

REIVINDICACIONES

1. Una planta de frambuesa negra o parte de ella que comprende por lo menos una (p. ej., una o más) mutación en un gen endógeno *TERMINAL FLOWER 1 (TFL1)* (p. ej., uno o más genes *TFL1*) que codifica un polipéptido TFL1.
2. La planta de frambuesa negra o parte de ella, donde la por lo menos una mutación es una mutación negativa dominante, una mutación semidominante, a mutación de pérdida de función débil, una mutación nula, o una mutación hipomórfica, de manera opcional, donde la por lo menos una mutación produce un alelo nulo.
3. La planta de frambuesa negra o parte de ella de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la por lo menos una mutación es una sustitución de base, una delección de base y/o una inserción de base.
4. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la por lo menos una mutación comprende una sustitución de base a una A, una T, una G, o una C.
5. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la por lo menos una mutación es una delección o una inserción de por lo menos un par de bases.
6. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones 1–3 o 5, donde la por lo menos una mutación es una delección de base o una inserción de base de alrededor de 1 par de bases a alrededor de 100 pares de bases consecutivos.
7. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones 1–3, 5 o 6, donde la delección es alrededor de 3 pares de bases a alrededor de 200 pares de bases.

8. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones 1–3 o 5–7, donde la inserción o delección produce una mutación dentro de marco o una o mutación fuera de marco, de manera opcional, donde la mutación fuera de marco produce un codón de detención prematuro.
9. La planta de frambuesa negra o parte de ella de la reivindicación 8, donde la inserción es una inserción de un par de bases.
10. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones 6–9, donde la por lo menos una mutación en un gen *TFL1* endógeno logra un polipéptido TFL1 truncado y/o polipéptido TFL1 no detectable.
11. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el gen *TFL1* endógeno (a) comprende una secuencia que tiene por lo menos 80 % (p. ej., 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100 %) de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de nucleótidos de **SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, y/o SEQ ID NO: 80**, o (b) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95**, (c) codifica un polipéptido que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 71** y/o (d) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 75**.
12. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la por lo menos una mutación es una mutación no natural.
13. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la planta de frambuesa negra que comprende la por lo menos una mutación exhibe un fenotipo de tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más

características de rendimiento mejoradas en comparación con una planta de frambuesa negra de control.

14. La planta de frambuesa negra o parte de ella de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la por lo menos una mutación produce un gen *TFL1* mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de **SEQ ID NO: 77**, **SEQ ID NO: 78** y/o **SEQ ID NOs: 96–99**, y/o que codifica un polipéptido TFL1 mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 79** o **SEQ ID NO: 100**.

15. Una célula vegetal de frambuesa negra, que comprende un sistema de edición que comprende:

- (a) una proteína efectora CRISPR–Cas; y
- (b) un ácido nucleico guía (ARNg, ADNg, ARNcr, ADNcr, ARNsg, ADNsg) que comprende una secuencia espaciadora con complementariedad a un gen objetivo endógeno que codifica un polipéptido TFL1 en la célula vegetal de frambuesa negra.

16. La célula vegetal de frambuesa negra de la reivindicación 15, donde el sistema de edición genera una mutación en el gen objetivo endógeno.

17. La célula vegetal de frambuesa negra de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, donde el gen objetivo endógeno: (a) comprende una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de nucleótidos de **SEQ ID NO: 69**, **SEQ ID NO: 70**, y/o **SEQ ID NO: 80**, (b) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74** y/o **SEQ ID NOs: 83–95**, (c) codifica una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 71**, y/o (d) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NOs: 75**.

18. La célula vegetal de frambuesa negra cualquiera de las reivindicaciones 16–17, donde el ácido nucleico guía comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de **SEQ ID NOs: 76, 81 y/o 82**.

19. Una célula vegetal de frambuesa negra que comprende por lo menos una mutación dentro de un gen *TFL1* endógeno, donde la por lo menos una mutación es una sustitución de base, inserción de base o una delección de base que se introduce usando un sistema de edición que comprende un dominio de unión de ácido nucleico que se une a un sitio objetivo en el gen *TFL1* endógeno.

20. La célula vegetal de frambuesa negra de la reivindicación 19, donde la mutación produce un alelo nulo o un noqueo por desactivación del gen *TFL1* endógeno.

