

REIVINDICACIONES

1. Un ARNi que comprende una primera cadena y una segunda cadena, en donde
 - a) la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex;
 - b) la primera cadena comprende una región guía de al menos 19 bases, en donde la
5 región guía comprende una región semilla que comprende las bases 1-N de la cadena guía, en donde $N=7$ o $N=8$; y
 - c) la segunda cadena comprende una región no guía de al menos 19 bases, en donde la región no guía comprende una secuencia de la protuberancia opuesta a una cualquiera o más de las bases 1-(N+2) de la región guía en el dúplex.
- 10 2. El ARNi de la reivindicación 1, en donde $N=7$ y la protuberancia es la base opuesta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 de la región guía.
3. El ARNi de la reivindicación 1, en donde $N=8$ y la protuberancia es la base opuesta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 de la región guía.
- 15 4. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la protuberancia es la base opuesta 1 o la base N+2 de la región guía.
5. Un ARNi que comprende una primera cadena y una segunda cadena, en donde
 - a) la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex;
 - b) la primera cadena comprende una región guía de al menos 19 bases, en donde la
región guía comprende una región semilla que comprende las bases 1-N de la cadena guía, en
20 donde $N=7$ o $N=8$; y
 - c) la segunda cadena comprende una región no guía de al menos 19 bases, en donde la región no guía comprende una secuencia de la protuberancia opuesta a una cualquiera o más de las bases 1-(N+1) de la región guía en el dúplex.
- 25 6. El ARNi de la reivindicación 5, en donde $N=7$ y la protuberancia es la base opuesta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de la región guía.
7. El ARNi de la reivindicación 5, en donde $N=8$ y la protuberancia es la base opuesta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 de la región guía.
8. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde la protuberancia es la base opuesta 1 o la base N+1 de la región guía.
- 30 9. Un ARNi que comprende una primera cadena y una segunda cadena, en donde
 - a) la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex;
 - b) la primera cadena comprende una región guía de al menos 19 bases, en donde la
región guía comprende una región semilla que comprende las bases 1-N de la cadena guía, en
donde $N=7$ o $N=8$; y
 - 35 c) la segunda cadena comprende una región no guía de al menos 19 bases, en donde la región no guía comprende una secuencia de la protuberancia opuesta a una o más

cualesquiera de las bases 1-N de la región guía en el dúplex.

10. El ARNi de la reivindicación 9, en donde N=7 y la protuberancia es la base opuesta 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de la región guía.

5 11. El ARNi de la reivindicación 9, en donde N=8 y la protuberancia es la base opuesta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de la región guía.

12. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la protuberancia es la base opuesta 1 o la base N de la región guía.

13. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la protuberancia es la base opuesta 1 de la región guía.

10 14. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la protuberancia está formada por una o más bases de la cadena no guía en el dúplex que carece de una base complementaria en la región guía, en donde la protuberancia está flanqueada por bases que se emparejan con las bases de la cadena guía.

15 15. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la protuberancia comprende de 1 a 10 nucleótidos.

16. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la protuberancia comprende 1-3 nucleótidos.

20 17. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el ARNi comprende una segunda protuberancia, en donde la segunda protuberancia está localizada en la primera cadena de la región guía localizada 3' con respecto a la región semilla.

18. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el dúplex tiene entre 19 y 25 o 19 y 23 pares de bases de longitud.

25 19. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la primera y/o la segunda cadenas comprenden adicionalmente una región saliente 3', una región saliente 5', o regiones salientes tanto 3' como 5'.

20. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la primera cadena y la segunda cadena están unidas por medio de un conector de ARN capaz de formar una estructura en bucle.

30 21. El ARNi de la reivindicación 20, en donde el conector de ARN comprende de 4 a 50 nucleótidos.

22. El ARNi de la reivindicación 20 o 21, en donde la estructura en bucle comprende de 4 a 20 nucleótidos.

23. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en donde el ARNi comprende de 5' a 3' la segunda cadena, el conector de ARN, y la primera cadena.

35 24. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en donde el ARNi comprende de 5' a 3' la primera cadena, el conector de ARN, y la segunda cadena.

25. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde la secuencia se mejora para reducir el silenciamiento génico inespecífico.
26. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la secuencia comprende uno o más motivos CpG.
- 5 27. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la secuencia comprende uno o más motivos CpG en la región semilla.
28. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el ARNi es un ARN inhibidor corto (ARNip), a microARN (miARN), o un ARN en horquilla corta (ARNhc).
- 10 29. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el ARNi se dirige a un ARN que codifica un polipéptido asociado con un trastorno.
30. El ARNi de la reivindicación 29, en donde el trastorno es un trastorno del SNC.
31. El ARNi de la reivindicación 29 o 30, en donde el trastorno es la enfermedad de depósito lisosomal (EDL), la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, un accidente cerebrovascular, la degeneración corticobasal (DCB), la degeneración gangliónica corticobasal (DGCB), la demencia frontotemporal (DFT), la atrofia multisistémica (AMS), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o un cáncer de cerebro.
- 15 32. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en donde el trastorno es la enfermedad de Huntington.
33. El ARNi de la reivindicación 32, en donde el polipéptido es la huntingtina.
34. El ARNi de la reivindicación 33, en donde la huntingtina comprende una mutación asociada con la enfermedad de Huntington.
- 25 35. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde la región guía comprende la secuencia 5'-UAGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO:1) y la región no guía comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCUAA-3' (SEQ ID NO:2).
36. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde la región guía comprende la secuencia 5'-UCGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 15) y la región no guía comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCGAA-3' (SEQ ID NO: 16).
- 30 37. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde la región guía comprende la secuencia 5'-UAGACGAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 17) y la región no guía comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUCGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 18).
- 35

38. Un método para reducir la toxicidad de un ARNi que comprende introducir una protuberancia en la región no guía del ARNi para generar un ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37.

