptido útil para prevenir la enfermedad cardíaca. Como se describe en la presente descripción, el vector puede ser cualquier vector viral o no viral. En algunas modalidades,
25 la prevención de una enfermedad hace que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad.

Los sujetos que necesitan tratamiento mediante el uso de las composiciones y métodos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, un sujeto que padece o está en riesgo de insuficiencia
30 cardíaca. Se considera que un sujeto “que sufre de” insuficiencia cardíaca tiene síntomas asociados con o un diagnóstico confirmado de cualquiera de las enfermedades cardíacas descritas en la presente descripción. Se considera que un sujeto “en riesgo de” insuficiencia cardíaca tiene uno o más factores

de riesgo asociados con cualquiera de las enfermedades cardíacas descritas en la presente descripción.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción son útiles para tratar enfermedades o trastornos cardíacos con fracción de eyección reducida (HFrEF). En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción son útiles para tratar enfermedades o trastornos cardíacos con fracción de eyección conservada (HFpEF).

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción son útiles para tratar la miocardiopatía. En algunas modalidades, un método descrito en la presente descripción es útil para tratar la miocardiopatía dilatada. En algunas modalidades, el sujeto sufre de o está en riesgo de miocardiopatía. En algunas modalidades, la miocardiopatía es miocardiopatía dilatada (DCM). En algunas modalidades, la DCM es DCM genética (por ejemplo, DCM asociada con una mutación de PLN en un sujeto a tratar). En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción son útiles para tratar la miocardiopatía asociada a la mutación de PLN. En algunas modalidades, la DCM es DCM no genética. En algunas modalidades, el sujeto sufre o está en riesgo de infarto de miocardio. En algunas modalidades, el infarto de miocardio es infarto crónico de miocardio. En algunas modalidades, el infarto de miocardio es infarto agudo de miocardio.

Los fenotipos de miocardiopatía pueden manifestarse en un sujeto a través de una multitud de mecanismos moleculares. Se han desarrollado animales transgénicos para investigar la fisiopatología molecular de mecanismos específicos y la eficacia de posibles estrategias terapéuticas y de prevención para fenotipos de miocardiopatía (Law y otros *J Clin Med.* 9:520 (2020)). Estos modelos animales pueden usarse para evaluar aspectos de los genomas virales de rAAV, viriones de rAAV y composiciones de estos descritos en la presente descripción. El modelo de ratón transgénico MLP^{-/-}, por ejemplo, recapitula el fenotipo de miocardiopatía dilatada al inactivar la proteína LIM muscular, un regulador positivo de la diferenciación miógena asociada con el citoesqueleto basado en actina. La ausencia de la proteína LIM provoca una alteración de la arquitectura citoesquelética y disminuye el ciclo de Ca²⁺ (Minamisawa y otros *Cell.* 99:313-22 (1999)). El reemplazo artificial con un transgén de PLN fosfomimético suministrado por rAAV redujo los síntomas de DCM en los animales, que incluye una mejor fracción de eyección (Iwanaga Y y otros *J Clin Invest.* 113:727-736 (2004)). Si bien el modelo MLP^{-/-} recapitula el fenotipo de DCM de manera general, otros modelos de ratón transgénico de DCM son más apropiados para fenotipos de DCM específicos, tales como los conducidos por una mutación en el gen PLN. Por ejemplo, se ha desarrollado un modelo de ratón transgénico para recapitular la mutación PLN-R14Del observada clínicamente (Haghighi y otros

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 103:1388-1393 (2006)). Se espera que los modelos de ratón con diferentes modificaciones transgénicas para inducir un fenotipo de DCM no sean intercambiables con el fin de evaluar la eficacia de una estrategia terapéutica o de prevención dada y que cada modelo proporcione información diferente sobre la traducción de una terapia.

En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene un alelo de riesgo hereditario (es decir, mutación) para una enfermedad o trastorno cardíaco. Un alelo de riesgo puede ser, por ejemplo, una mutación en el gen *PLN*. Las mutaciones en el gen *PLN* pueden causar un efecto inhibitorio disfuncional en la actividad de SERCA. Las mutaciones clínicamente observables en el gen y la proteína del *PLN* incluyen una mutación en el promotor de *PLN*, un truncamiento que resulta en un mutante $PLN^{L39stop}$, mutaciones aberrantes R9C, R9L y R9H, duplicaciones del gen *PLN* y eliminación de arginina 14 (R14del) en el dominio regulador de *PLN*. Cada una de estas mutaciones se ha vinculado directamente con miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía ventricular derecha arrítmica (tabla 8.) (Landstrom y otros *Am Heart J.* 161:165-171 (2011), Lee y otros *Cardiol Young.* 24:953-954 (2014); Haghighi y otros *J. Clin. Invest.* 111:869-876 (2003); Schmitt y otros *Science* 299:1410-1413 (2003); Haghighi y otros *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 103:1388-1393 (2006); Medeiros A y otros *Am. Heart J.* 162:1088-1095 (2011)).

Tabla 8. Mutaciones de *PLN* y enfermedades cardíacas asociadas

Mutación de <i>PLN</i>	Enfermedad cardíaca asociada
Mutación del promotor de <i>PLN</i>	Miocardiopatía dilatada; Miocardiopatía hipertrófica
$PLN^{L39stop}$	Miocardiopatía dilatada; Miocardiopatía hipertrófica
R9C	Miocardiopatía dilatada
R9L	Miocardiopatía dilatada
R9H	Miocardiopatía dilatada
Duplicación del gen <i>PLN</i>	Miocardiopatía dilatada
R14del	Miocardiopatía dilatada; Miocardiopatía ventricular derecha arrítmica

Las diversas mutaciones en *PLN* tienen diferentes mecanismos para inducir un fenotipo de miocardiopatía. Por ejemplo, la mutación R9C bloquea indirectamente la fosforilación de *PLN* por PKA y evita la formación de *PLN* monomérica que puede unirse a SERCA. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene una mutación del promotor de *PLN*. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene una mutación $PLN^{L39stop}$. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene una mutación R9C. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene una mutación R9L. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento

tiene una mutación R9H. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene una duplicación génica de *PLN*. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento tiene una mutación R14del.

Las mutaciones pueden detectarse mediante muchos tipos de análisis genéticos conocidos en la técnica. El análisis genético puede ser, por ejemplo, secuenciación directa, ensayos de hibridación fluorescente *in situ*, ensayos basados en reacción en cadena de la polimerasa, ensayos de micromatrices de nucleótidos o cualquier otra técnica conocida en la técnica para determinar las características de secuencia polinucleotídica muestrados de un sujeto. Por ejemplo, el ADN se aisló de las muestras de sangre periférica de pacientes diagnosticados con miocardiopatía dilatada (DCM) o miocardiopatía ventricular derecha arrítmica (ARVC). La región codificante del gen *PLN* en el ADN aislado se secuenció mediante el uso de un estuche de secuenciación de ADN BigDye Terminator (versión 2.0) en un analizador genético 3730 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Los pacientes diagnosticados con DCM o ARVC portan la mutación de *PLN* R14del (van der Zwaag y otros *Eur J Heart Fail.* 14:1199-1207 (2012)).

Métodos para reducir, mejorar y prevenir los síntomas

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para reducir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que comprende la administración de cualquier vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, los síntomas se reducen en comparación con los síntomas de la enfermedad o trastorno cardíaco antes de la administración del vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción en el sujeto. En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para reducir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que comprende la administración de un virión rAAV descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, los síntomas se reducen en comparación con los síntomas de la enfermedad o trastorno cardíaco antes de la administración del virión de rAAV al sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para mejorar uno o más síntomas de

una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que comprende la administración de un vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, los síntomas mejoran en comparación con los síntomas de la enfermedad o trastorno cardíaco antes de la administración del vector al sujeto. En algunas modalidades, la descripción proporciona un

5 método para mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que comprende la administración de un virión de rAAV descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, los síntomas mejoran en comparación con los síntomas de la enfermedad o trastorno cardíaco antes de la administración del virión de rAAV al sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la enfermedad

10 o trastorno cardíaco es miocardiopatía. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

15 En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para prevenir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que comprende la administración de un vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para prevenir uno o más síntomas de una enfermedad o

20 trastorno cardíaco en un sujeto que comprende la administración del virión rAAV descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, los síntomas se evitan en un sujeto que se considera en riesgo de la enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio. En

25 algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

En algunas modalidades, los síntomas se reducen en comparación con los síntomas de la enfermedad o trastorno cardíaco antes de la administración del vector al sujeto. En algunas modalidades, los síntomas se reducen en comparación con los síntomas de la enfermedad o trastorno cardíaco antes

30 de la administración del virión de rAAV al sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía

dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

Como se usa en la presente descripción, “síntomas” incluyen cualquiera de los criterios de diagnóstico o los síntomas asociados con, por ejemplo, las enfermedades cardíacas descritas en la presente descripción. La gravedad y los cambios de los síntomas y los resultados de diagnóstico son determinados por un profesional médico calificado para realizar evaluaciones y analizar los resultados de dichas evaluaciones.

Los síntomas comunes en sujetos con o en riesgo de desarrollar la enfermedad cardíaca son fatiga, disnea, edema, dolor de pecho, arritmias, coágulos de sangre, deterioro de la función valvular cardíaca y soplo cardíaco. En algunas modalidades, el sujeto experimenta disminución de los síntomas asociados con las enfermedades cardíacas descritas en la presente descripción después de la administración del vector, un virión de rAAV o las composiciones de la descripción. En algunas modalidades, los síntomas mejorados son uno o más de contractilidad mejorada; disminución de la fatiga; disminución de la disnea; disminución del edema; disminución del dolor en el pecho; disminución de las arritmias; disminución de los coágulos de sangre; mejora de la función de la válvula cardíaca; y disminución del soplo cardíaco. En algunas modalidades, el síntoma es un cambio en la distancia de caminata de 6 minutos. En algunas modalidades, los síntomas se determinan mediante el Cuestionario de Minnesota para el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, el síntoma es un nivel anormal de péptido natriurético tipo B (es decir, BNP, NT-proBNP). En algunas modalidades, la gravedad de los síntomas se determina mediante la medición de la remodelación de LV. En algunas modalidades del método descrito en la presente descripción mejora una o más mediciones de la función cardíaca. En algunas modalidades, las medidas de la función cardíaca comprenden el acortamiento fraccional y/o la dimensión interna ventricular izquierda (LVID). En algunas modalidades, las mediciones de la función cardíaca comprenden el volumen telesistólico ventricular izquierdo (LVESV). En algunas modalidades, la mejora en la función cardíaca es la fracción de eyección. En algunas modalidades, la mejora en la función cardíaca se observa en las semanas 2 a la 12. En algunas modalidades, el método reduce la remodelación cardíaca. En algunas modalidades, el método contrarresta una disminución en la expresión de DWORF en sujetos que sufren de infarto de miocardio.