21. La célula vegetal de frambuesa negra de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, donde el sitio objetivo es dentro de una región del gen *TFL1*, donde dicha región comprende una secuencia que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95**, y/o que codifica una secuencia que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 75**.

22. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–21, donde el sistema de edición además comprende una nucleasa, y el dominio de unión de ácido nucleico se une a un sitio objetivo dentro de una secuencia que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de nucleótidos de **SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, y/o SEQ ID NO: 80** y/o una secuencia que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95**, y la por lo menos una mutación se realiza mediante la escisión por la nucleasa.

23. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–22, donde la por lo menos una mutación es una inserción y/o una delección.

24. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–23, donde la por lo menos una mutación comprende una mutación puntual.
25. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–24, donde la por lo menos una mutación es una inserción de un par de bases que produce una mutación fuera de marco, de manera opcional, para lograr un codón de detención prematuro.
26. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–25, donde la por lo menos una mutación es una mutación no natural.
27. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–26, donde la por lo menos una mutación es una mutación nula, una mutación negativa dominante, una mutación semidominante, a mutación de pérdida de función débil, o una mutación hipomórfica.
28. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–27, donde la nucleasa es una nucleasa de dedos de zinc, una nucleasa efectora de tipo activador de la transcripción (TALEN), una endonucleasa (p. ej., Fok1) o una proteína efectora CRISPR–Cas.
29. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–28, donde el dominio de unión de ácido nucleico es un dedo de zinc, un dominio de unión de ADN de tipo activador de la transcripción (TAL), un Argonaute o un dominio de unión de ADN efector CRISPR–Cas.
30. La célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–29, donde la por lo menos una mutación produce un gen *TFL1* mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de **SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78 y/o SEQ ID NOs: 96–99**, y/o que codifica un

polipéptido TFL1 mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 79** y/o **SEQ ID NO: 100**.

31. Una planta de frambuesa negra regenerada a partir de la célula vegetal de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 19–30.

32. La planta de frambuesa negra de la reivindicación 31, donde la planta de frambuesa negra exhibe un fenotipo de un tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más características de rendimiento mejoradas en comparación con una planta de frambuesa negra de control.

33. Un método para producir/mejorar una planta de frambuesa negra editada libre de transgenes, que comprende:

cruzar la planta de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 1–18, 31 o 32 con una planta de frambuesa negra libre de transgenes, de modo de introducir así la por lo menos una mutación en la planta de frambuesa negra que está libre de transgenes; y
seleccionar una planta de frambuesa negra de progenie que comprende la por lo menos una mutación y que está libre de transgenes, a fin de producir así una planta de frambuesa negra editada libre de transgenes.

34. Un método para proporcionar una pluralidad de plantas de frambuesa negra que tienen un tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más características de rendimiento mejoradas, donde el método comprende plantar dos o más plantas de frambuesa negra de cualquiera de las reivindicaciones 1–18, 31 o 32 en un área de cultivo, a fin de proporcionar una pluralidad de plantas de frambuesa negra que tienen un tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más características de rendimiento mejoradas en comparación con una pluralidad de plantas de frambuesa negra de control.

35. Un método para producir una planta de frambuesa negra, que comprende:

(a) poner en contacto una población de células vegetales de frambuesa negra que comprenden por lo menos un gen *TFL1* endógeno con una nucleasa unida a un dominio de unión de ácido nucleico (p. ej., un sistema de edición) que se une a un sitio objetivo en el por lo menos un gen *TFL1* endógeno, donde el por lo menos un gen *TFL1* endógeno:

(i) comprende una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, y/o SEQ ID NO: 80,**

(ii) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95,**

(iii) codifica una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NOs: 71, y/o**

(iv) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NOs: 75;**

(b) seleccionar una célula vegetal de frambuesa negra de dicha población que comprende una mutación en el por lo menos un gen *TFL1* endógeno; y

(c) cultivar la célula vegetal de frambuesa negra seleccionada hasta una planta de frambuesa negra.

36. El método de la reivindicación 35, donde la mutación en el por lo menos un gen *TFL1* endógeno produce un alelo nulo del gen *TFL1* endógeno.

