

REIVINDICACIONES:

1. Una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del Factor IX humano, en la que dicho ácido nucleico tiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia de tipo natural que codifica el Factor IX humano.
2. Un vector de expresión o plásmido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del Factor IX humano, donde dicho ácido nucleico tiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano y/o en el que si una o más secuencias adicionales a la secuencia de ácido nucleico que codifica el Factor IX humano están presentes en dicho vector o plásmido, dichas secuencias adicionales tienen opcionalmente un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia homóloga o de contraparte nativa.
3. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína de Factor IX humana de la reivindicación 1, el vector de expresión o plásmido de la reivindicación 2, o la composición de la reivindicación 3, que comprende además un intrón, un elemento de control de expresión, una o más repeticiones de terminal invertido (ITRs) del virus adenoasociado (AAV) y/o una secuencia de polinucleótidos de relleno, opcionalmente en el que dicho intrón, elemento de control de expresión, repeticiones de terminal invertido (ITRs) del virus adenoasociado (AAV) y/o una secuencia de polinucleótidos de relleno tiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con un elemento de control de expresión de contraparte o de tipo natural, repeticiones de terminal invertido del virus adenoasociado (IAV) y/o una secuencia de polinucleótidos de relleno.

4. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína de Factor IX humano de la reivindicación 4, en la que el intrón está dentro de la secuencia que codifica la proteína del Factor IX humano, o en la que el elemento de control de la expresión está operativamente ligado a la secuencia que codifica la proteína del Factor IX humano ITR, o en la que AAV ITR(s) flanquean el extremo 5' o 3' de la secuencia que codifica la proteína del Factor IX humano, o en la que la secuencia de polinucleótidos de relleno flanquea el extremo 5' o 3' de la secuencia que codifica la proteína del Factor IX humano.
5. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 1-5 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.
6. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 5-10 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.
7. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 10-15 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.

8. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 15-20 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.
9. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 20-25 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.
10. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 25-30 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.
11. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 30-40 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.
12. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la

proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno tiene 40-55 menos dinucleótidos CpG que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano.

13. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana, el intrón, el elemento de control de expresión, ITR(s) y/o la secuencia de polinucleótidos de relleno está desprovista de cualquier dinucleótido CpG .
14. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana comprende una secuencia con 80% o más de identidad con la SEC ID NO: 10, y codifica el Factor IX funcional determinado por ensayo de coagulación.
15. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana comprende una secuencia con un 90% o más de identidad con la SEC ID N°: 10, y codifica el Factor IX funcional determinado por ensayo de coagulación.
16. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana comprende una secuencia con una identidad del 95% o más con la SEC ID N°: 10, y codifica el Factor IX funcional determinado por ensayo de coagulación.

17. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana comprende las SEC ID Nos: 10, 25 o 26.
18. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano comprende la secuencia establecida en la SEC ID NO: 11.
19. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia del intrón comprende la secuencia establecida en la SEC ID NO: 17.
20. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el elemento de control de la expresión comprende una secuencia potenciadora que comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 14.
21. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el elemento de control de la expresión comprende una secuencia promotora que comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 15.
22. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia de la una o más repeticiones de terminal invertido (ITRs) del virus adenoasociado (AAV) comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 13 y/o SEC ID NO: 20.

23. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia de polinucleótidos de relleno comprende una secuencia establecida como SEC ID NO: 21.
24. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana tiene una capacidad reducida para inducir una respuesta inmune.
25. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la secuencia que codifica la proteína FIX humana se expresa a niveles mayores que o equivalentes a la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano que no tiene un número reducido de dinucleótidos CpG .
26. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del Factor IX humano de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el elemento de control de expresión comprende un elemento de control constitutivo o regulable, o un elemento o promotor de control de expresión específico de tejido.
27. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del Factor IX humano de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el elemento de control de la expresión comprende un elemento que confiere una expresión en el hígado.
28. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el elemento de control de

la expresión comprende un promotor α 1-anti-tripsina humano (hAAT) y/o apolipoproteína E (ApoE) HCR-1 y/o Potenciador de HCR-2.

29. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del Factor IX humano de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además una secuencia de poliadenilación localizada en 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el Factor IX humano.
30. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del factor IX humano de la reivindicación 29, en la que la secuencia de poliadenilación se localiza en 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el factor IX humano comprende una secuencia de poliadenilación de bGH.
31. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de la reivindicación 29, en la que la secuencia de poliadenilación localizada en 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el Factor IX humano comprende una secuencia de poliadenilación que tiene todos los dinucleótidos CpG eliminados de la misma.
32. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de la reivindicación 31, en la que la secuencia de poliadenilación comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 19.
33. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de la reivindicación 4 o 5, en la que la secuencia de polinucleótidos de relleno está localizada en 3' de la secuencia que codifica la proteína FIX humana.

34. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de la reivindicación 4 o 5, en la que las ITR(s) de AAV flanquean el extremo 3' de la secuencia que codifica la proteína FIX humana.
35. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de la reivindicación 34, en la que la secuencia de polinucleótidos de relleno está localizada en 3' de las ITR(s) de AAV que flanquea el extremo 3' de la secuencia que codifica la proteína FIX humana.
36. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de la reivindicación 4 o 5, en la que la secuencia de polinucleótidos de relleno comprende una secuencia de fago lambda.
37. Una secuencia de plásmido que codifica la proteína FIX humana que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, que comprende además uno o más orígenes de replicación y/o un ácido nucleico que codifica resistencia a un antibiótico.
38. Una secuencia de plásmido que codifica la proteína FIX humana que comprende la SEC ID NO: 12 o 26.
39. Un vector viral que comprende la secuencia que codifica la proteína FIX humana o el vector de expresión que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
40. El vector viral de acuerdo con la reivindicación 39, en el que dicho vector viral es un vector lenti o adenoviral.

41. El vector viral de acuerdo con la reivindicación 39, en el que dicho vector viral es un vector viral adenoasociado (AAV).
42. El vector de AAV de la reivindicación 41, que comprende una secuencia ITR de cualquiera de: serotipos AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, Rh10, Rh74 o AAV-2i8 AAV.
43. Vector de AAV de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector comprende una secuencia de la cápside VP1, VP2 y/o VP3 que tiene un 90% o más de identidad con secuencias AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, Rh10, Rh74 o AAV-2i8 VP1, VP2 y/o VP3.
44. El vector de AAV de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector comprende una secuencia de la cápside VP1, VP2 o VP3 seleccionada entre cualquiera de: serotipos AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, Rh10, Rh74 o AAV-2i8 AAV.
45. El vector de AAV de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector comprende una secuencia VP1 que tiene un 90% o más de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 1, o 1-50 sustituciones, eliminaciones o adiciones de aminoácidos a la misma; una secuencia VP2 que tiene un 90% o más de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 2, o 1-50 sustituciones, eliminaciones o adiciones de aminoácidos a la misma; y/o una secuencia de VP3 que tiene un 90% o más de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 3, o 1-50 sustituciones, eliminaciones o adiciones de aminoácidos a la misma.

46. El vector de AAV de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector tiene una sustitución de aminoácidos en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 195, 199, 201 o 202 de la secuencia de la cápside de VP1 establecida como SEC ID NO: 1, o una sustitución de aminoácido de una arginina por una lisina en la secuencia de la cápside VP1 establecida como SEC ID NO: 1.
47. El vector de AAV de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector tiene residuos de cualquiera de los aminoácidos A, V, P o N en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 195, 199, 201 o 202 del conjunto de secuencias de la cápside VP1 establecida como SEC ID NO: 1.
48. El vector de AAV de la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector tiene un residuo A en la posición de aminoácido 195; un residuo V en las posiciones de aminoácido 199, un residuo P en la posición de aminoácido 201, o un residuo N en la posición de aminoácido 202 de la secuencia de la cápside VP1 establecida como SEC ID NO: 1.
49. El vector de AAV de la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector tiene dos, tres o cuatro de un resto A en la posición de aminoácido 195; un residuo V en las posiciones de aminoácido 199, un residuo P en la posición de aminoácido 201, o un residuo N en la posición de aminoácido 202 de la secuencia de la cápside VP1 establecida como SEC ID NO: 4.
50. El vector de AAV de la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector comprende una secuencia de la cápside de VP1 que tiene una identidad del 90% o más con cualquiera de las SEQ ID NOs: 4-9.

51. El vector de AAV de la reivindicación 41, en el que la secuencia de la cápside del vector comprende una secuencia de la cápside de VP1 que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 4-9.
52. Una composición farmacéutica que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína FIX humana de cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y/o un vector viral de las reivindicaciones 39-51.
53. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 52, que comprende además una cápside vacía de AAV.
54. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 53, en la que dicha cápside vacía se selecciona de serotipo AAV AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 y AAV11.
55. Un vector de expresión que comprende la SEC ID NO: 11 o la SEC ID NO: 25.
56. El vector de expresión de la reivindicación 55, que comprende además una secuencia potenciadora que comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 14.
57. El vector de expresión de la reivindicación 55, que comprende además una secuencia promotora que comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 15.
58. El vector de expresión de la reivindicación 55, que comprende adicionalmente una ITR de AAV2 corriente arriba y/o corriente abajo como se establece en la SEC ID NO: 12 o 26, en el que dicha ITR corriente arriba está posicionada en 5' del potenciador y/o dicha ITR AAV2 corriente abajo

está posicionada en 3' de los exones hFIX 2-8 establecidos en la SEC ID NO: 12 o 26.