La fracción de eyección es una medición del porcentaje de sangre que sale del corazón cada vez que se contrae. La fracción de eyección se determina mediante el uso del volumen sistólico (SV) y el

volumen telediastólico (EDV), calculado como: $EF(\%) = (SV/EDV) \times 100$. La fracción de eyección puede medirse en un sujeto con pruebas de diagnóstico por imágenes, que incluyen ecocardiograma, cateterismo cardíaco, resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT) y/o exploración de medicina nuclear. Una fracción de eyección normal está entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 75 %. Una fracción de eyección “límite” puede variar entre aproximadamente 41 % y aproximadamente 50 %. Una fracción de eyección reducida es menor que aproximadamente 41 %. Una fracción de eyección límite o reducida puede usarse como un síntoma para diagnosticar una enfermedad o trastorno cardíaco. Se entiende que los valores de corte entre normal, límite, y fracción de eyección reducida son aproximados y un experto en la técnica, por ejemplo, un cardiólogo, finalmente tomará la determinación.

En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente descripción, puede ser deseable mejorar la fracción de eyección. La fracción de eyección puede considerarse mejor si el porcentaje de la fracción de eyección aumenta. En algunas modalidades, la fracción de eyección

En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente descripción, puede ser deseable conservar la fracción de eyección. La conservación de la fracción de eyección puede usarse para prevenir la aparición de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto en riesgo de esta, prevenir la progresión de una enfermedad o trastorno cardíaco o prevenir el empeoramiento de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto en riesgo de o que sufre de esta.

La descripción proporciona métodos para mejorar la fracción de eyección en un sujeto en riesgo o que sufre de una enfermedad o trastorno cardíaco. En algunas modalidades, la fracción de eyección mejora (es decir, aumenta) en el sujeto después de la administración de un vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, la fracción de eyección mejora (es decir, aumenta) en el sujeto después de la administración de un vector o un virión de rAAV descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, la fracción de eyección mejora aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 22 semanas o aproximadamente 24 semanas después de la administración del

vector o el virión de rAAV al sujeto. En algunas modalidades, la fracción de eyección mejora aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente, 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 % o aproximadamente 20 % después de la administración del vector o el virión de rAAV al sujeto.

La descripción proporciona métodos para conservar la fracción de eyección en un sujeto en riesgo o que sufre de una enfermedad o trastorno cardíaco. Por ejemplo, el sujeto puede mantener una fracción de eyección que de cualquier otra manera se esperaría que se reduzca en ausencia de la administración del vector o el virión de rAAV o la composición farmacéutica de la descripción. En algunas modalidades, la fracción de eyección se conserva en el sujeto después de la administración del vector o el virión de rAAV de la descripción. En algunas modalidades, la fracción de eyección se conserva aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 22 semanas o aproximadamente 24 semanas después de la administración del vector o virión de rAAV al sujeto. En algunas modalidades, la fracción de eyección se conserva en aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 % o aproximadamente 20 % después de la administración del vector o virión de rAAV al sujeto.

La evaluación de la contractilidad cardíaca puede usarse para evaluar formas agudas y crónicas de insuficiencia cardíaca. La contractilidad cardíaca puede monitorearse mediante el uso de monitoreo hemodinámico invasivo, monitoreo continuo de ECG, presión venosa central, función renal, oximetría de pulso, monitoreo de presión arterial, catéter en la arteria pulmonar y/o ecocardiografía transesofágica (Kuhn C, Werdan K. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*.

Múnich: Zuckschwerdt; 2001. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6895/>).

La disnea y la fatiga asociadas con la enfermedad cardíaca descrita en la presente descripción pueden medirse mediante el uso de cuestionarios. El Cuestionario modificado del estado funcional pulmonar y la disnea (PFSDQ-M)¹⁰ (Huang y otros *Am J Crit Care*. 17:436–442 (2008)) y Cuestionario de Minnesota para el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca (MLHFQ)¹¹ (Bilbao y otros *Health Qual Life Outcomes*. 14:23 (2016)), por ejemplo, pueden usarse para medir sujetos con una enfermedad cardíaca como se describió en la presente descripción. Los cuestionarios son autoadministrados y permiten obtener un puntaje que se usa para evaluar la gravedad de los síntomas de disnea, fatiga y otros síntomas relacionados con la salud cardíaca.

La miocardiopatía, el infarto de miocardio y la función de la válvula cardíaca pueden evaluarse mediante el uso de una o más pruebas de esfuerzo con ejercicio, electrocardiograma, ecocardiograma, radiografía de tórax, TC cardíaca o angiografía con cateterismo cardíaco, MRI cardíaca, niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) en sangre y/o pruebas genéticas. Se requieren más pruebas para diagnosticar tipos específicos de miocardiopatía, infarto de miocardio o disfunción de la válvula cardíaca.

En algunos aspectos, la administración de un vector que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción a un sujeto resulta en una mejora en la capacidad de ejercicio del sujeto (por ejemplo, mejora en la distancia de carrera y/o el tiempo hasta el agotamiento). En algunos aspectos, la administración de un rAAV que comprende un casete de expresión descrito en la presente descripción que codifica DWORF a un sujeto resulta en una mejora en la capacidad de ejercicio del sujeto (por ejemplo, mejora en la distancia de carrera y/o el tiempo hasta el agotamiento).

La miocardiopatía dilatada (DCM) es una enfermedad progresiva del músculo cardíaco que se caracteriza por el agrandamiento de la cámara y la disfunción contráctil del ventrículo izquierdo en ausencia de presión crónica y/o sobrecarga de volumen. La DCM se diagnostica principalmente mediante el uso de ecocardiografía.

La ecocardiografía con una vista PLAX en modo 2D/M se usa para medir varios parámetros, que incluyen la fracción de eyección, la LVIDd/s, la IVSd, la LVPWd y el acortamiento fraccional. Estos parámetros se usan para evaluar el tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo, el grosor de la pared y la función radial. El criterio de diagnóstico para la DCM incluye LVIDd/s mayor que el 112 % (2 S.D) corregido para la edad y el área superficial corporal (BSA). Un acortamiento fraccional inferior al 25 % es un criterio para el diagnóstico de DCM en presencia de un ventrículo

dilatado (Mathew y otros *Echo Res Pract.* 4:G1–G13 (2017)).

La evaluación cualitativa de la estructura y la función ventricular izquierda y derecha con referencia especial a la función radial y longitudinal, y las anomalías del movimiento de la pared regional se evalúan mediante ecocardiografía en la vista apical de cuatro cámaras (A4C) en modo 2D. La fracción de eyección (EF) puede estimarse mediante el uso, por ejemplo, del método biplano de Simpsons. La EF de menos del 45 % es un criterio de diagnóstico para la DCM en presencia del ventrículo dilatado (Mathew y otros *Echo Res Pract.* 4: G1–G13 (2017)).

Administración

En algunas modalidades, los vectores y composiciones de la presente descripción pueden administrarse a un sujeto que lo necesita mediante aplicación sistémica, por ejemplo, mediante suministro intravenoso, intraarterial o intraperitoneal. En algunas modalidades, el virión de rAAV y las composiciones de la presente descripción pueden administrarse a un sujeto que lo necesita mediante aplicación sistémica, por ejemplo, mediante suministro intravenoso, intraarterial o intraperitoneal de un vector en analogía con lo que se ha mostrado en modelos animales (Katz y otros, *Gene Ther* 19:659-669 (2012)). En algunas modalidades, los vectores, los viriones de rAAV y las composiciones de la presente descripción tratan o evitan la insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la miocardiopatía, en donde el vector se administra sistémicamente. En algunas modalidades, el virión de rAAV se administra mediante inyección intravenosa o intracoronaria.

La descripción proporciona métodos para expresar un polipéptido en una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para expresar un polipéptido de DWORF en una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. El método comprende, por ejemplo, exponer una célula diana a los vectores, los viriones de rAAV o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. Una célula diana puede ser, por ejemplo y sin limitación, una célula cardíaca, una célula muscular, un cardiomiocito derivado de células madre pluripotentes inducido (iPSC-CM), y/o un cardiomiocito. En algunas modalidades, un método para expresar un polipéptido (por ejemplo, polipéptido de DWORF) en una célula comprende transfectar o transducir (denominado de manera alternante “infectar”) una célula diana o población de células diana con un vector descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un método para expresar un polipéptido (por ejemplo, polipéptido de DWORF) en una célula comprende transducir (denominado de manera alternante “infectar”) una célula diana o población de células diana con un virión de rAAV o composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, el rAAV transduce las células cardíacas. En algunas modalidades, el rAAV transduce los cardiomiocitos. En algunas

modalidades, el rAAV transduce los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidos (iPSC-CM).

En algunas modalidades, la transfección o transducción del vector aumenta la expresión del polipéptido en el corazón del sujeto. En algunas modalidades, la transducción de rAAV aumenta la expresión del polipéptido de DWORF en el corazón del sujeto. “Aumenta la expresión de polipéptidos” se refiere típicamente a la expresión de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 % o más en comparación con un sujeto de control o tejido no tratado con el vector. “Aumenta la expresión de polipéptidos de DWORF” se refiere típicamente a la expresión de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 % o más en comparación con un sujeto de control o tejido no tratado con el vector. En algunas modalidades, la expresión detectable significa expresión en 1.5 veces, 2 veces, 2.5 veces o 3 veces mayor que un control sin vector. La expresión puede evaluarse mediante inmunoelectrotransferencia, como se describe en el ejemplo que sigue o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) u otros métodos conocidos en la técnica. En algunos casos, la expresión se mide cuantitativamente mediante el uso de una curva estándar. Las curvas estándar pueden generarse mediante el uso de proteína purificada, por ejemplo, polipéptido de DWORF purificado, mediante los métodos descritos en los ejemplos o conocidos en la técnica. Alternativamente, la expresión del producto génico terapéutico puede evaluarse mediante la cuantificación del ARNm correspondiente. En algunas modalidades, el método provoca la expresión del polipéptido (por ejemplo, polipéptido de DWORF) en el corazón del sujeto.

En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido en los músculos del sujeto excepto el corazón, en el hígado del sujeto y/o en fibroblastos cardíacos. En algunas modalidades, el método provoca la expresión del polipéptido en cardiomiocitos.

En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en los músculos del sujeto excepto el corazón. En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en el hígado del sujeto. En algunas modalidades, el método provoca la expresión del polipéptido de DWORF en cardiomiocitos. En algunas modalidades, el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en fibroblastos cardíacos.

En algunas modalidades, el aumento de la expresión del polipéptido en el tejido cardíaco se produce a dosis, en genomas de vector (vg) por kilogramo de peso del sujeto (kg), de 3×10^{14} vg/kg o menos, 2×10^{14} vg/kg o menos, 1×10^{14} vg/kg o menos, 9×10^{13} vg/kg o menos, 8×10^{13} vg/kg o menos, 7×10^{13} vg/kg o menos, 6×10^{13} vg/kg o menos, 5×10^{13} vg/kg o menos, 4×10^{13} vg/kg o menos,

3×10^{13} vg/kg o menos, 2×10^{13} vg/kg o menos o 1×10^{13} vg/kg o menos.