37. Un método para reducir el tiempo hasta la floración, aumentar la duración del tiempo de floración, proporcionar un patrón de crecimiento de planta más determinado, y/o proporcionar uno o más rasgos de rendimiento mejorados en una planta de frambuesa negra o parte de ella, que comprende:

(a) poner en contacto una célula vegetal de frambuesa negra que comprende un gen *TFL1* endógeno con una nucleasa que se dirige al gen *TFL1* endógeno, donde la nucleasa está unida a un dominio de unión de ácido nucleico que se une a un sitio objetivo en el gen *TFL1* endógeno, donde el gen *TFL1* endógeno:

(i) comprende una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, y/o SEQ ID NO: 80,**

(ii) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95,**

(iii) codifica una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NOs: 71, y/o**

(iv) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NOs: 75; y**

(b) cultivar la célula vegetal de frambuesa negra hasta una planta de frambuesa negra que comprende una mutación en el gen *TFL1* endógeno, a fin de reducir así el tiempo hasta la floración, aumentar la duración del tiempo de floración, proporcionar un patrón de crecimiento de planta más determinado, y/o proporcionar uno o más rasgos de rendimiento mejorados en la planta de frambuesa negra o parte de ella.

38. Un método para producir una planta de frambuesa negra o parte de ella que comprende por lo menos una célula que tiene un gen *TFL1* endógeno con una mutación, donde el método comprende poner en contacto un sitio objetivo en un gen *TFL1* endógeno en la planta de frambuesa negra o parte de ella, con una nucleasa que comprende un dominio de escisión y un dominio de unión de *ADN*, donde el dominio de unión de ácido nucleico se une a un sitio objetivo en el gen *TFL1* endógeno, donde el gen *TFL1* endógeno:

(a) comprende una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, y/o SEQ ID NO: 80,**

(b) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95,**

(c) codifica una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NOs: 71, y/o**

(d) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NOs: 75**, a fin de producir así la planta de frambuesa negra o parte de ella que comprende por lo menos una célula que tiene un gen *TFL1* endógeno con una mutación.

39. Un método para producir una planta de frambuesa negra o parte de ella que comprende un gen *TFL1* endógeno mutado y exhibe un tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más características de rendimiento mejoradas, donde el método comprende poner en contacto un sitio objetivo en un gen *TFL1* endógeno en la planta de frambuesa negra o parte de ella con una nucleasa que comprende un dominio de escisión y un dominio de unión de ADN, donde el dominio de unión de ácido nucleico se une a un sitio objetivo en el gen *TFL1* endógeno, donde el gen *TFL1* endógeno:

(a) comprende una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, y/o SEQ ID NO: 80**,

(b) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74 y/o SEQ ID NOs: 83–95**,

(c) codifica una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NOs: 71**, y/o

(d) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NOs: 75**, a fin de producir así la planta de frambuesa negra o parte de ella que comprende un gen *TFL1* endógeno que tiene una mutación y exhibe un tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más características de rendimiento mejoradas.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–39, donde la nucleasa escinde el gen *TFL1* endógeno, de modo de introducir así la mutación en el gen *TFL1* endógeno.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–40, donde la mutación es una mutación no natural.
42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–41, donde la por lo menos una mutación es una sustitución de base, una delección de base y/o una inserción de base.
43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–42, donde la por lo menos una mutación comprende una sustitución de base a una A, una T, una G, o una C.
44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–42, donde la por lo menos una mutación es una delección o una inserción de por lo menos un par de bases.
45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–42 o 44, donde la por lo menos una mutación es una delección de base o una inserción de base de alrededor de 1 par de bases a alrededor de 100 pares de bases consecutivos.
46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–42, 44 o 45, donde la delección de base es alrededor de 3 pares de bases a alrededor de 200 pares de bases.
47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–42, 44, o 45, donde la inserción de base es una inserción de un par de bases.
48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–42 o 44–47, donde la inserción de base o delección de base produce una mutación dentro del marco o una mutación fuera de marco, de manera opcional, donde la mutación fuera de marco produce un codón de detención prematuro.
49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–48, donde la mutación es una mutación no natural.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–49, donde la por lo menos una mutación en un gen *TFL1* endógeno produce un polipéptido TLF1 truncado y/o polipéptido TFL1 no detectable.
51. El método de la reivindicación 50, donde el truncamiento es un truncamiento C-terminal que comprende un truncamiento de un polipéptido que comprende una secuencia que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 71**.
52. El método de la reivindicación 51, donde el truncamiento C-terminal comprende una delección de por lo menos 1 residuo de aminoácido, de manera opcional, un truncamiento de alrededor de 1 residuo a alrededor de 65 residuos.
53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–52, donde la nucleasa es una nucleasa de dedos de zinc, nucleasa efectora de tipo activador de la transcripción (TALEN), endonucleasa (p. ej., Fok1) o una proteína efectora CRISPR–Cas.
54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–53 donde el dominio de unión de ácido nucleico es un dedo de zinc, dominio de unión de ADN de tipo activador de la transcripción (TAL), Argonaute o un dominio de unión de ADN efector CRISPR–Cas.
55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35–54, donde la por lo menos una mutación produce un gen *TFL1* mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de **SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78 y/o SEQ ID NOs: 96–99**, y/o que codifica un polipéptido TFL1 mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 79 y/o SEQ ID NO: 100**.
56. Una planta producida por cualquiera de los métodos de las reivindicaciones 35–55.
57. Un ácido nucleico guía que se une a un sitio objetivo en un gen *TFL1*, donde el sitio objetivo es en una región del gen *TFL1* que tiene por lo menos 80 % de identidad de