59. El vector de expresión de la reivindicación 55, que comprende además una secuencia poliA situada en 3' de los exones hFIX 2-8 como se establece en la SEC ID NO: 12 o 26 y posicionada en 5' de AAV2 ITR.
60. Un vector de AAV que comprende el vector de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 55-59.
61. El vector de AAV de la reivindicación 60, en el que la secuencia de la cápside comprende una secuencia de la cápside de VP1 que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 4-9.
62. Un método para administrar o transferir una secuencia de ácido nucleico a una célula, que comprende poner en contacto la secuencia de ácido nucleico, el vector de expresión o el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1-61 con dicha célula de mamífero, en condiciones que permiten la transducción de dicha célula, administrando o transfiriendo de este modo la secuencia de ácido nucleico a la célula de mamífero.
63. Un método para administrar o transferir una secuencia de ácido nucleico en un mamífero o una célula de un mamífero, que comprende administrar la secuencia de ácido nucleico, el vector de expresión o el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1-61 a dicho mamífero o una célula de dicho mamífero, administrando o transfiriendo de este modo la secuencia de ácido nucleico al mamífero o célula del mamífero.

64. Un método para tratar un mamífero que necesita una proteína de Factor IX, que comprende: (a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico, un vector de expresión o un vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1-61; y (b) administrar una cantidad de la secuencia de ácido nucleico, un vector de expresión o un vector de virus de cualquiera de las reivindicaciones 1-61 al mamífero en el que dicho Factor IX se expresa en el mamífero.
65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-64, en el que dicha proteína de Factor XI se expresa en una célula, tejido u órgano de dicho mamífero.
66. El método de la reivindicación 65, en el que la célula comprende una célula secretora.
67. El método de la reivindicación 65, en el que la célula comprende una célula endocrina.
68. El método de la reivindicación 65, en el que la célula comprende hepatocito, una célula neuronal, una célula glial, una célula de la retina, una célula epitelial, una célula pulmonar o una célula madre totipotente, pluripotente o multipotente.
69. El método de la reivindicación 65, en el que el tejido u órgano de dicho mamífero comprende hígado, cerebro, sistema nervioso central, médula espinal, ojo, retina o pulmón.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el mamífero produce una cantidad insuficiente de proteína del Factor IX, o una proteína del Factor IX defectuosa o aberrante.
71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el mamífero tiene hemofilia B.
72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que la secuencia de ácido nucleico, el vector de expresión o el vector viral se administra al mamífero por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, oral, por intubación, a través de un catéter, dérmicamente, intracranealmente, por inhalación, intracavitaria o mucosalmente.
73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el mamífero es humano.
74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el mamífero es seropositivo o seronegativo para un serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 o AAV-Rh74.
75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, que comprende además administrar AAV de cápside vacía.
76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, que comprende además administrar cápside vacía del serotipo AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 y/o AAV-Rh74.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, que comprende además administrar AAV de cápside vacía del mismo serotipo que el vector de AAV administrado.
78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína del Factor IX se expresa en el mamífero a niveles que tienen un efecto terapéutico sobre el mamífero.
79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína del Factor IX se expresa en el mamífero a niveles que tienen un efecto terapéutico de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses.
80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína de Factor IX está presente en el mamífero a niveles de aproximadamente 20% de actividad de FIX o más de 20% de actividad durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.
81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el vector viral se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 1×10^{10} - 1×10^{11} , 1×10^{11} - 1×10^{12} , 1×10^{12} - 1×10^{13} , o 1×10^{13} - 1×10^{14} genomas vectoriales por kilogramo (vg/kg) del mamífero.
82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el vector viral se administra a una dosis de menos de 1×10^{12} genomas vectoriales por kilogramo (vg/kg) del mamífero, y dicha proteína del Factor IX se produce en el mamífero en niveles de aproximadamente 20% de actividad o más de