En algunas modalidades, el aumento de la expresión de DWORF en el tejido cardíaco se produce a dosis, en genomas de vector (vg) por kilogramo de peso del sujeto (kg), de 3×10^{14} vg/kg o menos, 2×10^{14} vg/kg o menos, 1×10^{14} vg/kg o menos, 9×10^{13} vg/kg o menos, 8×10^{13} vg/kg o menos, 7×10^{13} vg/kg o menos, 6×10^{13} vg/kg o menos, 5×10^{13} vg/kg o menos, 4×10^{13} vg/kg o menos, 3×10^{13} vg/kg o menos, 2×10^{13} vg/kg o menos o 1×10^{13} vg/kg o menos.

Composiciones farmacéuticas y estuches

El vector de la descripción se suministra generalmente al sujeto como una composición farmacéutica.

En algunas modalidades, el virión de rAAV de la descripción se suministra al sujeto como una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas comprenden un solvente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agua, etc.) y uno o más excipientes. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un tampón a aproximadamente pH neutro (pH 5, 6, 7, 8 o 9). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende solución salina tamponada con fosfato (por ejemplo, PBS a pH de aproximadamente 7). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una sal farmacéuticamente aceptable. La concentración de la sal puede seleccionarse para garantizar que la composición farmacéutica sea isotónica para o casi isotónica para, el tejido diana.

En diversas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción contienen vehículos (por ejemplo, portadores, diluyentes y excipientes) que son farmacéuticamente aceptables para una formulación capaz de inyectarse. Estas pueden ser en particular soluciones isotónicas, estériles, salinas (fosfato monosódico o disódico, cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio y similares o mezclas de dichas sales) o composiciones secas, especialmente liofilizadas que, tras la adición, en dependencia del caso, de agua esterilizada o solución salina fisiológica, permiten la constitución de soluciones inyectables. Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para el uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.

En diversas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden aproximadamente 1×10^8 copias del genoma por mililitro (GC/ml), aproximadamente 5×10^8 GC/ml, aproximadamente 1×10^9 GC/ml, aproximadamente 5×10^9 GC/ml, aproximadamente 1×10^{10} GC/ml, aproximadamente 5×10^{10} GC/ml, aproximadamente 1×10^{11} GC/ml, aproximadamente 5×10^{11} GC/ml, aproximadamente 1×10^{12} GC/ml, aproximadamente 5×10^{12} GC/ml,

aproximadamente 5×10^{13} GC/ml, aproximadamente 1×10^{14} GC/ml o aproximadamente 5×10^{14} GC/ml del vector viral (por ejemplo, virión de rAAV).

En diversas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden aproximadamente 1×10^8 genomas virales por mililitro (vg/ml), aproximadamente 5×10^8 vg/ml, aproximadamente 1×10^9 vg/ml, aproximadamente 5×10^9 vg/ml, aproximadamente 1×10^{10} vg/ml, aproximadamente 5×10^{10} vg/ml, aproximadamente 1×10^{11} vg/ml, aproximadamente 5×10^{11} vg/ml, aproximadamente 1×10^{12} vg/ml, aproximadamente 5×10^{12} vg/ml, aproximadamente 5×10^{13} vg/ml, aproximadamente 1×10^{14} vg/ml o aproximadamente 5×10^{14} vg/ml del vector viral (por ejemplo, virión de rAAV).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción se administran en un volumen total de aproximadamente 1 ml, 5 ml, 10 ml, aproximadamente 20 ml, aproximadamente 25 ml, aproximadamente 30 ml, aproximadamente 35 ml, aproximadamente 40 ml, aproximadamente 45 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 55 ml, aproximadamente 60 ml, 65 ml, aproximadamente 70 ml, aproximadamente 75 ml, aproximadamente 80 ml, aproximadamente 85 ml, aproximadamente 90 ml, aproximadamente 95 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 105 ml, aproximadamente 110 ml, aproximadamente 115 ml, aproximadamente 120 ml, aproximadamente 125 ml, aproximadamente 130 ml, aproximadamente 135 ml, aproximadamente 140 ml, aproximadamente 145 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 155 ml, aproximadamente 160 ml, aproximadamente 165 ml, aproximadamente 170 ml, aproximadamente 175 ml, aproximadamente 180 ml, aproximadamente 185 ml, aproximadamente 190 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 205 ml, aproximadamente 210 ml, aproximadamente 215 ml o aproximadamente 220 ml.

Las copias del genoma por mililitro pueden determinarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) mediante el uso de una curva estándar generada con una muestra de referencia que tiene una concentración conocida del genoma del polinucleótido del virus. Para el AAV, la muestra de referencia usada es a menudo el plásmido de transferencia usado en la generación del virión de rAAV, pero pueden usarse otras muestras de referencia.

Alternativa o adicionalmente, la concentración de un vector viral puede determinarse al medir el título del vector en una línea celular. El título vírico se expresa típicamente como partículas víricas (vp) por unidad de volumen (por ejemplo, vp/ml). En diversas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden aproximadamente 1×10^8 partículas víricas por mililitro (vp/ml), aproximadamente 5×10^8 vp/ml, aproximadamente 1×10^9 vp/ml, aproximadamente

5×10⁹ vp/ml, aproximadamente 1×10¹⁰ vp/ml, aproximadamente 5×10¹⁰ vp/ml, aproximadamente 1×10¹¹ vp/ml, aproximadamente 5×10¹¹ vp/ml, aproximadamente 1×10¹² vp/ml, aproximadamente 5×10¹² vp/ml, aproximadamente 5×10¹³ vp/ml o aproximadamente 1×10¹⁴ vp/ml o aproximadamente 5×10¹⁴ del vector viral (por ejemplo, virión de rAAV).

- 5 En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un estuche que comprende un contenedor que aloja una composición farmacéutica como se describió en la presente descripción.

Modalidades numeradas de la invención I

- Modalidad 1: Un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una proteína de la cápside y un genoma viral que comprende un casete de expresión que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido de marco de lectura abierto enano (DWORF) unido operativamente a un promotor, el casete de expresión flanqueado por repeticiones terminales invertidas.

- Modalidad 2: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el polipéptido de DWORF comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43.

Modalidad 3: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el polipéptido de DWORF se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43.

Modalidad 4: El virión de rAAV de la modalidad 1 o 2, en donde el promotor es un promotor de cTnT de pollo.

- 20 Modalidad 5: El virión de rAAV de la modalidad 4, en donde el promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11.

Modalidad 6: El virión de rAAV de la modalidad 4, en donde el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ ID NO: 11.

- 25 Modalidad 7: El virión de rAAV de la modalidad 1 o 2, en donde el promotor es un promotor de cTnT humana.

Modalidad 8: El virión de rAAV de la modalidad 7, en donde el promotor de cTnT humana comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

- 30 Modalidad 9: El virión de rAAV de la modalidad 7, en donde el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

Modalidad 10: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 9, en donde el casete de expresión comprende además uno o más potenciadores.

- Modalidad 11: El virión de rAAV de la modalidad 10, en donde el potenciador el uno o más potenciadores se seleccionan de un potenciador cardíaco ACTC1 y un potenciador α MHC.
- Modalidad 12: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78.
- 5 Modalidad 13: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78.
- Modalidad 14: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 79.
- Modalidad 15: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador α MHC comprende
10 la SEQ ID NO: 79.
- Modalidad 16: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde el casete de expresión comprende además un intrón.
- Modalidad 17: El virión de rAAV de la modalidad 16, en donde el intrón se selecciona de un intrón de CMV y un intrón quimérico.
- 15 Modalidad 18: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 80.
- Modalidad 19: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80.
- Modalidad 20: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón quimérico comparte al
20 menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81.
- Modalidad 21: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.
- Modalidad 22: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 21, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de WPRE.
- 25 Modalidad 23: El virión de rAAV de la modalidad 22, en donde la secuencia de WPRE comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26.
- Modalidad 24: El virión de rAAV de la modalidad 22, en donde la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.
- Modalidad 25: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde el casete
30 de expresión comprende además una secuencia de poliadenilación.
- Modalidad 26: El virión de rAAV de la modalidad 25, en donde la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40.

- Modalidad 27: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 27.
- 5 Modalidad 28: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27.
- Modalidad 29: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.
- 10 Modalidad 30: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comprende la SEQ ID NO: 28.
- Modalidad 31: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde el casete de expresión está flanqueado por las ITR.
- Modalidad 32: El virión de rAAV de la modalidad 31, en donde las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.
- 15 Modalidad 33: El virión de rAAV de la modalidad 31, en donde las ITR comprenden una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.
- Modalidad 34: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde el casete de expresión comprende un único promotor.
- 20 Modalidad 35: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde el casete de expresión comprende dos promotores.
- Modalidad 36: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 35 en donde el casete de expresión comprende una única copia de una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF.
- 25 Modalidad 37: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 35 en donde el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF.
- Modalidad 38: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 37 en donde el casete de expresión comprende uno, dos, tres o cuatro potenciadores.
- Modalidad 39: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 38 en donde el casete de expresión comprende uno o dos intrones.
- 30 Modalidad 40: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 39 en donde el casete de expresión comprende una o dos secuencias de WPRE.
- Modalidad 41: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 40 en donde el casete de

expresión comprende una o dos secuencias de poliadenilación.

Modalidad 42: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 41 en donde el casete de expresión comprende aproximadamente 3.2 kb, aproximadamente, aproximadamente 3.3 kb, aproximadamente 3.4 kb, aproximadamente 3.5 kb, aproximadamente 3.6 kb, aproximadamente 3.7 kb o menos.

Modalidad 43: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 41 en donde el casete de expresión comprende aproximadamente 1.9 kb, aproximadamente 2.1 kb, aproximadamente 2.2 kb, aproximadamente 2.3 kb, aproximadamente 2.4 kb, aproximadamente 2.5 kb, aproximadamente 2.6 kb, aproximadamente 2.7 kb, aproximadamente 2.8 kb, aproximadamente 2.9 kb, aproximadamente 3.0 kb, aproximadamente 3.1 kb, aproximadamente 3.2 kb o más.

Modalidad 44: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75.

Modalidad 45: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75.

Modalidad 46: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 61.

Modalidad 47: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 61.

Modalidad 48: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 62.

Modalidad 49: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 62.

Modalidad 50: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 63.

Modalidad 51: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el casete de expresión comprende la SEQ ID NO: 63.

Modalidad 52: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la

cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 143).

Modalidad 53: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV5 (SEQ ID NO: 144).

5 Modalidad 54: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica.

Modalidad 55: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica AAV5/AAV9.

10 Modalidad 56: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.

Modalidad 57: Un casete de expresión que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido de marco de lectura abierto enano (DWORF) unido operativamente a un promotor.

Modalidad 58: El casete de expresión de la modalidad 57, en donde el polipéptido de DWORF se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 7, 9, 23 y 43.

15 Modalidad 59: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, en donde el promotor es un promotor de cTnT de pollo.