5 39. Un constructo de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38.

40. El constructo de expresión de la reivindicación 39, en donde el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un armazón de miARN.

41. El constructo de expresión de la reivindicación 39 o 40, en donde el ácido nucleico que codifica el ARNi está conectado operablemente a un promotor.

10 42. El constructo de expresión de la reivindicación 41, en donde el promotor se selecciona entre un promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV), una LTR de RSV, una LTR de MoMLV, un promotor de fosfoglicerato quinasa-1 (PGK), un promotor del virus de simios 40 (SV40), un promotor de CK6, un promotor de transtiretina (TTR), un promotor de TK, un promotor sensible a tetraciclina (TRE), un promotor de HBV, un promotor de hAAT, un promotor de LSP, un promotor específico del hígado quimérico (LSP), un
15 promotor de E2F, un promotor de telomerasa (hTERT); un potenciador de citomegalovirus/promotor de beta-actina de pollo/promotor de β -globina de conejo (CAG), un promotor del factor de elongación 1-alfa (EFl-alfa), un promotor de β -glucuronidasa humana, un promotor de β -actina de pollo (CBA), un promotor de LTR del virus del sarcoma de Rous
20 retroviral (RSV), un promotor de dihidrofolato reductasa, y un promotor de 13-actina.

43. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en donde el constructo de expresión comprende adicionalmente una señal de poliadenilación.

44. El constructo de expresión de la reivindicación 43, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina, una
25 señal de poliadenilación de SV40, o una pA de TK de HSV.

45. Un vector que comprende el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44.

46. El vector de la reivindicación 45, en donde el vector es un vector de virus adeno-asociado recombinante (rAAV), un vector adenoviral recombinante, un vector lentiviral
30 recombinante o un vector de virus herpes simplex recombinante (HSV).

47. El vector de la reivindicación 46, en donde el vector es un vector adenoviral recombinante.

48. El vector de la reivindicación 47, en donde el vector adenoviral recombinante deriva del serotipo de Adenovirus 2, 1, 5, 6, 19, 3, 11, 7, 14, 16, 21, 12, 18, 31, 8, 9, 10, 13,
35 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24-30, 37, 40, 41, AdHu2, AdHu 3, AdHu4, AdHu24, AdHu26, AdHu34, AdHu35, AdHu36, AdHu37, AdHu41, AdHu48, AdHu49, AdHu50, AdC6, AdC7,

AdC69, Ad bovino de tipo 3, Ad canino de tipo 2, Ad ovino, Ad porcino de tipo 3.

49. El vector de la reivindicación 47, en donde el vector adenoviral recombinante deriva de adenovirus de serotipo 2 o una variante de adenovirus de serotipo 5.

50. El vector de la reivindicación 46, en donde el vector es un vector lentiviral recombinante.

51. El vector de la reivindicación 50, en donde el vector lentiviral recombinante deriva de un lentivirus pseudotipificado con virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), virus Ross River (RRV), virus Ébola, virus Marburg, virus Mokala, virus de la rabia, RD114 o variantes de los mismos.

52. El vector de la reivindicación 46, en donde el vector es un vector de rHSV.

53. El vector de la reivindicación 52, en donde el vector de rHSV deriva de rHSV-1 o rHSV-2.

54. El vector de la reivindicación 46, en donde el vector es un vector de rAAV.

55. El vector de rAAV de la reivindicación 54, en donde el constructo de expresión está flanqueado por una o más secuencias de repetición terminal invertida (ITR) de AAV.

56. El vector de rAAV de la reivindicación 55, en donde el constructo de expresión está flanqueado por dos ITR de AAV.

57. El vector de rAAV de la reivindicación 55 o 56, en donde las ITR de AAV son ITR de serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, AAV de cabra, AAV bovina, o AAV de ratón.

58. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, en donde las ITR de AAV son ITR de AAV2.

59. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-58, en donde el vector comprende adicionalmente un ácido nucleico de relleno.

60. El vector de rAAV de la reivindicación 59, en donde el ácido nucleico de relleno está localizado entre el promotor y el ácido nucleico que codifica el ARNi.

61. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-60, en donde el vector es un vector de rAAV auto-complementario.

62. El vector de rAAV de la reivindicación 61, en donde el vector comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el ARNi y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un complemento del ARNi, en donde la primera secuencia de ácido nucleico puede formar pares de bases intra-cadena con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayoría o de la totalidad de su longitud.