secuencia con respecto a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de **SEQ ID NOs: 72–74** y/o **SEQ ID NOs: 83–95**.

58. El ácido nucleico guía de la reivindicación 57, donde el ácido nucleico guía comprende un espaciador que tiene la secuencia de nucleótidos de cualquiera de **SEQ ID NOs: 76, 81** y/o **82**.

59. Un gen *TFL1* endógeno mutado, donde el gen *TFL1* endógeno mutado comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de **SEQ ID NO: 77**, **SEQ ID NO: 78** y/o **SEQ ID NOs: 96–99**, y/o codifica un polipéptido TFL1 mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 79** y/o **SEQ ID NO: 100**, de manera opcional, donde el gen *TFL1* endógeno mutado comprende una mutación no natural.

60. Un ácido nucleico que codifica una mutación nula o una mutación negativa dominante de un gen *TFL1* de frambuesa negra.

61. Una planta de frambuesa negra o parte de ella que comprende el gen *TFL1* endógeno mutado de la reivindicación 88 y/o el ácido nucleico de la reivindicación 60.

62. La planta de frambuesa negra de la reivindicación 60 o la reivindicación 61, donde la planta de frambuesa negra exhibe un fenotipo de un tiempo reducido hasta la floración, una mayor duración de la floración, un patrón de crecimiento de planta más determinado y/o una o más características de rendimiento mejoradas en comparación con una planta de frambuesa negra de control.

63. Un gen *TFL1* endógeno mutado producido por medio de:
poner en contacto un sitio objetivo en un gen *TFL1* endógeno en una planta de frambuesa negra o parte de ella con una nucleasa que comprende un dominio de escisión y un dominio de unión de ácido nucleico, donde el dominio de unión de ácido nucleico se une a un sitio objetivo en el gen *TFL1* endógeno,

donde el gen *TFL1* endógeno:

(a) comprende una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de **SEQ ID NO: 69**, **SEQ ID NO: 70**, y/o **SEQ ID NO: 80**,

(b) comprende una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de **SEQ ID NOs: 72–74** y/o **SEQ ID NOs: 83–95**,

(c) codifica una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 71**, y/o

(d) codifica una región que tiene por lo menos 80 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 75**.

64. El gen *TFL1* endógeno mutado de la reivindicación 63, donde el gen *TFL1* endógeno mutado produce un polipéptido TFL1 truncado o polipéptido TFL1 no detectable.

65. El gen *TFL1* endógeno mutado de la reivindicación 63 o la reivindicación 64, donde el gen *TFL1* endógeno mutado comprende una mutación no natural.

66. El gen *TFL1* endógeno mutado de cualquiera de las reivindicaciones 63–65, donde el gen *TFL1* endógeno mutado comprende una secuencia que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de **SEQ ID NO: 77**, **SEQ ID NO: 78** y/o **SEQ ID NOs: 96–99**, y/o codifica un polipéptido TFL1 mutado que tiene por lo menos 90 % de identidad de secuencia con respecto a **SEQ ID NO: 79** y/o **SEQ ID NO: 100**.