Modalidad 60: El casete de expresión de la modalidad 59, en donde el promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11.

20 Modalidad 61: El casete de expresión de la modalidad 59, en donde el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ ID NO: 11.

Modalidad 62: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, en donde el promotor es un promotor de cTnT humana.

25 Modalidad 63: El casete de expresión de la modalidad 62, en donde el promotor de cTnT humana comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

Modalidad 64: El casete de expresión de la modalidad 62, en donde el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

Modalidad 65: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 64, en donde el casete de expresión comprende además uno o más potenciadores.

30 Modalidad 66: El casete de expresión de la modalidad 65, en donde el potenciador el uno o más potenciadores se seleccionan de un potenciador cardíaco ACTC1 y un potenciador α MHC.

Modalidad 67: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador cardíaco ACTC1

comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78.

Modalidad 68: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78.

Modalidad 69: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 79.

Modalidad 70: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79.

Modalidad 71: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 70, en donde el casete de expresión comprende además un intrón.

Modalidad 72: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 70, en donde el intrón se selecciona de un intrón de CMV y un intrón quimérico.

Modalidad 73: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 80.

Modalidad 74: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80.

Modalidad 75: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81.

Modalidad 76: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.

Modalidad 77: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 76, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de WPRE.

Modalidad 78: El casete de expresión de la modalidad 77, en donde la secuencia de WPRE comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26.

Modalidad 79: El casete de expresión de la modalidad 77, en donde la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.

Modalidad 80: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 79, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de poliadenilación.

Modalidad 81: El casete de expresión de la modalidad 80, en donde la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40.

Modalidad 82: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO:

27.

Modalidad 83: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27.

5 Modalidad 84: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.

Modalidad 85: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comprende la SEQ ID NO: 28.

10 Modalidad 86: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 85, en donde el casete de expresión está flanqueado por las ITR.

Modalidad 87: El casete de expresión de la modalidad 86, en donde las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

15 Modalidad 88: El casete de expresión de la modalidad 86, en donde las ITR comprenden una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

Modalidad 89: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 88 que comprende un único promotor.

Modalidad 90: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 88 que comprende dos promotores.

20 Modalidad 91: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 90 que comprende una única copia de una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF.

Modalidad 92: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 90 que comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido de DWORF.

25 Modalidad 93: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 92, que comprende uno, dos, tres o cuatro potenciadores.

Modalidad 94: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 93 que comprende uno o dos intrones.

Modalidad 95: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 94 que comprende una o dos secuencias de WPRE.

30 Modalidad 96: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 95 que comprende una o dos secuencias de poliadenilación.

Modalidad 97: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 96 que comprende

aproximadamente 3.2 kb, aproximadamente, aproximadamente 3.3 kb, aproximadamente 3.4 kb, aproximadamente 3.5 kb, aproximadamente 3.6 kb, aproximadamente 3.7 kb o menos.

Modalidad 98: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 96 que comprende aproximadamente 1.9 kb, aproximadamente 2.1 kb, aproximadamente 2.2 kb, aproximadamente 2.3 kb, aproximadamente 2.4 kb, aproximadamente 2.5 kb, aproximadamente 2.6 kb, aproximadamente 2.7 kb, aproximadamente 2.8 kb, aproximadamente 2.9 kb, aproximadamente 3.0 kb, aproximadamente 3.1 kb, aproximadamente 3.2 kb o más.

Modalidad 99: El casete de expresión de la modalidad 1, que comprende el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75.

Modalidad 100: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende el casete de expresión comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75.

Modalidad 101: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 61.

Modalidad 102: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende la SEQ ID NO: 61.

Modalidad 103: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 62.

Modalidad 104: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende la SEQ ID NO: 62.

Modalidad 105: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 63.

Modalidad 106: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende la SEQ ID NO: 63.

Modalidad 107: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 98, que comprende además una repetición terminal invertida 5' y una repetición terminal invertida 3'.

Modalidad 108: Una composición farmacéutica que comprende el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 109: Un estuche que comprende la composición farmacéutica de la modalidad 108.

Modalidad 110: Un método para aumentar la expresión de DWORF en una célula que comprende poner en contacto una célula con el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o

la composición de la modalidad 108.

Modalidad 111: El método de la modalidad 110, en donde la célula es una célula cardíaca.

Modalidad 112: El método de la modalidad 111, en donde la célula cardíaca es un cardiomiocito.

5 Modalidad 113: El método de una cualquiera de las modalidades 110 a 112, en donde la expresión de DWORF aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

Modalidad 114: El método de una cualquiera de las modalidades 110 a 113, en donde el contacto es *in vitro*.

Modalidad 115: El método de una cualquiera de las modalidades 110 a 113, en donde el contacto es *in vivo*.

10 Modalidad 116: Un método para aumentar la expresión de DWORF en un tejido que comprende poner en contacto el tejido con el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 117: El método de la modalidad 116, en donde el tejido es tejido cardíaco.

15 Modalidad 118: El método de la modalidad 116 o 117, en donde la expresión de DWORF aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

Modalidad 119: El método de una cualquiera de las modalidades 116 a 118, en donde el contacto es *in vitro*.

Modalidad 120: El método de la modalidad 116 o 118, en donde el contacto es *in vivo*.

20 Modalidad 121: Un método para aumentar la expresión de DWORF en un órgano que comprende poner en contacto el órgano con el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 122: El método de la modalidad 121, en donde el órgano es un corazón.

Modalidad 123: El método de la modalidad 122, en donde el corazón está enfermo o está en riesgo de enfermedad.

25 Modalidad 124: El método de la modalidad 122 o la modalidad 123, en donde el corazón tiene fracción de eyección reducida o límite.

Modalidad 125: El método de la modalidad 122 o la modalidad 123, en donde el corazón tiene fracción de eyección normal.

30 Modalidad 126: El método de una cualquiera de las modalidades 122 a 125, en donde el corazón comprende una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca.

Modalidad 127: El método de la modalidad 126, en donde la mutación genética es una mutación de *PLN*.

Modalidad 128: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 127, en donde el corazón tiene una expresión de DWORF baja o indetectable en comparación con un corazón sano.

Modalidad 129: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 128, en donde la expresión de DWORF aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

5 Modalidad 130: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 129, en donde el contacto es *in vitro*.

Modalidad 131: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 129, en donde el contacto es *in vivo*.

10 Modalidad 132: Un método para aumentar la expresión de DWORF en un sujeto que comprende administrar al sujeto el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 133: El método de la modalidad 132, en donde el sujeto es un animal.

Modalidad 134: El método de la modalidad 132, en donde el sujeto es un ser humano.

15 Modalidad 135: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 134, en donde la expresión de DWORF aumenta en el corazón del sujeto.

Modalidad 136: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 135, en donde el sujeto tiene una enfermedad cardíaca o está en riesgo de una enfermedad cardíaca.

Modalidad 137: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el sujeto tiene fracción de eyección límite o reducida.

20 Modalidad 138: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el sujeto tiene fracción de eyección normal.

Modalidad 139: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 138, en donde el sujeto tiene una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca.

25 Modalidad 140: El método de la modalidad 139, en donde la mutación genética es una mutación de *PLN*.

Modalidad 141: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 140, en donde el sujeto tiene un nivel bajo o indetectable de expresión de DWORF en comparación con un sujeto sano.

30 Modalidad 142: Un método para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 143: El método de la modalidad 142, en donde el sujeto tiene una enfermedad o trastorno cardíaco.

Modalidad 144: El método de la modalidad 142, en donde el sujeto está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno cardíaco.

Modalidad 145: El método o una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía.

5 Modalidad 146: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía dilatada.

Modalidad 147: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio.

10 Modalidad 148: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio.

Modalidad 149: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

Modalidad 150: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 149, en donde el sujeto tiene un alelo de riesgo hereditario para una enfermedad o trastorno cardíaco.

15 Modalidad 151: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 150, en donde el alelo de riesgo hereditario comprende una mutación al gen *PLN*.

Modalidad 152: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación del promotor de *PLN*.

20 Modalidad 153: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación *PLN*^{L39stop}.

Modalidad 154: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación RC9.

Modalidad 155: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación R9L.

25 Modalidad 156: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una duplicación del gen *PLN*.

Modalidad 157: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación R14del.

30 Modalidad 158: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 157, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es con fracción de eyección reducida (HFrEF).

Modalidad 159: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 157, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es con fracción de eyección conservada (HFpEF).

Modalidad 160: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 159, en donde el método provoca la expresión del polipéptido de DWORF en el corazón del sujeto.

Modalidad 161: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 160, en donde el método provoca la expresión del polipéptido de DWORF en cardiomiocitos.

5 Modalidad 162: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 161, en donde el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en los músculos del sujeto excepto el corazón.

Modalidad 163: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 162, en donde el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en el hígado del sujeto.

10 Modalidad 164: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 163, en donde el método no provoca la expresión detectable del polipéptido de DWORF en fibroblastos cardíacos.

Modalidad 165: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 164, en donde el método mejora una o más medidas de la función cardíaca, opcionalmente el acortamiento fraccional y/o la dimensión interna ventricular izquierda (LVID).

15 Modalidad 166: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 165, en donde la mejora en la función cardíaca se observa desde la semana 2 hasta la semana 16.

Modalidad 167: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 166, en donde el método reduce la remodelación cardíaca.

20 Modalidad 168: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 166, en donde el método contrarresta una disminución en la expresión de DWORF en sujetos que padecen o están en riesgo de una enfermedad cardíaca.

Modalidad 169: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 168, en donde el virión de rAAV se administra mediante administración sistémica.

25 Modalidad 170: El método de la modalidad 169, en donde la administración sistémica se selecciona de inyección intravenosa o intracoronaria.

Modalidad 171: El método de la modalidad 169 o 170, en donde el rAAV se administra como una dosis unitaria.

30 Modalidad 172: El método de la modalidad 171, en donde la dosis unitaria comprende que comprende aproximadamente 3×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 1×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 9×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 8×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 7×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 6×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 5×10^{13} vg/kg o menos,

aproximadamente 4×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 3×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{13} vg/kg o menos o aproximadamente 1×10^{13} vg/kg o menos.

Modalidad 173: Un método para aliviar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 174: Un método para mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 175: Un método para prevenir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 176: Un casete de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una disposición de elementos 5' a 3', en donde los elementos comprenden:

i. uno o más promotores;

ii. opcionalmente uno o más potenciadores;

iii. opcionalmente uno o más intrones;

iv. uno o más transgenes;

v. opcionalmente una o más secuencias de WPRE; y

vi. opcionalmente una o más secuencias de poliadenilación, p(A).

Modalidad 177: El casete de expresión de la modalidad 176, en donde la disposición de elementos 5' a 3' se selecciona de:

i. 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

ii. 5'-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';

iii. 5'-potenciador-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';

iv. 5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

v. 5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

vi. 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-potenciador-3';

vii. 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

viii. 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

ix. 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-3';

x. 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; y

xi. 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'.