20% de actividad durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el vector viral se administra a una dosis de aproximadamente 5×10^{11} genomas vectoriales por kilogramo (vg/kg) del mamífero, y dicha proteína del Factor IX se produce en el mamífero a niveles de aproximadamente 20% de actividad o más de 20% de actividad durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.
84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha secuencia de ácido nucleico, vector de expresión o vector viral administrado al mamífero no produce una respuesta inmune sustancial contra la proteína de Factor IX y/o el vector viral.
85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que no se produce una respuesta inmune sustancial contra la proteína del Factor IX y/o el vector viral durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.
86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el mamífero no produce una respuesta inmune sustancial contra la proteína del Factor IX.
87. El método de las reivindicaciones 62-69, en el que dicho mamífero no desarrolla una respuesta inmune contra la proteína del Factor IX suficiente para disminuir o bloquear el efecto terapéutico de la proteína del Factor IX.
88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que el mamífero no produce una respuesta inmune sustancial contra la proteína

del Factor IX suficiente para disminuir o bloquear el efecto terapéutico de la proteína del Factor IX durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicho mamífero no desarrolla una respuesta inmune contra la proteína del Factor IX suficiente para disminuir o bloquear el efecto terapéutico de la proteína del Factor IX durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.
90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicho mamífero no desarrolla una respuesta inmune contra el vector de AAV suficiente para disminuir o bloquear el efecto terapéutico de la proteína del Factor IX.
91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicho mamífero no desarrolla una respuesta inmune contra el vector de AAV suficiente para disminuir o bloquear el efecto terapéutico de la proteína del Factor IX durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.
92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína del Factor IX se expresa en el mamífero en cantidades o en niveles de actividad que tienen un efecto terapéutico sobre el mamífero sin administrar un agente inmunosupresor (por ejemplo, esteroide).
93. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína del Factor IX se expresa en el mamífero en cantidades o en niveles de actividad que tienen un efecto terapéutico sin administrar un agente

inmunosupresor (por ejemplo, esteroide) durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses.

94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicho mamífero no desarrolla niveles anormalmente altos de enzimas ALT, AST y/o LDH hepáticas durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos.
95. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicho mamífero no desarrolla niveles anormalmente altos de enzimas ALT, AST y/o LDH hepáticas durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos para requerir el uso de un agente inmunosupresor (por ejemplo, esteroides).
96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína del factor IX se expresa en el mamífero a niveles mayores que los niveles circulantes de FIX necesarios para reducir la duración, gravedad o frecuencia de hemorragias articulares espontáneas o sangrado cerebral durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 semanas o meses continuos.
97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en el que dicha proteína del Factor IX se expresa en el mamífero a niveles de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses continuos, de modo que no se necesita ni se administra una proteína FIX recombinante después de la administración del vector de AAV.
98. Un vector de AAV recombinante para tratar la hemofilia B, que comprende una cápside y un genoma, en el que dicha cápside comprende una proteína

VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 4; y en el que dicho genoma es monocatenario y comprende los siguientes elementos en orden de 5' a 3':

- (a) un primer ITR AAV2,
- (b) un potenciador ApoE HCR-1,
- (c) un promotor de AAT,
- (d) un ácido nucleico optimizado en codones que codifica un Factor IX Padua humano, en el que el ácido nucleico carece por lo menos de un dinucleótido CpG presente de otro modo,
- (e) una secuencia de poliadenilación; y
- (f) un segundo AAV2 ITR.

99. El vector rAAV de la reivindicación 98, en el que

- (a) la secuencia de ácido nucleico de la primera ITR de AAV2 consiste en los nucleótidos 1-141 de la SEC ID NO: 12,
- (b) la secuencia de ácido nucleico de dicho potenciador de ApoE HCR-1 consiste en los nucleótidos 152-472 de la SEC ID NO: 12,
- (c) la secuencia de ácido nucleico de dicho promotor ATT consiste en los nucleótidos 482-878 de la SEC ID NO: 12,
- (d) la secuencia de ácido nucleico de dicho ácido nucleico que codifica la variante de Factor IX de Padua humana consiste en los nucleótidos 908-3731 de la SEC ID NO: 12,
- (e) la secuencia de ácido nucleico de dicha secuencia de poliadenilación consiste en los nucleótidos 3820-4047 de la SEC ID NO: 12; y
- (f) la secuencia de ácido nucleico de dicha segunda ITR de AAV2 consiste en los nucleótidos 4097-4204 de la SEC ID NO: 12.