63. El vector de rAAV de la reivindicación 62, en donde la primera secuencia de

ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico están conectadas por una ITR de AAV mutada, en donde la ITR de AAV mutada comprende una delección de la región D y comprende una mutación de la secuencia de resolución terminal.

64. Una célula que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53 o el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63.

65. Una partícula viral que comprende el vector de la reivindicación 45, en donde la partícula viral es una partícula de AAV que encapsida el vector de rAAV, una partícula de adenovirus que encapsida el vector adenoviral recombinante, una partícula lentiviral que encapsida el vector lentiviral recombinante o una partícula de HSV que encapsida el vector de HSV recombinante.

66. La partícula viral de la reivindicación 65, en donde la partícula viral es una partícula de adenovirus que encapsida el vector adenoviral recombinante.

67. La partícula viral de la reivindicación 66, en donde la partícula de adenovirus comprende una cápside del serotipo de Adenovirus 2, 1, 5, 6, 19, 3, 11, 7, 14, 16, 21, 12, 18, 31, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24-30, 37, 40, 41, AdHu2, AdHu 3, AdHu4, AdHu24, AdHu26, AdHu34, AdHu35, AdHu36, AdHu37, AdHu41, AdHu48, AdHu49, AdHu50, AdC6, AdC7, AdC69, Ad bovino de tipo 3, Ad canino de tipo 2, Ad ovino, o Ad porcino de tipo 3.

68. La partícula viral de la reivindicación 66, en donde la partícula de adenovirus comprende una cápside de adenovirus de serotipo 2 o una variante de una cápside de adenovirus de serotipo 5.

69. La partícula viral de la reivindicación 66, en donde la partícula viral es una partícula lentiviral que encapsida el vector lentiviral recombinante.

70. La partícula viral de la reivindicación 69, en donde la partícula lentiviral comprende una cápside pseudotipificada con el virus de la estomatitis vesicular (VSV), el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el virus Ross River (RRV), el virus Ébola virus, el virus Marburg, el virus Mokala, el virus de la rabia, RD114 o variantes de los mismos.

71. La partícula viral de la reivindicación 66, en donde la partícula viral es una partícula de HSV.

72. La partícula viral de la reivindicación 71, en donde la partícula de HSV es una partícula de rHSV-1 o una partícula de rHSV-2.

73. Una partícula de AAV recombinante que comprende el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63.

74. La partícula de rAAV de la reivindicación 73, en donde la partícula viral de AAV comprende una cápside de serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12,

AAV2R471A, AAV2/2-7m8, AAV DJ, AAV2 N587A, AAV2 E548A, AAV2 N708A, AAV V708K, AAV de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino, o AAV de ratón, o rAAV2/HBoV1.

75. La partícula de rAAV de la reivindicación 73 o 74, en donde la ITR y la cápside de la partícula viral de rAAV derivan del mismo serotipo de AAV.

76. La partícula de rAAV de la reivindicación 73 o 74, en donde la ITR y la cápside de la partícula viral de rAAV derivan de diferentes serotipos de AAV.

77. La partícula de rAAV de la reivindicación 76, en donde la ITR deriva de AAV2 y la cápside de la partícula de rAAV deriva de AAV1.

78. Una composición que comprende la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72 o la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 73-77.

79. La composición de la reivindicación 78, en donde la composición comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

80. Un método de inhibición o reducción de la expresión de un polipéptido en una enfermedad de mamífero que comprende administrar al mamífero el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 45-54; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 55-63; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 73-77; o la composición de las reivindicaciones 78 o 79, en donde el ARNi se dirige un ARN que codifica el polipéptido.

81. Un método para inhibir la acumulación de un polipéptido en una célula de un mamífero que comprende administrar al mamífero el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 73-77; o la composición de las reivindicaciones 78 o 79, en donde el ARNi se dirige al ARN que codifica el polipéptido.

82. El método de la reivindicación 80 u 81, en donde el mamífero es un ser humano.

83. El uso del ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72; la partícula de rAAV de

una cualquiera de las reivindicaciones 73-77; o la composición de las reivindicaciones 78 o 79, en la fabricación de un medicamento para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-82.

5 84. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 73-77; o la composición de las reivindicaciones 78 o 79 para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-82.

10 85. Un kit para inducir la interferencia por ARN en un mamífero que comprende el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72; la partícula de rAAV de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 73-77; o la composición de las reivindicaciones 78 o 79.

 86. El kit de la reivindicación 85, en donde el mamífero es un ser humano.

 87. Un kit para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-82 que comprende el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44; el vector de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 45-53; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 65-72; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 73-77; o la composición de las reivindicaciones 78 o 79.

 88. Un ARNi que comprende una primera cadena que comprende una región guía que comprende la secuencia 5'-UAGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 1) y una
25 segunda cadena que comprende una región no guía que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 2), en donde la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex y en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena forma una protuberancia en la región no guía.

 89. El ARNi de la reivindicación 88, en donde la región guía comprende una
30 secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 1.

 90. El ARNi de la reivindicación 88, en donde la región no guía comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 2.

