

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) variante que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside con respecto a una proteína de la cápside del AAV parental correspondiente, en donde la inserción peptídica comprende la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO:14).

2. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la inserción peptídica comprende la secuencia de aminoácidos $Y_1Y_2ISDQTKHY_3$, en donde cada Y_1 - Y_3 se selecciona de manera independiente de Ala, Leu, Gly, Ser, Thr, y Pro.

3. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la inserción peptídica comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos LAISDQTKHA (SEQ ID NO:28).

4. La proteína de la cápside del AAV variante de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el sitio de inserción se localiza entre los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos 587 y 588 en VP1 del AAV2 (SEQ ID NO:2) o la posición correspondiente en la proteína de la cápside de otro serotipo de AAV.

5. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la proteína de la cápside comprende una o más sustituciones de aminoácidos con respecto a la VP1 del AAV2 (SEQ ID NO:2) o una o más sustituciones correspondientes en la proteína de la cápside de otro serotipo de AAV.

6. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la proteína de la cápside comprende una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos con respecto a la VP1 del AAV2 (SEQ ID NO:2) o la(s) sustitución(es) correspondiente(s) a la proteína de la cápside de otro serotipo de AAV: M1L, L15P, P34A, N57D, N66K, R81Q, Q101R, S109T, R144K, R144M, Q164K, T176P, L188I, S196Y, G226E, G236V, I240T, P250S, N312K, P363L, D368H, N449D, T456K, S463Y, D472N, R484C, A524T, P535S, N551S, A593E, I698V, V708I, V719M, S721L, y L735Q..

7. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la proteína de la cápside comprende una sustitución de aminoácido P34A con respecto a la VP1 del AAV2 (SEQ ID NO:2) o la sustitución correspondiente en la proteína de la cápside de otro serotipo de AAV.

8. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la proteína de la cápside comprende una secuencia de aminoácidos al menos

90 % idéntica, al menos 95 % idéntica, al menos 99 % idéntica o 100% idéntica a la longitud completa de la secuencia de aminoácidos descrita en SEQ ID NO:42.

9. La proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la proteína de la cápside consiste esencialmente de una secuencia de aminoácidos descrita en SEQ ID NO:42.

10. La cápside del AAV variante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la proteína de la cápside confiere a un virión AAV recombinante infeccioso (rAAV) una infectividad aumentada de una célula retiniana comparada con la infectividad de la célula retiniana por un virión AAV que comprende la proteína de la cápside del AAV parental correspondiente.

11. Un ácido nucleíco aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. Un virión infeccioso (rAAV) que comprende una proteína de la cápside del AAV variante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica un producto génico.

14. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el producto génico es una proteína o un ARN de interferencia corto.

15. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la proteína de la cápside del AAV variante comprende una secuencia de aminoácidos que posee al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% identidad de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO:42 y en donde el ácido nucleíco heterólogo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína escolta Rab-1.

16. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la cápside del AAV variante consiste en la secuencia de aminoácidos descrita en SEQ ID NO: 42 y en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína escolta Rab-1 está unida operativamente a un promotor CAG.

17. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la proteína de la cápside de AAV variante comprende una secuencia de aminoácidos que posee al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% de identidad de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO:42 y en donde el ácido nucleico heterólogo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína reguladora de la GTPasa de retinitis pigmentosa.

18. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la proteína de cápside del AAV variante comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos que se describe en SEQ ID NO: 42.

19. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína reguladora de la GTPasa de retinitis pigmentosa está operativamente unida con un promotor de rodopsina quinasa.

20. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la proteína de la cápside del AAV variante comprende una secuencia de aminoácidos que posee al menos un 90%, al menos un 95%, o al menos un 99% de identidad de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos que se describe en la SEQ ID NO:42 y en donde el ácido nucleico heterólogo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que inhibe la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

21. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la proteína de cápside del AAV variante comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos que se describe en SEQ ID NO: 42.

22. El virión rAAV de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el polipéptido es una proteína de fusión o un anticuerpo.

23. Una composición farmacéutica que comprende un virión rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-22 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Un método *in vitro* para administrar un ácido nucleico heterólogo a una célula retiniana que comprende contactar la célula retiniana con un virión rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-22 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23.

25. El método *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la célula retiniana, se selecciona del grupo que consiste en células ganglionares retinianas, células amacrinas, células horizontales, células bipolares, células fotorreceptoras, células gliales de Müller, células microgliales y epitelio pigmentarial retinal.