100. El vector de rAAV de la reivindicación 99, en el que el genoma comprende una secuencia de ácido nucleico correspondiente a los nucleótidos 1-4204 de la SEC ID NO: 12.
101. Un método para tratar un sujeto humano con hemofilia B que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 98 o 99.
102. El método de la reivindicación 101, en el que dicho sujeto tiene hemofilia B grave, y en el que dicho tratamiento es eficaz para reducir los síntomas de hemofilia de graves a los de hemofilia B moderada o leve.
103. El método de la reivindicación 101, en el que dicho tratamiento es eficaz para alcanzar un nivel de actividad de FIX en plasma que es por lo menos 1%, 2%, 3%, 4%, 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%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% o 50% de la actividad normal de FIX.
104. El método de la reivindicación 103, en el que dicho tratamiento es eficaz para alcanzar el nivel de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 1.5 años, 2 años, 2.5 años, 3 años, 3.5 años, 4 años, 4.5 años o 5 años.
105. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir por lo menos 1% de actividad de FIX en plasma durante un

período sostenido de por lo menos 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

106. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es efectivo para conseguir por lo menos 5% de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

107. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir por lo menos 10% de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

108. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir por lo menos 20% de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

109. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir por lo menos 30% de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

110. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir por lo menos 40% de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

111. El método de la reivindicación 104, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir por lo menos un 20% de actividad de FIX en plasma durante un período sostenido de por lo menos 6 meses.
112. El método de la reivindicación 111, en el que la cantidad terapéuticamente efectiva de dicho vector de AAV es aproximadamente 5.0×10^{11} vg/kg.
113. El método de la reivindicación 101, en el que el tratamiento es efectivo para reducir la frecuencia con la que un sujeto humano promedio que tiene hemofilia B grave requiere terapia de reemplazo de proteína FIX para mantener una hemostasia adecuada en aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.
114. Método de la reivindicación 101, en el que el tratamiento es eficaz para reducir la frecuencia de hemorragia espontánea en las articulaciones de un sujeto humano con hemofilia B grave en aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%, en comparación con el promedio de sujetos humanos no tratados con hemofilia B grave.
115. El método de la reivindicación 103, en el que dicho vector de AAV da como resultado un título de anticuerpos contra la cápside que no es mayor que 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15 o 1:20, cuando se determina por lo menos 4 semanas después de la administración.
116. El método de la reivindicación 103, en el que dicho vector de AAV da como resultado una respuesta inmune de células T contra la cápside medida

usando un ensayo ELISPOT que resulta en no más de 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 o 500 unidades formadoras de manchas por 1 millón de PBMC cuando se determinan por lo menos 4 semanas después de la administración.

117. El método de la reivindicación 103, en el que dicho vector de AAV da como resultado un nivel elevado de enzima hepática no más de 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400% o 500% del valor límite superior del valor normal (ULN) para la enzima.
118. El método de la reivindicación 117, en el que dicha enzima es alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o lactato deshidrogenasa (LDH).
119. El método de la reivindicación 101, en el que dicho tratamiento es eficaz para conseguir una actividad FIX en plasma media que es por lo menos 1%, 5%, 10%, 20%, 30% o 40%, de lo normal, con una desviación estándar menor de 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1, cuando se mide por lo menos 8 semanas después de la administración del vector.
120. El método de cualquiera de las reivindicaciones 101-119, en el que dicho vector de AAV se administra en una composición farmacéutica que comprende cápsides vacías en el que dichas cápsides vacías comprenden una proteína de VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 4.
121. El método de la reivindicación 120, en el que la relación de dichas cápsides vacías a dicho vector de AAV es aproximadamente 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

122. Una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico contigua idéntica a la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEC ID NO: 12.
123. La célula huésped de la reivindicación 122, que comprende además la proteína rep de AAV, la proteína de la cápside de AAV y la(s) proteína(s) auxiliar(es) de adenovirus.
124. La célula huésped de la reivindicación 123, en la que la proteína de la cápside de AAV comprende la SEC ID N°: 4, o una secuencia que tiene una identidad del 90% o más con la misma.
125. La célula huésped de la reivindicación 123, en la que la célula huésped expresa la proteína FIX Padua.
126. Un método para producir un vector de AAV que comprende la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEC ID NO: 12, que comprende cultivar una célula huésped de la reivindicación 123 en condiciones que permiten el empaquetamiento de la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEQ ID NO: 12 en partículas de AAV produciendo de este modo el vector AAV.
127. El método de la reivindicación 126, que comprende además purificar o aislar el vector de AAV así producido.
128. Un vector de AAV producido mediante el método de la reivindicación 126.
129. Un vector de AAV aislado o purificado producido por el método de la reivindicación 127.