

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un vector viral recombinante, el cual comprende una secuencia del ácido nucleico que codifica la ornitina transcarbamilasa humana (hOTCasa) y secuencias de control de la expresión que dirigen la expresión de hOTC en una célula del hígado, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC que expresa una hOTCasa funcional es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje sobre la secuencia madura o hOTC de longitud completa de SEQ ID NO:1; en donde dicha secuencia del ácido nucleico de hOTC se selecciona de la secuencia del ácido nucleico que comprende SEQ ID NO: 5 o una secuencia del ácido nucleico al menos 96 a 99% idéntica a esta o una secuencia del ácido nucleico seleccionada de SEQ ID NO:9, o una secuencia del ácido nucleico al menos 96 a 99% idéntica a esta.
2. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC tiene la secuencia de SEQ ID NO:4.
3. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC tiene la secuencia de SEQ ID NO:3.
4. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC tiene la secuencia de SEQ ID NO:8.
5. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la hOTC es una OTC quimérica que comprende una secuencia de tránsito heteróloga sustituida por una secuencia de tránsito nativa de SEQ ID NO: 5 o 9.
6. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el vector viral se selecciona de un vector del virus adenoasociado (AAV), un vector adenoviral, y un vector lentiviral.
7. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde las secuencias de control de la expresión comprenden además un promotor específico del hígado.

8. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el promotor específico del hígado se selecciona de un promotor de globulina unida a la tiroxina (TBG) o un promotor de la proteína específica de linfocitos 1 (LSP1).
9. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el casete de expresión comprende además uno o más de un intrón, una secuencia de Kozak, una políA, y un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE).
10. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vector viral es un vector AAV recombinante, que comprende una cápside del AAV que tiene empaquetada en esta una secuencia del ácido nucleico que comprende al menos una secuencia ITR y la hOTC sintética.
11. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la cápside de AAV se selecciona de AAV8, AAV9 y/o AAVrh10.
12. Un virus adenoasociado recombinante (rAAV), que tiene una cápside de AAV y empaquetada en esta un casete de expresión que comprende al menos una secuencia terminal invertida de repetición (ITR) del AAV, y una secuencia del ácido nucleico modificada genéticamente codificante humana al menos la ornitina transcarbamilasa madura (hOTCasa), y secuencias de control de la expresión que dirigen la expresión de la hOTCasa en una célula del hígado, donde dichas secuencias de control de la expresión comprenden un promotor específico del hígado, en donde la secuencia del ácido nucleico del hOTC es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje sobre al menos la hOTC madura de SEQ ID NO:1, y comprende al menos la hOTC madura de SEQ ID NO:5 o una secuencia del ácido nucleico al menos aproximadamente 96 a aproximadamente 99.9% idéntica a esta o al menos la hOTC madura de SEQ ID NO:9, o una secuencia del ácido nucleico al menos aproximadamente 96 a aproximadamente 99.9% idéntica a esta.
13. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cápside de AAV se selecciona de AAV8, AAV9 o AAVrh10.

14. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde el casete de expresión comprende además una secuencia terminal invertida de repetición (ITR) del AAV en dirección 5' y una secuencia ITR en dirección 3'.
15. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde la al menos una ITR del AAV comprende una 5' ITR en la que la secuencia D y el sitio de resolución terminal se suprime.
16. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde las ITR en dirección 5' y en dirección 3' son del AAV2.
17. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde la hOTC sintética tiene la secuencia de codificación de SEQ ID NO: 3.
18. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde la hOTC sintética tiene la secuencia de codificación de SEQ ID NO: 4.
19. Un vector viral que comprende un gen de hOTC que codifica una ornitina transcarbamilasa quimérica que comprende al menos una ornitina transcarbamilasa humana madura con una secuencia de tránsito heteróloga, en donde la secuencia de codificación de la ornitina transcarbamilasa humana madura se selecciona de la de una secuencia del ácido nucleico de SEQ ID NO: 3, 4, 5, 8 o 9.
20. Una composición farmacéutica que comprende un portador y una cantidad eficaz del vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, el rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, y/o el vector viral de acuerdo con la reivindicación 19.