35 91. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-90, en donde la secuencia se mejora para reducir el silenciamiento génico inespecífico.

92. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-91, en donde la secuencia comprende uno o más motivos CpG.

93. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-92, en donde la secuencia comprende uno o más motivos CpG en una región semilla.

5 94. Un ARNi que comprende una primera cadena que comprende una región guía que comprende la secuencia 5'-UCGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 15) y una segunda cadena que comprende una región no guía que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCGAA-3' (SEQ ID NO: 16), en donde la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex y en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la
10 segunda cadena forma una protuberancia en la región no guía.

95. Un ARNi que comprende una primera cadena que comprende una región guía que comprende la secuencia 5'-UAGACGAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 17) y una segunda cadena que comprende una región no guía que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUCGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 18), en donde la primera cadena y la
15 segunda cadena forman un dúplex y en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena forma una protuberancia en la región no guía.

96. El ARNi de la reivindicación en donde la región guía comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 15 y la región no guía comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad
20 de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 16 o una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 17 y la región no guía comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 18.

97. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-96, en donde el resto
25 de U en los restos 11 y 12 de la región guía forma una protuberancia en la región guía.

98. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-97, en donde el dúplex tiene entre 19 y 25 o 19 y 23 pares de bases de longitud.

99. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-98, en donde la primera y/o la segunda cadena comprenden adicionalmente una región saliente 3', una región saliente
30 5', regiones salientes tanto 3' como 5'.

100. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-99, en donde la primera cadena y la segunda cadena están conectadas por medio de un conector de ARN capaz de formar una estructura en bucle.

101. El ARNi de la reivindicación 100, en donde el conector de ARN capaz de
35 formar una estructura en bucle comprende de 4 a 50 nucleótidos.

102. El ARNi de la reivindicación 100 o 101, en donde el conector de ARN capaz

de formar una estructura en bucle comprende de 4 a 20 nucleótidos.

103. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 100-102, en donde el conector de ARN capaz de formar una estructura en bucle comprende 13 nucleótidos.

104. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-103, en donde el ARNi
5 comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.

105. El ARNi de la reivindicación de una cualquiera de las reivindicaciones 88-103, en donde el ARNi comprende una secuencia de nucleótidos idéntica en aproximadamente 90% a la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.

106. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-94, en donde el ARNi
10 es un ARN inhibidor pequeño (ARNip), un microRNA (miARN), o un ARN en horquilla corta (ARNhc).

107. Un constructo de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 88-106.

108. El constructo de expresión de la reivindicación 107, en donde el ácido
15 nucleico que codifica el ARNi comprende un armazón de miARN.

109. El constructo de expresión de la reivindicación 108, en donde el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un armazón de miR-155.

110. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en donde el ácido nucleico que codifica el ARNi está conectado operablemente a un promotor.

20 111. El constructo de expresión de la reivindicación 110, en donde el promotor es capaz de expresar el ARNi en el cerebro de un mamífero.

112. El constructo de expresión de la reivindicación 110 o 111, en donde el promotor se selecciona entre un promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV), una LTR de RSV, una LTR de MoMLV, un promotor de fosfoglicerato quinasa-1 (PGK), un
25 promotor de virus de simios 40 (SV40), un promotor de CK6, un promotor de transtiretina (TTR), un promotor de TK, un promotor sensible a tetraciclina (TRE), un promotor de HBV, un promotor de hAAT, un promotor de LSP, un promotor específico de hígado quimérico (LSP), un promotor de E2F, un promotor de telomerasa (hTERT); un potenciador de citomegalovirus/promotor de beta-actina de pollo/promotor de β -globina de conejo (CAG), un
30 promotor del factor de elongación 1-alfa (EFl-alfa), un promotor de β -glucuronidasa humana, un promotor de β -actina de pollo (CBA), un promotor de LTR del virus de sarcoma de Rous retroviral (RSV), un promotor de dihidrofolato reductasa, y un promotor de 13-actina.

113. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 110-112, en donde el promotor es un promotor de β -actina de pollo híbrido.

35 114. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 110-113, en donde el constructo de expresión comprende adicionalmente una señal de poliadenilación.

115. El constructo de expresión de la reivindicación 114, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.

116. Un vector que comprende el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 107-115.

5 117. El vector de la reivindicación 116, en donde el vector es un virus adenoasociado recombinante (rAAV), un vector adenoviral recombinante, un vector lentiviral recombinante o un vector de virus de herpes simplex recombinante (HSV).

118. El vector de la reivindicación 117, en donde el vector es un vector adenoviral recombinante.

10 119. El vector de la reivindicación 118, en donde el vector adenoviral recombinante deriva del serotipo de Adenovirus 2, 1, 5, 6, 19, 3, 11, 7, 14, 16, 21, 12, 18, 31, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24-30, 37, 40, 41, AdHu2, AdHu 3, AdHu4, AdHu24, AdHu26, AdHu34, AdHu35, AdHu36, AdHu37, AdHu41, AdHu48, AdHu49, AdHu50, AdC6, AdC7, AdC69, Ad bovino de tipo 3, Ad canino de tipo 2, Ad ovino, o Ad porcino de
15 tipo 3.