Modalidad 178: El casete de expresión de la modalidad 176 o la modalidad 177, en donde el transgén
5 tiene un aumento del nivel de expresión en comparación con un segundo casete de expresión que
comprende un polinucleótido que tiene una disposición de elementos de 5' a 3' que comprende: 5'-
promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'.

Modalidad 179: El casete de expresión de la modalidad 178, en donde el aumento del nivel de
expresión está entre aproximadamente 1.5 veces y aproximadamente 150 veces en comparación con
10 el segundo casete de expresión.

Modalidad 180: Un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una
proteína de la cápside y un genoma viral que comprende un casete de expresión de una cualquiera
de las modalidades 176 a 179, el casete de expresión flanqueado por repeticiones terminales
invertidas.

15 Modalidad 181: El rAAV de la modalidad 180, en donde el casete de expresión comprende un
transgén, en donde el transgén codifica un uso de polipéptido para tratar o prevenir una enfermedad
cardíaca o aliviar los síntomas asociados con una enfermedad cardíaca.

Modalidad 182: El rAAV de la modalidad 180 o la modalidad 181, en donde la proteína de la cápside
se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.

20 Modalidades numeradas de la invención II

Modalidad 1: Un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una proteína
de la cápside y un genoma viral que comprende un casete de expresión que comprende una secuencia
polinucleotídica que codifica un polipéptido unido operativamente a un promotor, el casete de
expresión flanqueado por repeticiones terminales invertidas, opcionalmente en donde el polipéptido
25 es para la expresión en una célula o tejido cardíaco y/o para su uso en el tratamiento o la prevención
de una enfermedad cardíaca.

Modalidad 2: El virión de rAAV de la modalidad 1, en donde el polipéptido se selecciona de
DWORF, JPH2, BAG3, CRYAB, isoforma Lamina A de LMNA, isoforma Lamina C de LMNA,
TNNT3, PLN, LAMP2a, LAMP2b, LAMP2c, isoforma DPI de DSP de LMNA, DPII de DSP de
30 LMNA, DSG2 y JUP.

Modalidad 3: El virión de rAAV de la modalidad 1 o 2, en donde el polipéptido comparte al menos
90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada de las

secuencias de polipéptidos en las tablas 2a y 2b.

Modalidad 4: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el promotor es un promotor de cTnT de pollo.

Modalidad 5: El virión de rAAV de la modalidad 4, en donde el promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11.

Modalidad 6: El virión de rAAV de la modalidad 4, en donde el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ ID NO: 11.

Modalidad 7: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el promotor es un promotor de cTnT humana.

Modalidad 8: El virión de rAAV de la modalidad 7, en donde el promotor de cTnT humana comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

Modalidad 9: El virión de rAAV de la modalidad 7, en donde el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

Modalidad 10: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 9, en donde el casete de expresión comprende además uno o más potenciadores.

Modalidad 11: El virión de rAAV de la modalidad 10, en donde el potenciador el uno o más potenciadores se seleccionan de un potenciador cardíaco ACTC1 y un potenciador α MHC.

Modalidad 12: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78.

Modalidad 13: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78.

Modalidad 14: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 79.

Modalidad 15: El virión de rAAV de la modalidad 11, en donde el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79.

Modalidad 16: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde el casete de expresión comprende además un intrón.

Modalidad 17: El virión de rAAV de la modalidad 16, en donde el intrón se selecciona de un intrón de CMV y un intrón quimérico.

Modalidad 18: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 80.

- Modalidad 19: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80.
- Modalidad 20: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81.
- 5 Modalidad 21: El virión de rAAV de la modalidad 17, en donde el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.
- Modalidad 22: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 21, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de WPRE.
- Modalidad 23: El virión de rAAV de la modalidad 22, en donde la secuencia de WPRE comparte al
10 menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26.
- Modalidad 24: El virión de rAAV de la modalidad 22, en donde la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.
- Modalidad 25: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de poliadenilación.
- 15 Modalidad 26: El virión de rAAV de la modalidad 25, en donde la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40.
- Modalidad 27: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 27.
- 20 Modalidad 28: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27.
- Modalidad 29: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.
- 25 Modalidad 30: El virión de rAAV de la modalidad 26, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comprende la SEQ ID NO: 28.
- Modalidad 31: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde el casete de expresión está flanqueado por las ITR.
- Modalidad 32: El virión de rAAV de la modalidad 31, en donde las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.
30
- Modalidad 33: El virión de rAAV de la modalidad 31, en donde las ITR comprenden una o más de

la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

Modalidad 34: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde el casete de expresión comprende un único promotor.

Modalidad 35: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde el casete de expresión comprende dos promotores.

Modalidad 36: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 35, en donde el casete de expresión comprende una única copia de una secuencia que codifica el polipéptido.

Modalidad 37: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 35, en donde el casete de expresión comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido.

Modalidad 38: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 37, en donde el casete de expresión comprende uno, dos, tres o cuatro potenciadores.

Modalidad 39: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 38, en donde el casete de expresión comprende uno o dos intrones.

Modalidad 40: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 39, en donde el casete de expresión comprende una o dos secuencias de WPRE.

Modalidad 41: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde el casete de expresión comprende una o dos secuencias de poliadenilación.

Modalidad 42: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 41, en donde el casete de expresión comprende aproximadamente 3.2 kb, aproximadamente, aproximadamente 3.3 kb, aproximadamente 3.4 kb, aproximadamente 3.5 kb, aproximadamente 3.6 kb, aproximadamente 3.7 kb o menos.

Modalidad 43: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 42, en donde el casete de expresión comprende aproximadamente 1.9 kb, aproximadamente 2.1 kb, aproximadamente 2.2 kb, aproximadamente 2.3 kb, aproximadamente 2.4 kb, aproximadamente 2.5 kb, aproximadamente 2.6 kb, aproximadamente 2.7 kb, aproximadamente 2.8 kb, aproximadamente 2.9 kb, aproximadamente 3.0 kb, aproximadamente 3.1 kb, aproximadamente 3.2 kb o más.

Modalidad 44: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de

DWOLF, la secuencia polinucleotídica comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia dentro de una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75 donde la secuencia o las secuencias que codifican DWOLF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWOLF) se reemplazan por una
5 secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWOLF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 45: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75,
10 opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWOLF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWOLF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWOLF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia dentro de una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75 donde la secuencia o las secuencias que codifican DWOLF (marco de lectura abierto o marcos
15 de lectura abierto que codifican DWOLF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWOLF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 46: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de
20 expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWOLF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWOLF). En algunas
25 modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWOLF, la secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWOLF (marco de lectura
30 abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWOLF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWOLF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que

también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 47: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una cualquiera de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 48: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 49: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades,

donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia de una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 50: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 51: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el casete de expresión comprende una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia de una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla

2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 52: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 143).

5 Modalidad 53: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside comparte al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una proteína de la cápside de AAV5 (SEQ ID NO: 144).

Modalidad 54: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica.

10 Modalidad 55: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside es una proteína de la cápside quimérica AAV5/AAV9.

Modalidad 56: El virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la proteína de la cápside se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.

15 Modalidad 57: Un casete de expresión que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido unido operativamente a un promotor, opcionalmente en donde el polipéptido es para la expresión en una célula o tejido cardíaco y/o para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca.

Modalidad 58: El casete de expresión de la modalidad 57, en donde el polipéptido se selecciona de DWORF, JPH2, BAG3, CRYAB, isoforma Lamina A de LMNA, isoforma Lamina C de LMNA,
20 TNNI3, PLN, LAMP2a, LAMP2b, LAMP2c, isoforma DPI de DSP de LMNA, DPII de DSP de LMNA, DSG2 y JUP, opcionalmente en donde el polipéptido comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada de las secuencias polipeptídicas en las tablas 2a y 2b.

25 Modalidad 59: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, en donde el promotor es un promotor de cTnT de pollo.

Modalidad 60: El casete de expresión de la modalidad 59, en donde el promotor de cTnT de pollo comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 11.

Modalidad 61: El casete de expresión de la modalidad 59, en donde el promotor de cTnT de pollo comprende la SEQ ID NO: 11.

30 Modalidad 62: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, en donde el promotor es un promotor de cTnT humana.

Modalidad 63: El casete de expresión de la modalidad 62, en donde el promotor de cTnT humana

comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

Modalidad 64: El casete de expresión de la modalidad 62, en donde el promotor de cTnT humana comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 13.

- 5 Modalidad 65: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 64, en donde el casete de expresión comprende además uno o más potenciadores.

Modalidad 66: El casete de expresión de la modalidad 65, en donde el potenciador el uno o más potenciadores se seleccionan de un potenciador cardíaco ACTC1 y un potenciador α MHC.

- 10 Modalidad 67: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 78.

Modalidad 68: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador cardíaco ACTC1 comprende la SEQ ID NO: 78.

Modalidad 69: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador α MHC comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 79.

- 15 Modalidad 70: El casete de expresión de la modalidad 66, en donde el potenciador α MHC comprende la SEQ ID NO: 79.

Modalidad 71: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 70, en donde el casete de expresión comprende además un intrón.

- 20 Modalidad 72: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 70, en donde el intrón se selecciona de un intrón de CMV y un intrón quimérico.

Modalidad 73: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón de CMV comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 80.

Modalidad 74: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón de CMV comprende la SEQ ID NO: 80.

- 25 Modalidad 75: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón quimérico comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 81.

Modalidad 76: El casete de expresión de la modalidad 72, en donde el intrón quimérico comprende la SEQ ID NO: 81.

- 30 Modalidad 77: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 76, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de WPRE.

Modalidad 78: El casete de expresión de la modalidad 77, en donde la secuencia de WPRE comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 26.

Modalidad 79: El casete de expresión de la modalidad 77, en donde la secuencia de WPRE comprende la SEQ ID NO: 26.

Modalidad 80: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 79, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia de poliadenilación.

5 Modalidad 81: El casete de expresión de la modalidad 80, en donde la secuencia de poliadenilación se selecciona de una secuencia de poliadenilación de BGH y una secuencia de poliadenilación de SV40.

10 Modalidad 82: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 27.

Modalidad 83: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de BGH comprende la SEQ ID NO: 27.

15 Modalidad 84: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comparte al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.

Modalidad 85: El casete de expresión de la modalidad 81, en donde la secuencia de poliadenilación de SV40 comprende la SEQ ID NO: 28.

Modalidad 86: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 85, en donde el casete de expresión está flanqueado por las ITR.

20 Modalidad 87: El casete de expresión de la modalidad 86, en donde las ITR comparten al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

Modalidad 88: El casete de expresión de la modalidad 86, en donde las ITR comprenden una o más de la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15.

25 Modalidad 89: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 88 que comprende un único promotor.

Modalidad 90: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 88 que comprende dos promotores.

30 Modalidad 91: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 90 que comprende una única copia de una secuencia que codifica el polipéptido.

Modalidad 92: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 90 que comprende dos copias de una secuencia que codifica el polipéptido.

