

REIVINDICACIONES

1. Un elemento regulador de ácido nucleico recombinante para mejorar la expresión génica específica del músculo que comprende al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma seleccionados de un elemento regulador específico del diafragma que consta de la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 2 (por ejemplo, Dph-CRE02) o un fragmento funcional del mismo, un elemento regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 3 (por ejemplo, Dph-CRE04) o un fragmento funcional del mismo, y un regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 4 (por ejemplo, Dph-CRE06) o un fragmento funcional del mismo; y un elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón que consta de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (por ejemplo, CSk-SH5) o un fragmento funcional de la misma.

2. El elemento regulador de ácidos nucleicos según la reivindicación 1 comprende al menos:

a) el regulador específico del diafragma que consta de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 4 (por ejemplo, Dph-CRE06) o un fragmento funcional del mismo;

b) el elemento regulador específico del músculo esquelético y del corazón que consiste en la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (por ejemplo, CSk-SH5) o un fragmento funcional del mismo; y

c1) los elementos reguladores específicos del diafragma que consisten en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 2 (por ejemplo, Dph-CRE02) o un fragmento funcional de los mismos, o

c2) el elemento regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 3 (por ejemplo, Dph-CRE04) o un fragmento funcional del mismo, o

c3) ambos elementos reguladores específicos del diafragma de c1) y c2).

3. El elemento regulador de ácido nucleico según las reivindicaciones 1 o 2 comprende un elemento regulador específico del diafragma que consta de la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO:7 (Dph-CRE04-CRE06) o SEQ ID NO:8 (Dph-CRE06 -CRE04), y el elemento regulador específico del músculo esquelético y del corazón que consta de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (CSk-SH5) o un fragmento funcional de la misma.

4. El elemento regulador de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 3, comprende un elemento regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 9 (Dph-CRE02-CRE04-CRE06) y el elemento regulatorio específico del músculo esquelético y de corazón, que consiste en la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (CSk-SH5) o un fragmento funcional del mismo.

5. El elemento regulador de ácido nucleico según la reivindicación 4, comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO:14 (Dph-CRE02 - Dph-CRE04 - Dph-CRE06 - CSk-SH5).

6. Un casete de expresión de ácido nucleico que comprende un elemento regulador de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, unido operativamente a un promotor y un transgén, preferiblemente un transgén con codones optimizados.

7. El casete de expresión de ácido nucleico según la reivindicación 6, en el que el promotor es un promotor específico de músculo, preferiblemente el promotor Spc5-12 como se define por SEQ ID NO:15.

8. El casete de expresión de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 6 u 7, en el que el transgén codifica un sarcoglicano, preferiblemente β -sarcoglicano, más preferiblemente β -sarcoglicano humano.

9. El casete de expresión de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde el elemento regulador de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO:14 (Dph-CRE02 - Dph-CRE04 - Dph-CRE06 - CSK- SH5), donde el promotor es el promotor Spc5-12 como se define en SEQ ID NO: 15, y donde el transgén codifica β -sarcoglicano, preferiblemente donde el casete de expresión comprende además el intrón del Minute Virus of Mouse (MVM) como se establece en SEQ ID NO: 16 y una señal de poliadenilación como se define en SEQ ID NO: 17.

10. Un vector, preferiblemente un vector viral adenoasociado (AAV), más preferiblemente un vector AAV9, que comprende el elemento regulador de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el casete de expresión de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9

11. Una composición farmacéutica que comprende el casete de expresión de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, o el vector según la reivindicación 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un método *in vitro*, para expresar un producto transgénico en células musculares, preferiblemente células musculares en el diafragma, músculo liso, del músculo de esquelético y/o de corazón, más preferiblemente células musculares en el diafragma, del músculo de esquelético y/o de corazón que comprenden:

- introducir el casete de expresión de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, o el vector según la reivindicación 10 en dichas células musculares;

- expresar el producto transgénico en las células musculares.