120. El vector de la reivindicación 119, en donde el vector adenoviral recombinante deriva del serotipo 2 de adenovirus o una variante del serotipo 5 de adenovirus.

121. El vector de la reivindicación 117, en donde el vector es un vector lentiviral recombinante.

20 122. El vector de la reivindicación 121, en donde el vector lentiviral recombinante deriva de un lentivirus pseudotipificado con virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), virus Ross River (RRV), virus Ébola, virus Marburg, virus Mokala, virus de la rabia, RD114 o variantes de los mismos.

123. El vector de la reivindicación 117, en donde el vector es un vector de rHSV.

25 124. El vector de la reivindicación 123, en donde el vector de rHSV deriva de rHSV-1 o rHSV-2.

125. El vector de la reivindicación 117, en donde el vector es un vector de AAV recombinante (rAAV).

30 126. El vector de rAAV de la reivindicación 125, en donde el constructo de expresión está flanqueado por una o más secuencias de repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV.

127. El vector de rAAV de la reivindicación 126, en donde el constructo de expresión está flanqueado por dos ITR de AAV.

35 128. El vector de rAAV de la reivindicación 126 o 127, en donde las ITR de AAV son ITR de de serotipos AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ,

AAV de cabra, AAV bovino, o AAV de ratón.

129. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-128, en donde las ITR de AAV son ITR de AAV2.

130. El vector de rAAV de la reivindicación 129, en donde el vector de rAAV comprende, de 5' a 3', una ITR de AAV2, un promotor, un ácido nucleico que codifica el ARNi, una señal de poliadenilación, y una ITR de AAV2.

131. El vector de rAAV de la reivindicación 130, en donde el promotor es un promotor de CBA.

132. El vector de rAAV de la reivindicación 130 o 131, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.

133. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 130-132, en donde el vector de rAAV comprende, de 5' a 3', una ITR de AAV2, el promotor de CBA, un ácido nucleico que codifica el ARNi, una señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento bovina, y una ITR de AAV2.

134. El vector de rAAV de la reivindicación 133, en donde el vector comprende adicionalmente un ácido nucleico de relleno.

135. El vector de rAAV de la reivindicación 133, en donde el ácido nucleico de relleno comprende un ácido nucleico que codifica una proteína fluorescente verde (GFP).

136. El vector de rAAV de la reivindicación 134 o 135, en donde el ácido nucleico de relleno está localizado entre el promotor y el ácido nucleico que codifica el ARNi.

137. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-136, en donde el ARNi comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.

138. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-136, en donde el ARNi comprende una secuencia de nucleótidos idéntica en aproximadamente 90% a la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.

139. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-138, en donde el vector es un vector de autocomplementación.

140. El vector de rAAV de la reivindicación 139, en donde el vector comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el ARNi y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un complemento del ARNi, en donde la primera secuencia de ácido nucleico puede formar pares de bases intra-cadena con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayoría o de la totalidad de su longitud.

141. El vector de rAAV de la reivindicación 140, en donde la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico están conectadas por una ITR de AAV mutada, en donde la ITR de AAV mutada comprende una delección de la región D y comprende una mutación de la secuencia de resolución terminal.

142. Una célula que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 116-124 o el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-141.

143. La célula de la reivindicación 142, en donde la célula es una célula del sistema nervioso central (SNC).

5 144. Una partícula viral que comprende el vector de la reivindicación 116, en donde la partícula viral es una partícula de AAV que encapsida el vector de rAAV, una partícula de adenovirus que encapsida el vector adenoviral recombinante, una partícula lentiviral que encapsida el vector lentiviral recombinante o una partícula de HSV que encapsida el vector de HSV recombinante.

10 145. La partícula viral de la reivindicación 144, en donde la partícula viral es una partícula de adenovirus que encapsida el vector adenoviral recombinante.

146. La partícula viral de la reivindicación 145, en donde la partícula de adenovirus comprende una cápsida del serotipo de Adenovirus 2, 1, 5, 6, 19, 3, 11, 7, 14, 16, 21, 12, 18, 31, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24-30, 37, 40, 41, AdHu2, AdHu 3, AdHu4, AdHu24, 15 AdHu26, AdHu34, AdHu35, AdHu36, AdHu37, AdHu41, AdHu48, AdHu49, AdHu50, AdC6, AdC7, AdC69, Ad bovino de tipo 3, Ad canino de tipo 2, Ad ovino, o Ad porcino de tipo 3.

147. La partícula viral de la reivindicación 146, en donde la partícula de adenovirus comprende una cápside del serotipo 2 de adenovirus o una variante de una cápside del serotipo 20 5 de adenovirus.

148. La partícula viral de la reivindicación 144, en donde la partícula viral es una partícula lentiviral que encapsida el vector lentiviral recombinante.

149. La partícula viral de la reivindicación 148, en donde la partícula lentiviral comprende una cápside pseudotipificada con virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de 25 la coriomeningitis linfocítica (LCMV), virus Ross River (RRV), virus Ébola, virus Marburg, virus Mokala, virus de la rabia, RD114 o variantes de los mismos.