Modalidad 93: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 92, que comprende uno, dos, tres o cuatro potenciadores.

Modalidad 94: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 93 que comprende uno o dos intrones.

5 Modalidad 95: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 94 que comprende una o dos secuencias de WPRE.

Modalidad 96: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 95 que comprende una o dos secuencias de poliadenilación.

10 Modalidad 97: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 96 que comprende aproximadamente 3.2 kb, aproximadamente, aproximadamente 3.3 kb, aproximadamente 3.4 kb, aproximadamente 3.5 kb, aproximadamente 3.6 kb, aproximadamente 3.7 kb o menos.

15 Modalidad 98: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 97 que comprende aproximadamente 1.9 kb, aproximadamente 2.1 kb, aproximadamente 2.2 kb, aproximadamente 2.3 kb, aproximadamente 2.4 kb, aproximadamente 2.5 kb, aproximadamente 2.6 kb, aproximadamente 2.7 kb, aproximadamente 2.8 kb, aproximadamente 2.9 kb, aproximadamente 3.0 kb, aproximadamente 3.1 kb, aproximadamente 3.2 kb o más.

20 Modalidad 99: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58 que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

30 Modalidad 100: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, que comprende una secuencia polinucleotídica de una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la

expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 20-24 o las SEQ ID NO: 45-75 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 101: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 102: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, que comprende una secuencia polinucleotídica de una cualquiera de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia de una cualquiera de la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la

presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 103: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 104: El casete de expresión de la modalidad 57, que comprende una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia de una cualquiera de la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 56, la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 58 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 105: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, que comprende una secuencia polinucleotídica que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un

polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia que comparte al menos 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 106: El casete de expresión de la modalidad 57 o 58, que comprende una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75, opcionalmente sin la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF). En algunas modalidades, donde el casete de expresión es para la expresión de un polipéptido distinto de DWORF, la secuencia polinucleotídica comprende una secuencia de una cualquiera de la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 75 en la que la secuencia o las secuencias que codifican DWORF (marco de lectura abierto o marcos de lectura abierto que codifican DWORF) se reemplazan por una secuencia o secuencias que codifican el polipéptido distinto de DWORF (por ejemplo, cualquier polipéptido descrito en la presente descripción, tal como cualquier polipéptido enumerado en la tabla 2b que también proporciona secuencias de tales polipéptidos).

Modalidad 107: El casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 99 a 106, en donde el casete de expresión no comprende una repetición terminal invertida 5' y una repetición terminal invertida 3' de la secuencia polinucleotídica.

Modalidad 108: Una composición farmacéutica que comprende el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56 y un portador farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57 a 107 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 109: Un estuche que comprende la composición farmacéutica de la modalidad 108.

Modalidad 110: Un método para aumentar una expresión del polipéptido en una célula que comprende poner en contacto una célula con el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 111: El método de la modalidad 110, en donde la célula es una célula cardíaca.

Modalidad 112: El método de la modalidad 111, en donde la célula cardíaca es un cardiomiocito.

Modalidad 113: El método de una cualquiera de las modalidades 110 a 112, en donde la expresión del polipéptido aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

5 Modalidad 114: El método de una cualquiera de las modalidades 110 a 113, en donde el contacto es *in vitro*.

Modalidad 115: El método de una cualquiera de las modalidades 110 a 113, en donde el contacto es *in vivo*.

10 Modalidad 116: Un método para aumentar una expresión del polipéptido en un tejido que comprende poner en contacto el tejido con el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 117: El método de la modalidad 116, en donde el tejido es tejido cardíaco.

15 Modalidad 118: El método de la modalidad 116 o 117, en donde la expresión del polipéptido aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

Modalidad 119: El método de una cualquiera de las modalidades 116 a 118, en donde el contacto es *in vitro*.

Modalidad 120: El método de la modalidad 116 o 118, en donde el contacto es *in vivo*.

20 Modalidad 121: Un método para aumentar una expresión del polipéptido en un órgano que comprende poner en contacto el órgano con el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 122: El método de la modalidad 121, en donde el órgano es un corazón.

25 Modalidad 123: El método de la modalidad 122, en donde el corazón está enfermo o está en riesgo de enfermedad.

Modalidad 124: El método de la modalidad 122 o la modalidad 123, en donde el corazón tiene fracción de eyección reducida o límite.

Modalidad 125: El método de la modalidad 122 o la modalidad 123, en donde el corazón tiene fracción de eyección normal.

30 Modalidad 126: El método de una cualquiera de las modalidades 122 a 125, en donde el corazón comprende una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca.

Modalidad 127: El método de la modalidad 126, en donde la mutación genética es una mutación de

PLN.

Modalidad 128: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 127, en donde el corazón tiene expresión del polipéptido baja o indetectable en comparación con un corazón sano.

Modalidad 129: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 128, en donde la expresión del polipéptido aumenta entre aproximadamente 1.5 veces y 150 veces.

Modalidad 130: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 129, en donde el contacto es *in vitro*.

Modalidad 131: El método de una cualquiera de las modalidades 121 a 129, en donde el contacto es *in vivo*.

Modalidad 132: Un método para aumentar una expresión del polipéptido en un sujeto que comprende administrar al sujeto el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 133: El método de la modalidad 132, en donde el sujeto es un animal.

Modalidad 134: El método de la modalidad 132, en donde el sujeto es un ser humano.

Modalidad 135: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 134, en donde la expresión del polipéptido aumenta en el corazón del sujeto.

Modalidad 136: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 135, en donde el sujeto tiene una enfermedad cardíaca o está en riesgo de una enfermedad cardíaca.

Modalidad 137: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el sujeto tiene fracción de eyección límite o reducida.

Modalidad 138: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el sujeto tiene fracción de eyección normal.

Modalidad 139: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 138, en donde el sujeto tiene una mutación genética asociada con una enfermedad cardíaca.

Modalidad 140: El método de la modalidad 139, en donde la mutación genética es una mutación de PLN.

Modalidad 141: El método de una cualquiera de las modalidades 132 a 140, en donde el sujeto tiene un nivel bajo o indetectable de la expresión del polipéptido en comparación con un sujeto sano.

Modalidad 142: Un método para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que necesita que comprende administrar al sujeto el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-

107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 143: El método de la modalidad 142, en donde el sujeto tiene una enfermedad o trastorno cardíaco.

Modalidad 144: El método de la modalidad 142, en donde el sujeto está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno cardíaco.

Modalidad 145: El método o una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía.

Modalidad 146: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es miocardiopatía dilatada.

Modalidad 147: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto de miocardio.

Modalidad 148: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto crónico de miocardio.

Modalidad 149: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 144, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es infarto agudo de miocardio.

Modalidad 150: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 149, en donde el sujeto tiene un alelo de riesgo hereditario para una enfermedad o trastorno cardíaco.

Modalidad 151: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 150, en donde el alelo de riesgo hereditario comprende una mutación al gen *PLN*.

Modalidad 152: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación del promotor de *PLN*.

Modalidad 153: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación *PLN*^{L39stop}.

Modalidad 154: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación RC9.

Modalidad 155: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación R9L.

Modalidad 156: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una duplicación del gen *PLN*.

Modalidad 157: El método de la modalidad 151, en donde la mutación al gen *PLN* es una mutación R14del.

Modalidad 158: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 157, en donde la enfermedad

o trastorno cardíaco es con fracción de eyección reducida (HFrEF).

Modalidad 159: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 157, en donde la enfermedad o trastorno cardíaco es con fracción de eyección conservada (HFpEF).

5 Modalidad 160: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 159, en donde el método provoca la expresión del polipéptido en el corazón del sujeto.

Modalidad 161: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 160, en donde el método provoca la expresión del polipéptido en cardiomiocitos.

Modalidad 162: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 161, en donde el método no provoca la expresión detectable del polipéptido en los músculos del sujeto excepto el corazón.

10 Modalidad 163: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 162, en donde el método no provoca la expresión detectable del polipéptido en el hígado del sujeto.

Modalidad 164: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 163, en donde el método no provoca la expresión detectable del polipéptido en fibroblastos cardíacos.

15 Modalidad 165: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 164, en donde el método mejora una o más medidas de la función cardíaca, opcionalmente el acortamiento fraccional y/o la dimensión interna ventricular izquierda (LVID).

Modalidad 166: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 165, en donde la mejora en la función cardíaca se observa desde la semana 2 hasta la semana 24.

20 Modalidad 167: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 166, en donde el método reduce la remodelación cardíaca.

Modalidad 168: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 166, en donde el método contrarresta una disminución en la expresión del polipéptido en sujetos que padecen o están en riesgo de una enfermedad cardíaca.

25 Modalidad 169: El método de una cualquiera de las modalidades 142 a 168, en donde la administración es mediante administración sistémica.

Modalidad 170: El método de la modalidad 169, en donde la administración sistémica se selecciona de inyección intravenosa o intracoronaria.

Modalidad 171: El método de la modalidad 169 o 170, en donde el rAAV se administra como una dosis unitaria.

30 Modalidad 172: El método de la modalidad 171, en donde la dosis unitaria comprende que comprende aproximadamente 3×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 1×10^{14} vg/kg o menos, aproximadamente 9×10^{13} vg/kg o menos,

aproximadamente 8×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 7×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 6×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 5×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 4×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 3×10^{13} vg/kg o menos, aproximadamente 2×10^{13} vg/kg o menos o aproximadamente 1×10^{13} vg/kg o menos.

5 Modalidad 173: Un método para aliviar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 174: Un método para mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco
10 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV de una cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 175: Un método para prevenir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el virión de rAAV de una
15 cualquiera de las modalidades 1 a 56, un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 57-107 o la composición de la modalidad 108.

Modalidad 176: Un casete de expresión que comprende un polinucleótido que comprende:

- i. uno o más promotores;
- ii. opcionalmente uno o más potenciadores;
- 20 iii. opcionalmente uno o más intrones;
- iv. uno o más transgenes, opcionalmente en donde el uno o más transgenes codifican uno o más polipéptidos para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca;
- v. opcionalmente una o más secuencias de WPRE; y
- vi. opcionalmente una o más secuencias de poliadenilación, p(A).

25 Modalidad 177: El casete de expresión de la modalidad 176, en donde la disposición de elementos 5' a 3' se selecciona de:

- (i) 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';
- (ii) 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';
- (iii) 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-promotor-transgén-WPRE-p(A);
- 30 (iv) 5'-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';
- (v) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';
- (vi) 5'-potenciador-potenciador-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3';

(vii) 5'-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-3';

(viii) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-potenciador-3';

(ix) 5'-potenciador-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

(x) 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-potenciador-potenciador-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

(xi) 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-p(A)-transgén-intrón-promotor-3';

(xii) 5'-promotor-intrón-transgén-WPRE-p(A)-promotor-intrón-transgén-p(A)-3'; y

(xiii) 5'-p(A)-WPRE-transgén-intrón-promotor-promotor-intrón-transgén-p(A)-3';

en donde opcionalmente el transgén codifica un polipéptido para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca.