150. La partícula viral de la reivindicación 144, en donde la partícula viral es una partícula de HSV.

151. La partícula viral de la reivindicación 150, en donde la partícula de HSV es 30 una partícula de rHSV-1 o una partícula de rHSV-2.

152. Una partícula de AAV recombinante que comprende el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-141.

153. La partícula de rAAV de la reivindicación 141, en donde la partícula viral de AAV comprende una cápside de serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, 35 AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV2/2-7m8, AAV DJ, AAV2 N587A, AAV2 E548A, AAV2 N708A, AAV2

V708K, AAV de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino, AAV de ratón, o rAAV2/HBoV1.

154. La partícula de rAAV de la reivindicación 152 o 153, en donde la ITR y la cápside de la partícula viral de rAAV derivan del mismo serotipo de AAV.

5 155. La partícula de rAAV de la reivindicación 152 o 153, en donde la ITR y la cápside de las partículas de rAAV derivan de diferentes serotipos de AAV.

156. La partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 152-155, en donde la partícula viral de rAAV comprende una cápside de AAV2.

10 157. La partícula de rAAV de la reivindicación 156, en donde la partícula viral de rAAV viral comprende una cápside de AAV1, y en donde el vector comprende ITR de AAV2.

158. Una composición que comprende la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 144-151 o la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 152-157.

15 159. La composición de la reivindicación 158 comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

160. Un método para el tratamiento de la enfermedad de Huntington en un mamífero que comprende administrar al mamífero la composición de la reivindicación 158 o 159.

20 161. Un método para inhibir la expresión de htt en un mamífero con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero la composición de la reivindicación 158 o 159.

162. Un método para inhibir la acumulación de htt en una célula de un mamífero con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero la composición farmacéutica de la reivindicación 158 o 159.

25 163. Un método para el tratamiento de la enfermedad de Huntington en un mamífero que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UAGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO:1) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCUAA-3' (SEQ ID NO:2), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

30 164. Un método para inhibir la expresión de htt en un mamífero con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UAGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 1) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCUAA-

3' (SEQ ID NO: 2), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

165. Un método para inhibir la acumulación de htt en una célula de un mamífero con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero un ARNi que
5 comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UAGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 1) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 2), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

10 166. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-165, en donde la primera cadena comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 1.

167. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-165, en donde la segunda cadena comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de
15 aproximadamente 90% con el SEQ ID NO: 2.

168. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-167, en donde el ácido nucleico se mejora para reducir el silenciamiento génico inespecífico.

169. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-168, en donde el ácido nucleico comprende uno o más motivos CpG.

20 170. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-169, en donde el ácido nucleico comprende uno o más motivos CpG en una región semilla.

171. Un método para el tratamiento de la enfermedad de Huntington en un mamífero que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-
25 UCGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 15) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCGAA-3' (SEQ ID NO: 16), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

172. Un método para inhibir la expresión de htt en un mamífero con enfermedad
30 de Huntington que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UCGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 15) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCGAA-3' (SEQ ID NO: 16), en donde el resto de A en el resto 18
35 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

173. Un método para inhibir la acumulación de htt en una célula de un mamífero

con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UCGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 15) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-
5 ACCGUGUGUCAUUGUCGAA-3' (SEQ ID NO: 16), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

174. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 171-173, en donde la primera cadena comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con SEQ ID NO:15 pero mantiene el motivo CpG.

10 175. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 171-174, en donde la segunda cadena comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con SEQ ID NO:16 pero mantiene el motivo CpG.

176. Un método para el tratamiento de la enfermedad de Huntington en un mamífero que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera
15 cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UAGACGAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 17) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUCGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 18), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

20 177. Un método para inhibir la expresión de htt en un mamífero con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-UAGACGAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 17) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-
25 ACCGUGUGUCAUCGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 18), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

178. Un método para inhibir la acumulación de htt en una célula de un mamífero con enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero un ARNi que comprende una primera cadena que comprende un primer ácido nucleico que comprende la
30 secuencia 5'-UAGACGAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 17) y una segunda cadena que comprende un segundo ácido nucleico que comprende la secuencia 5'-ACCGUGUGUCAUCGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 18), en donde el resto de A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena no forma un par de bases con un resto en la primera cadena.

179. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 176-178, en donde la
35 primera cadena comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con SEQ ID NO:17 pero mantiene el motivo CpG.

180. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 176-179, en donde la segunda cadena comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una identidad de aproximadamente 90% con SEQ ID NO:18 pero mantiene el motivo CpG.
- 5 181. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-180, en donde el resto de U en los restos 11 y 12 del primer ácido nucleico no forman un par de bases con un resto en la segunda cadena.
182. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-181, en donde el dúplex tiene entre 18 y 25 pares de bases de longitud.
- 10 183. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-182, en donde la primera y/o la segunda cadena comprenden adicionalmente una región saliente 3', una región saliente 5', o regiones salientes tanto 3' como 5'.
184. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-183, en donde la primera cadena y la segunda cadena están conectadas por medio de un ARN capaz de formar una estructura en bucle.
- 15 185. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-184, en donde el ARN capaz de formar una estructura en bucle comprende de 4 a 50 nucleótidos o de 4 a 20 nucleótidos.
186. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-185, en donde el ARN capaz de formar una estructura en bucle comprende 13 nucleótidos.
- 20 187. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-186, en donde el ARNi comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.
188. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-187, en donde el ARNi comprende una secuencia de nucleótidos idéntica en aproximadamente 90% la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.
- 25 189. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-188, en donde la primera cadena del ARNi está en posición 5' con respecto a la segunda cadena.
190. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-189, en donde la segunda cadena del ARNi está en posición 5' con respecto a la primera cadena.
191. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-166, en donde el
- 30 ARNi está codificado en un constructo de expresión.
192. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-191, en donde el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un almacén de miARN.
193. El método de la reivindicación 192, en donde el almacén de miARN es un almacén miR-155.
- 35 194. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 163-193, en donde el ácido nucleico que codifica el ARNi está conectado operablemente a un promotor.

195. El método de la reivindicación 194, en donde el promotor es capaz de expresar el ARNi en el cerebro de un mamífero.
196. El método de la reivindicación 195, en donde el promotor se selecciona entre un promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV), una LTR de RSV, una LTR de MoMLV, un promotor de fosfoglicerato quinasa-1 (PGK), un promotor del virus de simios 40 (SV40), un promotor de CK6, un promotor de transtiretina (TTR), un promotor de TK, un promotor sensible a tetraciclina (TRE), un promotor de HBV, un promotor de hAAT, un promotor de LSP, un promotor específico de hígado quimérico (LSP), un promotor de E2F, un promotor de telomerasa (hTERT); un promotor de potenciador de citomegalovirus/ beta-actina de pollo/ β -globina de conejo (CAG), un promotor del factor de elongación 1-alfa (EF1-alfa) y un promotor de β -glucuronidasa humana.
197. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 194-196, en donde el promotor es un promotor de β -actina de pollo híbrido.
198. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 167-173, en donde el constructo de expresión comprende adicionalmente una señal de poliadenilación.
199. El método de la reivindicación 174, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.
200. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 191-199, en donde el constructo de expresión está codificado por un vector.
201. El método de la reivindicación 200, en donde el vector es un vector de virus adeno-asociado recombinante (rAAV), un vector adenoviral recombinante, un vector lentiviral recombinante o un vector de virus herpes simplex recombinante (HSV).
202. El método de la reivindicación 201, en donde el vector es un vector adenoviral recombinante.
203. El método de la reivindicación 202, en donde el vector adenoviral recombinante deriva del serotipo de Adenovirus 2, 1, 5, 6, 19, 3, 11, 7, 14, 16, 21, 12, 18, 31, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24-30, 37, 40, 41, AdHu2, AdHu 3, AdHu4, AdHu24, AdHu26, AdHu34, AdHu35, AdHu36, AdHu37, AdHu41, AdHu48, AdHu49, AdHu50, AdC6, AdC7, AdC69, Ad bovino de tipo 3, Ad canino de tipo 2, Ad ovino, o Ad porcino de tipo 3.
204. El método de la reivindicación 203, en donde el vector adenoviral recombinante deriva del serotipo 2 de adenovirus o de una variante del serotipo 5 de adenovirus.
205. El método de la reivindicación 201, en donde el vector es un vector lentiviral recombinante.
206. El método de la reivindicación 205, en donde el vector lentiviral recombinante

deriva de un lentivirus pseudotipificado con virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), virus Ross River (RRV), virus Ébola, virus Marburg, virus Mokala, virus de la rabia, RD114 o variantes de los mismos.

207. El método de la reivindicación 201, en donde el vector es un vector de rHSV.
5 208. El método de la reivindicación 207, en donde el vector de rHSV deriva de rHSV-1 o rHSV-2.

209. El método de la reivindicación 201, en donde el vector es un vector de AAV recombinante (rAAV).

210. El método de la reivindicación 209, en donde el constructo de expresión está
10 flanqueado por una o más secuencias de repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV.

211. El método de la reivindicación 210, en donde el constructo de expresión está flanqueado por dos ITR de AAV.

212. El método de la reivindicación 210 o 211, en donde las ITR de AAV son ITR de serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8,
15 AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, AAV de cabra, AAV bovino, o AAV de ratón.

213. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 210-212, en donde las ITR de AAV son ITR de AAV2.

214. El método de la reivindicación 213, en donde el vector de rAAV comprende,
20 de 5' a 3', una ITR de AAV2, un promotor, un ácido nucleico que codifica el ARNi, una señal de poliadenilación, y una ITR de AAV2.

215. El método de la reivindicación 214 en donde el promotor es un promotor de CBA.

216. El método de la reivindicación 214 o 215, en donde la señal de poliadenilación
25 es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.

217. El método de la reivindicación 213, en donde el vector de rAAV comprende, de 5' a 3', una ITR de AAV2, el promotor de CBA, un ácido nucleico que codifica el ARNi, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina, y una ITR de AAV2.

218. El método de la reivindicación 217, en donde el vector comprende
30 adicionalmente un ácido nucleico de relleno.

219. El método de la reivindicación 218, en donde el ácido nucleico de relleno comprende ácido nucleico que codifica la proteína fluorescente verde (GFP).

220. El método de la reivindicación 218 o 219, en donde el ácido nucleico de relleno está localizado entre el promotor y el ácido nucleico que codifica el ARNi.

35 221. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 214-220, en donde el ARNi comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.

222. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 214-220, en donde el ARNi comprende una secuencia de nucleótidos idéntica en aproximadamente 90% la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 3.

223. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 209-222, en donde el
5 vector es un vector de autocomplementación.

224. El método de la reivindicación 223, en donde el vector comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el ARNi y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un complemento del ARNi, en donde la primera secuencia de ácido nucleico puede formar pares de bases intra-cadena con la segunda secuencia de ácido nucleico
10 a lo largo de la mayoría o de la totalidad de su longitud.

225. El método de la reivindicación 224, en donde la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico están conectadas por una ITR de AAV mutada, en donde la ITR de AAV mutada comprende una delección de la región D y comprende una mutación de la secuencia de resolución terminal.

226. El método de la reivindicación 200 o 201, en donde el vector está encapsidado en una partícula de rAAV, el vector de adenovirus recombinante está encapsidado en una partícula adenoviral, el vector lentiviral recombinante está encapsidado en una partícula lentiviral o el vector de HSV recombinante está encapsidado en un HSV.

227. El método de la reivindicación 226, en donde la partícula viral es una partícula
20 de adenovirus que encapsida el vector adenoviral recombinante.

228. El método de la reivindicación 227, en donde la partícula de adenovirus comprende una cápside del serotipo de Adenovirus 2, 1, 5, 6, 19, 3, 11, 7, 14, 16, 21, 12, 18, 31, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24-30, 37, 40, 41, AdHu2, AdHu 3, AdHu4, AdHu24, AdHu26, AdHu34, AdHu35, AdHu36, AdHu37, AdHu41, AdHu48, AdHu49, AdHu50,
25 AdC6, AdC7, AdC69, Ad bovino de tipo 3, Ad canino de tipo 2, Ad ovino, o Ad porcino de tipo 3.

229. El método de la reivindicación 228, en donde la partícula de adenovirus comprende una cápside de serotipo 2 de adenovirus o una variante de una cápside de serotipo 5 de adenovirus.

30 230. El método de la reivindicación 226, en donde la partícula viral es una partícula lentiviral que encapsida el vector lentiviral recombinante.

231. El método de la reivindicación 230, en donde la partícula lentiviral comprende una cápside pseudotipificada con virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), virus Ross River (RRV), virus Ébola, virus Marburg,
35 virus Mokala, virus de la rabia, RD114 o variantes de los mismos.

232. El método de la reivindicación 226, en donde la partícula viral es una partícula

de HSV.

233. El método de la reivindicación 232, en donde la partícula de HSV es una partícula de rHSV-1 o una partícula de rHSV-2.

234. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 209-225, en donde el
5 vector de rAAV está encapsidado en una partícula de AAV recombinante.

235. El método de la reivindicación 234, en donde la partícula viral de AAV comprende una cápside de serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV2/2-7m8, AAV DJ, AAV2 N587A, AAV2 E548A, AAV2 N708A, AAV2 V708K, AAV
10 de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino, AAV de ratón, o rAAV2/HBoV1.

236. El método de la reivindicación 234 o 235, en donde la ITR y la cápside de la partícula viral de rAAV derivan del mismo serotipo de AAV.

237. El método de la reivindicación 234 o 235, en donde la ITR y la cápside de las partículas virales de rAAV derivan de diferentes serotipos de AAV.

15 238. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 234-235, en donde la partícula viral de rAAV comprende la cápside de AAV2.

239. El método de la reivindicación 237, en donde la partícula viral de rAAV comprende una cápside de AAV1, y en donde el vector comprende ITR de AAV2.

20 240. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 226-239, en donde la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 226-233 o la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 234-239 están en una composición.

241. El método de la reivindicación 240, en donde la composición comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

242. El uso del ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 86-106; el
25 constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 96-104; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 116-124; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-141; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 144-151; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 152-157; o la composición de las reivindicaciones 158 o 159, en la fabricación de un medicamento para su uso en el método
30 de una cualquiera de las reivindicaciones 160-241.

243. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 86-106; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 107-115; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 116-124; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-141; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 144-151; la partícula de
35 rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 152-157; o la composición de las reivindicaciones 158 o 159, para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones

160-241.

244. Un kit para inducir la interferencia por ARN en un mamífero con enfermedad de Hungtinton que comprende el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 86-106; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 107-115; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 116-124; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-141; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 144-151; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 152-157; o la composición de las reivindicaciones 158 o 159.

245. El kit de la reivindicación 244, en donde el mamífero es un ser humano.

246. Un kit para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 160-241 que comprende el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 86-106; el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 107-115; el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 116-124; el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 125-141; la partícula viral de una cualquiera de las reivindicaciones 144-151; la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 152-157; o la composición de las reivindicaciones 158 o 159, en la fabricación de un medicamento para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 160-241.