Modalidad 178: El casete de expresión de la modalidad 176 o la modalidad 177, en donde el transgén tiene un aumento del nivel de expresión en comparación con un segundo casete de expresión que comprende un polinucleótido que tiene una disposición de elementos de 5' a 3' que comprende: 5'-promotor-transgén-WPRE-p(A)-3'.

Modalidad 179: El casete de expresión de la modalidad 178, en donde el aumento del nivel de expresión está entre aproximadamente 1.5 veces y aproximadamente 150 veces en comparación con el segundo casete de expresión.

Modalidad 180: Un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), que comprende una proteína de la cápside y un genoma viral que comprende un casete de expresión de una cualquiera de las modalidades 176 a 179, el casete de expresión flanqueado por repeticiones terminales invertidas.

Modalidad 181: El rAAV de la modalidad 180, en donde el casete de expresión comprende un transgén, en donde el transgén codifica un polipéptido para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca o aliviar los síntomas asociados con una enfermedad cardíaca.

Modalidad 182: El rAAV de la modalidad 180 o la modalidad 181 en donde la proteína de la cápside se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 145-200.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Casetes de expresión nuevos

El propósito de este estudio fue evaluar varios casetes de expresión modificados genéticamente para

determinar su capacidad de expresar un transgén en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidos humanos (hiPSC-CM) y un modelo de ratón.

El polinucleótido DWORF humano (hDWORF) (SEQ ID NO: 33) se insertó en casetes de expresión diseñados para inducir una fuerte expresión específica de cardiomiocitos mientras se mantiene un tamaño total de 3-4.7 kbp de longitud. Se generaron tres casetes de expresión únicos, pCR-HD1 (SEQ ID NO: 22), pCR-HD2 (SEQ ID NO: 23) y pCR-HD3. La figura 1 muestra una modalidad ilustrativa de cada casete de expresión, que contenía iteraciones de un promotor de troponina T cardíaca (véase la tabla 3), WPRE (SEQ ID NO: 26) y señal de poli(A) de BGH (SEQ ID NO: 27). Para evaluar la expresión de un transgén codificado por cada casete de expresión en los hiPSC-CM, el transgén de DWORF se reemplazó con GFP en cada casete de expresión, designado como CR-G1, CR-G2 y CR-G3 correspondiente a pCR-HD1, pCR-HD2 y pCR-HD3, respectivamente. Los casetes de expresión CR-G1, CR-G2 y CR-G3 se empacaron en viriones de rAAV mediante el uso de una proteína de la cápside de AAV6 (SEQ ID NO: 39). Las células se infectaron con cada virión de rAAV que contenía las variantes de casete de expresión a una MOI de 50,000 y la expresión de GFP se cuantificó mediante citometría de flujo. La figura 2 muestra que los casetes de expresión de pCR-G1, pCR-G2 y pCR-G3 mostraron altos niveles de expresión en los hiPSC-CM. Sorprendentemente, el constructo de doble transgén exhibió una expresión más baja, probablemente debido a la recombinación homóloga entre las secuencias repetidas en tándem. A continuación, los casetes de expresión que contenían hDWORF, pCR-HD1 y pCR-HD2 se evaluaron en un modelo de ratón de CD1 de tipo silvestre. Cada casete se empacó en viriones de rAAV mediante el uso de una proteína de la cápside de AAV9. Los viriones de rAAV (5×10^{11} vg) se administraron sistémicamente mediante inyección retroorbital en ratones de CD1 de tipo silvestre (N=2). Dos semanas después de la inyección, se sacrificaron a los animales y se evaluó la expresión de hDWORF en los corazones. La figura 3 muestra los resultados del casete de expresión de pCR-HD2 en aproximadamente un aumento de 2 veces en la expresión de hDWORF. Se concluyó que aumentar la longitud del promotor canónico de hTNNT2 de 600 pb a 1.5 kb, aumentar el tamaño total del vector de 1.9 kb a 3.2 kb y/o insertar un intrón dobla sorprendentemente la expresión génica.

Ejemplo 2: Evaluación en los hiPSC-CM

El propósito de este estudio fue evaluar la capacidad de las proteínas de la cápside quimérica para facilitar la infección de los hiPSC-CM con un virión de rAAV que contiene un casete de expresión que codifica una proteína de hDWORF marcado con HA y la proteína de la cápside quimérica.

Los casetes de expresión que codifican una proteína de hDWORF marcado con HA se empacaron

en viriones de rAAV con el uso de una de cinco proteínas de la cápside quiméricas. Las proteínas de la cápside quiméricas analizadas incluyen CR9-01 (SEQ ID NO: 29), CR9-10 (SEQ ID NO: 19), CR9-14 (SEQ ID NO: 30), TN44-07 (SEQ ID NO: 31) o TN47-10 (SEQ ID NO: 18), y la proteína de la cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 16) se usó como control. Los hiPSC-CM de tipo silvestre se infectaron a una MOI de 3900. Cinco días después de la infección, las células se fijaron y se tiñeron para SERCA2a y hDWORF marcado con HA. Se tomaron imágenes de las células teñidas (figura 4A) y se cuantificaron (figura 4A) mediante el uso de un generador de imágenes de citación y la expresión se normalizó a AAV9. La figura 4A muestra la expresión de hDWORF marcado con HA en cultivos celulares de hiPSC-CM infectados con viriones de rAAV que contienen las proteínas de la cápside quiméricas CR9-01, CR9-10, CR9-14 o TN44-07. Cada una de estas cápsides tuvo un rendimiento igual o mejor que la proteína de la cápside de AAV9 en la administración de un casete de expresión funcional.

Ejemplo 3: Evaluación en un modelo murino

El propósito de este estudio fue evaluar la capacidad de las proteínas de la cápside quiméricas para facilitar la infección del tejido cardíaco en ratones de tipo silvestre con un virión de rAAV que contiene un casete de expresión que codifica una proteína de hDWORF marcado con HA y la proteína de la cápside quimérica.

Los casetes de expresión que codifican una proteína de hDWORF marcado con HA se empacaron en viriones de rAAV mediante el uso de una de cinco proteínas de la cápside quiméricas. Las proteínas de la cápside quiméricas analizadas incluyen CR9-01 (SEQ ID NO: 29), CR9-10 (SEQ ID NO: 19), CR9-14 (SEQ ID NO: 30), TN44-07 (SEQ ID NO: 31) o TN47-10 (SEQ ID NO: 18), y la proteína de la cápside de AAV9 (SEQ ID NO: 16) se usó como control. Los viriones de rAAV se administraron mediante inyección retroorbital en ratones de tipo silvestre a una dosis de 5×10^{11} vg/ratón (N=3). Catorce días después de la inyección, los animales fueron sacrificados y se recolectó tejido cardíaco para el análisis de ARN y proteínas. La figura 5A muestra la expresión del ARN de hDWORF en tejido cardíaco infectado con la cápside indicada. Todos los niveles de expresión se normalizaron a los niveles de expresión en el grupo de AAV9. Los resultados indican que el suministro *in vivo* de viriones de rAAV empacados con CR9-01, CR9-10, CR9-14, TN44-07 y TN47-10 mostró un aumento de la expresión de hDWORF en comparación con el AAV9 parental. Los viriones de rAAV que contenían las cápsides CR9-10 y TN47-10 mostraron los niveles más altos de expresión en comparación con las otras cápsides evaluadas (aumento de ~9 veces y ~11 veces, respectivamente). La figura 5B muestra que la expresión de la proteína de hDWORF confirmó

los niveles de expresión del ARN en el tejido cardíaco, lo que indica que el ARN de hDWORF se tradujo en proteína en las células infectadas y que las cápsides modificadas aumentaron drásticamente la expresión de la proteína.

Ejemplo 4: Genoterapia con DWORF en un modelo PLN-R14^{Δ/Δ}

5 El propósito de este estudio fue evaluar la capacidad de los viriones de rAAV que contienen un casete de expresión que codifica una proteína mDWORF para reducir los síntomas asociados con miocardiopatía en ratones que albergan la mutación de eliminación de PLN-R14.

Los ratones transgénicos que expresan un gen PLN homocigoto que alberga la eliminación de arginina 14 (PLN-R14^{Δ/Δ}) recapitulan la miocardiopatía humana, exhiben anomalías histopatológicas similares y muerte prematura (Haghighi K y otros *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 103:1388-1393 (2006)). En particular, los ratones transgénicos pueden usarse como un modelo de miocardiopatía dilatada. El modelo es significativamente más grave que un inactivador de *MLP*^{-/-} y es clínicamente relevante, ya que no hay pacientes conocidos con miocardiopatía inactivada de MLP. En este estudio, se inyectaron animales homocigotos de tres semanas de vida PLN-R14^{Δ/Δ} con la solución salina equilibrada de Hank (HBSS) como control simulado o viriones de rAAV compuestos por el casete de expresión de pCR-MD1 (SEQ ID NO: 20) y la proteína de la cápside de AAV9. A los ratones PLN-R14^{Δ/Δ} se le administraron viriones de rAAV mediante inyección retroorbital con una dosis en el intervalo de 5×10^{12} vg/kg a 5×10^{13} vg/kg (N=7-8/grupo). La fracción de eyección y el acortamiento fraccional se evaluaron mediante ecocardiografía como marcadores de la función cardíaca a las 6.5 semanas de edad. La figura 6A muestra una mejora dependiente de la dosis en la fracción de eyección en comparación con el control simulado (p =0.035). La figura 6B muestra una mejora dependiente de la dosis en el acortamiento fraccional en comparación con el control simulado (p=0.028).

En conjunto, estos resultados indican que la administración sistémica de viriones de rAAV que expresan DWORF mejora la función cardíaca en un modelo animal de miocardiopatía. La observación de este efecto en ratones tratados a las tres semanas de vida demuestra que esta genoterapia puede tratar y prevenir el desarrollo de la miocardiopatía hipertrófica (HCM).

Ejemplo 5: Expresión de DWORF mediada por rAAV

Los casetes de expresión se empacaron con la cápside de AAV9 en viriones de rAAV y se inyectaron en ratones C57Bl6 de tipo silvestre de 4 semanas de edad a una dosis de 5×10^{13} vg/kg (N=4). Se extrajeron corazones de ratón a las 3 semanas después de la inyección. La expresión de la proteína DWORF se determinó mediante inmunoelectrotransferencias y se cuantificó (figura 8, tabla 10). Se

usó un ratón transgénico (Tg-dwarf) con un alto nivel de expresión de DWORF como control positivo.

Los resultados muestran que las combinaciones de promotores y potenciadores específicos y su orientación en el casete de expresión conducen a diferentes niveles de expresión de DWORF. Los casetes de expresión específicos usados en este ejemplo y los elementos asociados y su orientación se muestran en las figuras 7A-7C. La expresión de DWORF aumentó con elementos añadidos en comparación con el promotor solo, pero el grado de aumento de la expresión de DWORF no fue predecible en función de los elementos y la orientación solos.

La figura 8A muestra la estrategia para evaluar la expresión del transgén (DWORF) en cardiomiocitos de ratones sin tratamiento previo. Tres semanas después de la inyección, se sacrificaron a los animales y se evaluó la expresión de DWORF en los corazones. La figura 8B muestra los resultados del análisis de expresión para 16 constructos de AAV con varios elementos reguladores y disposiciones para aumentar la expresión selectiva de CM del transgén (DWORF). En particular, la figura 8B muestra la expresión de DWORF en cardiomiocitos de ratón C57BL6 de tipo silvestre extraídos tres semanas después de la inyección retroorbital con vectores AAV9:DWORF según lo evaluado mediante inmunoelectrotransferencia; los paneles de inmunoelectrotransferencia inferiores muestran la expresión de GAPDH como un control positivo. La cuantificación de estos datos en la figura 8C reveló que las combinaciones de promotores y potenciadores específicos y su orientación en el casete de expresión dan como resultado diferentes niveles de expresión del transgén. Se usó un ratón transgénico (Tg-dwarf) con un alto nivel de expresión de DWORF como control positivo en este ejemplo.

Para cada casete de expresión, la expresión de DWORF se normalizó al nivel observado para el casete de expresión de pCRmD1, que solo tiene el promotor de cTnT humana sin elementos potenciadores añadidos. Al añadir el potenciador ACTC1 (pHZ15) o el potenciador α MHC (pHZ17) aumentó la expresión de DWORF aproximadamente 3 veces a aproximadamente 4 veces con relación a pCRmD1. Al añadir el intrón de CMV (pHZ20) se observó que aumentaba la expresión de DWORF aproximadamente 5 veces. Al combinar el promotor, un único potenciador y un intrón (pHZ22 y pHZ23) no aumentó significativamente la expresión de DWORF en comparación con ningún elemento solo. Al combinar ambos potenciadores con el promotor solo aumentó marginalmente la expresión de DWORF a aproximadamente 6 a 8 veces en comparación con el promotor solo. Sorprendente, la combinación de ambos potenciadores, un promotor y un intrón aumentó la expresión de DWORF aproximadamente 10 a 16 veces. Curiosamente, el orden de 5' a

3' de los potenciadores desempeña un papel preciso en la regulación de la expresión de proteínas. Al orientar el potenciador ACTC1 5' al segundo potenciador (pHZ16 o pHZ21) parece aumentar la expresión de DWORF en comparación con orientar el potenciador ACTC1 3' al segundo potenciador (pHZ18 o pHZ19). Al incluir un transgén DWORF optimizado por codones (pHZ24) también aumentó la expresión.

Tabla 10. Expresión de DWORF

Casete de expresión	Aumento de veces de la expresión de DWORF sobre el promotor solamente
pCRmD1	1.0
pHZ15	3.9
pHZ16	8.2
pHZ17	3.3
pHZ18	6.0
pHZ19	10.0
pHZ20	4.8
pHZ21	16.6
pHZ22	5.0
pHZ23	6.5
pHZ24	8.2
pHZ25	108.0
pHZ33	94.2
pHZ34	112.6
pHZ69	139.3
pHZ72	41.2
pHZ75	60.6
Tg-DWORF (Control positivo)	113.7

Si bien la adición de diversos elementos reguladores aumentó en gran medida la expresión de DWORF, la adición de más copias del transgén (pHZ25, pHZ33, pHZ34, pHZ69, pHZ72 y pHZ75) tiene un impacto sinérgico inesperado en los niveles de DWORF. Usamos diferentes potenciadores, promotores, intrones y DWORF optimizado por codones en cada copia para evitar la recombinación homóloga entre las secuencias repetidas en tándem. Los vectores de copias dobles tienen una expresión de aproximadamente 40 a 140 veces mayor que DWORF bajo el control transcripcional del promotor solo. Sorprendentemente, la orientación de las dos copias tiene un papel inesperado en la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, una orientación de cola a cola muestra la mejor expresión, seguido de arreglos de cabeza a cabeza y de cabeza a cola. Los resultados también sugieren que pueden usarse diferentes arreglos de las dos copias del transgén para ajustar la expresión

del transgén.

Ejemplo 6: Efecto de la expresión de DWORF en la fracción de eyección

El efecto de la expresión de DWORF mediada por rAAV en la fracción de eyección se determinó en un modelo de miocardiopatía dilatada (DCM) con inactivación de MLP (MLP-KO). Se probaron tres de los viriones de rAAV, que incluyen aquellos con genomas de vector que tienen casetes de expresión de única copia pHZ19 y pHZ21, y uno que tiene un casete de expresión de copia doble pHZ34. Los ratones MLP-KO recibieron dosis de pHZ19 a 5×10^{13} vg/kg, pHZ21 a 5×10^{13} vg/kg o pHZ34 a 1×10^{13} vg/kg. Los viriones se administraron mediante inyección retroorbital a las 6 semanas de vida, momento en el cual los ratones presentaban insuficiencia cardíaca moderada. Se accedieron a las funciones cardíacas mediante ecocardiografía a las 3, 6, 9, 12, 16 y 20 semanas después del tratamiento. Como se muestra en la figura 9, pHZ21 a una dosis de 5×10^{13} vg/kg mejoró significativamente la fracción de eyección (14.4 %) a las 16 semanas después de la inyección del virus en comparación con el grupo de HBSS. Si bien pHZ21 solo tiene una expresión de DWORF 1.6 veces mayor que pHZ19, esta mejora modesta en la expresión parece tener un efecto muy profundo en la mejora de la función cardíaca. La dosis de pHZ34 es cinco veces menor que la de pHZ19 y pHZ21, pero logró una mejora similar a la de pHZ21 y una mejora mejor que la de pHZ19, lo que resalta la importancia de la expresión de DWORF.

Tres de los casetes de expresión de DWORF se probaron en otro modelo de DCM bien caracterizado, el modelo de inactivación condicional cardíaca BAG3 (BAG3-cKO). Los casetes de expresión de DWORF se probaron en este modelo incluido un vector de una única copia, el pHZ21 y dos vectores de copias dobles, pHZ72 y pHZ75. Los ratones BAG3-cKO recibieron dosis de 5×10^{13} vg/kg de AAV9-pHZ21, AAV9-pHZ72 y AAV9-pHZ75. Los viriones se suministraron mediante inyección retroorbital a las 8 semanas de vida cuando los ratones ya habían desarrollado insuficiencia cardíaca moderada. Se accedieron a las funciones cardíacas mediante ecocardiografía a las 3 y 6 semanas después del tratamiento. Como se muestra en la figura 10, pHZ72 a una dosis de 5×10^{13} vg/kg mejoró sustancialmente la fracción de eyección (7.4 %) a las 6 semanas después de la inyección del virus en comparación con el grupo de HBSS, lo que sugiere que dicha genoterapia con DWORF optimizada puede mejorar la función cardíaca en este modelo.

Ejemplo 7: Efecto de los constructos de DWORF en un modelo de ratón MLP-KO DCM grave

El propósito de este estudio fue evaluar cómo los vectores de DWORF optimizados pueden mejorar la función cardíaca y la capacidad de ejercicio en un modelo de miocardiopatía dilatada con MLP inactivada (MLP-KO) bien caracterizada.

La figura 11A es el diagrama esquemático del diseño del estudio. Se probaron tres de los viriones de rAAV, que incluyen aquellos con genomas de vector que tienen casetes de expresión de única copia pHZ19 y pHZ21, y uno que tiene un casete de expresión de copia doble pHZ34. Los ratones MLP-KO recibieron dosis de pHZ19 a 5×10^{13} vg/kg, pHZ21 a 5×10^{13} vg/kg o pHZ34 a 1×10^{13} vg/kg. Los viriones se administraron mediante inyección retroorbital a las 6 semanas de vida, momento en el cual los ratones presentaban insuficiencia cardíaca moderada. Se accedieron a las funciones cardíacas mediante ecocardiografía a las 3-4 hasta las 24 semanas después del tratamiento. Los ratones MLP-KO tienen una capacidad de ejercicio limitada en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre. Para evaluar qué cantidad de genoterapia con DWORF puede mejorar la capacidad de ejercicio en ratones MLP-KO, se permitió a los ratones correr en una cinta de correr de roedor y se monitoreó su duración de corrida a las 26 semanas.

Como se muestra en la figura 11B y la figura 11C, pHZ21 a una dosis de 5×10^{13} vg/kg mejoró significativamente la fracción de eyección (14.3 %) a las 24 semanas después de la inyección del virus en comparación con el grupo de HBSS. Si bien pHZ21 solo tiene una expresión de DWORF 1.6 veces mayor que pHZ19, esta mejora modesta en la expresión parece tener un efecto muy profundo en la mejora de la función cardíaca. La dosis de pHZ34 es cinco veces menor que la de pHZ19 y pHZ21, pero logró una mejora similar a la de pHZ21 y una mejora superior a la de pHZ19, lo que resalta la importancia de la expresión de DWORF. La figura 11D y la figura 11E muestran que los ratones MLP-KO tienen una capacidad de ejercicio limitada en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre. pHZ21, el mejor vector de DWORF para mejorar la fracción de eyección, también mejoró significativamente la capacidad de ejercicio, que incluye la distancia de carrera y el tiempo hasta el agotamiento, en el modelo de ratón MLP KO DCM, 26 semanas después del tratamiento con relación al control con solución salina.

En general, este estudio muestra que DWORF suministrado por AAV mitigó la disfunción contráctil y mejoró la capacidad de ejercicio en este modelo de MLP-KO DCM. Los casetes de AAV:DWORF expresaron niveles más altos de DWORF, lo que respalda el grado más significativo de eficacia que fue duradero hasta 24 semanas. Estos resultados muestran que la genoterapia con DWORF puede usarse para normalizar la homeostasis del calcio y limitar el avance de la enfermedad.

Ejemplo 8: Tolerabilidad de la genoterapia con DWORF en ratones sin tratamiento previo

El propósito de este estudio fue evaluar la tolerabilidad de la genoterapia con DWORF en ratones sin tratamiento previo. La figura 12A es el diagrama esquemático del diseño del estudio. Los ratones sin tratamiento previo recibieron dosis de control con solución salina HBSS o vector AAV9:pHZ21

en dos dosis: 5×10^{13} vg/kg y 2×10^{14} vg/kg. Los virus se administraron mediante inyección intraperitoneal (IP) en el día posnatal 3 (P3). Las funciones cardíacas se evaluaron mediante ecocardiografía 4 semanas después de la inyección viral.

La figura 12B muestra que el AAV9:pHZ21 es bien tolerado en ratones de tipo silvestre hasta 2×10^{14} vg/kg. En comparación con el grupo de control con solución salina, no hay diferencias en el peso corporal, la fracción de eyección, la frecuencia cardíaca y la masa ventricular izquierda (masa LV) para aquellos grupos que recibieron dosis con AAV9:pHZ21.

Incorporación por referencia

Diversas referencias tales como patentes, solicitudes de patentes, y publicaciones se citan en la presente descripción, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. Además, todas las referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan específicamente como referencia para describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.