

CASTELLANOS

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2017/0009083**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ARNi DIRIGIDO A LA PROTEÍNA HUNGTINGTINA, PARTÍCULAS VÍRICAS QUE LO CONTIENEN Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA TOXICIDAD DEL ARNi”**

Solicitantes: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 8029** notificado en agosto 12 de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 38 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

Teniendo en cuenta las objeciones realizadas por el Examinador las Reivindicaciones 1 y 13 a 15 han sido eliminadas.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

En relación con la objeción elevada hacia las reivindicaciones 13 y 14 porque se refieren a un uso, mi representada señala amablemente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

**CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co**

3. Claridad de las reivindicaciones

Con respecto a la objeción elevada hacia la reivindicación 1 porque no es clara, tal como se mencionó anteriormente, dicha reivindicación 1 ha sido eliminada. Por lo tanto, las objeciones a este respecto se deben tener por superadas.

En relación con la reivindicación 4 que fue objetada porque menciona que el dúplex tiene entre 19 y 25 o entre 19 y 23 pares de bases de longitud y, por lo tanto, debería ser restringida, mi representada manifiesta su desacuerdo ya que la descripción proporciona soporte para los rangos recitados en dicha reivindicación. Por ejemplo, la página 3, líneas 21 y 22 de la descripción recita que “[e]n algunas realizaciones de los aspectos y reivindicaciones anteriores, el dúplex tiene entre 19 y 25 o 19 y 23 pares de bases de longitud.” Adicionalmente, es importante poner de presente a su Despacho que los ejemplos de la descripción son meramente ilustrativos y limitar las reivindicaciones únicamente a tales ejemplos conduciría a una limitación indebida del alcance de la invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia es capaz de extrapolar los ejemplos a todas las modalidades preferidas de la invención. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por otro lado, en vista de la objeción realizada a la reivindicación 5 porque menciona “una región saliente 3’, una región saliente 5’ o ambas regiones salientes 3’ y 5’”, mi representada también pone de presente su desacuerdo ya que la descripción proporciona soporte para dicha reivindicación. Por ejemplo, la página 3, líneas 22 a 24 de la descripción recita “[e]n algunas realizaciones, la primera y/o la segunda cadena comprenden adicionalmente una región saliente 3’, una región saliente 5’, o regiones salientes tanto 5’ como 3’”. Así mismo, tal como se señala anteriormente, es importante poner de presente a su Despacho que los ejemplos de la descripción son meramente ilustrativos y limitar las reivindicaciones únicamente a tales ejemplos conduciría a una limitación indebida del alcance de la invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia es capaz de extrapolar los ejemplos a todas las modalidades preferidas de la invención. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por su lado, con respecto a la objeción elevada hacia la reivindicación 7 porque menciona el enlazador de ARN que comprende de 4 a 50 nucleótidos, 4 a 20 nucleótidos o 13 nucleótidos, mi representada manifiesta su desacuerdo ya que la descripción proporciona soporte para dicha reivindicación. Por ejemplo, la descripción recita lo siguiente:

Página 3, líneas 26 y 27: “en algunas realizaciones, el conector de ARN comprende de 4 a 50 nucleótidos. En algunas realizaciones, la estructura de bucle comprende 4 a 20 nucleótidos.”

Página 8, líneas 16 a 18: “En algunas realizaciones, el conector de ARN capaz de formar una estructura de bucle comprende de 4 a 20 nucleótidos. En algunas

realizaciones, el conector de ARN capaz de formar una estructura de bucle comprende 13 nucleótidos.”

Además, tal como se mencionó antes, es importante poner de presente a su Despacho que los ejemplos de la descripción son meramente ilustrativos y limitar las reivindicaciones únicamente a tales ejemplos conduciría a una limitación indebida del alcance de la invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia es capaz de extrapolar los ejemplos a todas las modalidades preferidas de la invención. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por otra parte, con respecto a la objeción realizada a la reivindicación 15 porque se refiere a un método, sin embargo, dicho método está caracterizado repitiendo las características de la reivindicación 1, tal como se mencionó anteriormente, dicha reivindicación 15 ha sido eliminada. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Finalmente, teniendo en cuenta la objeción realizada por el examinador a la reivindicación 20 porque carece de sustento, mi representada manifiesta su desacuerdo ya que la presente invención reivindicada no es el promotor específico en el constructo de expresión *per se*. La descripción proporciona soporte para todos los promotores recitados en la reivindicación 20. Por ejemplo, en la página 9, líneas 14 a 25:

“En algunas realizaciones, 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 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 promotor del potenciador de citomegalovirus/promotor de la beta-actina de pollo/ β -globina de conejo, un promotor del promotor del factor de elongación 1-alfa (EF1-alfa), un promotor de la β -glucuronidasa, un promotor de la β -actina de pollo, un promotor de LTR del virus del sarcoma de Rous (RSV) retroviral, un promotor de la dihidrofolato reductasa, y un promotor de la 13-actina.”

Así mismo, tal como se mencionó antes, es importante poner de presente a su Despacho que los ejemplos de la descripción son meramente ilustrativos y limitar las reivindicaciones únicamente a tales ejemplos conduciría a una limitación indebida del alcance de la invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia es capaz de extrapolar los ejemplos a todas las modalidades preferidas de la invención. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Descripción

En relación con la objeción realizada a la descripción porque no divulga de manera suficientemente completa la invención, mi representada señala que tal como se menciono anteriormente en este documento, las reivindicaciones 13 y 15 han sido eliminadas. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Nivel inventivo

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de nivel inventivo frente a tres documentos del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 1 a 42: Nivel inventivo frente al documento Stanek L. *et al.*, Human Gene therapy 25 (5), 461-474 (D1).
- Reivindicaciones 1 a 42: Nivel inventivo frente al documento Gu S. *et al.*, Cell 151 (4), 900-911 (D2).
- Reivindicaciones 1 a 42: Nivel inventivo frente al documento WO2011034811 (D4).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados. Veamos:

Reivindicación 1

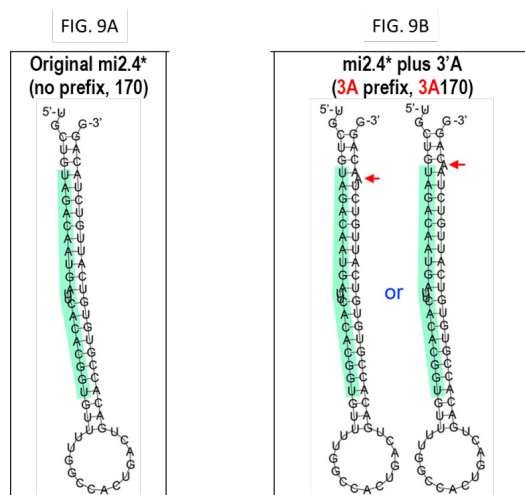
Con respecto a la objeción por falta de nivel inventivo hacia la reivindicación 1, tal como se ha mencionado anteriormente, mi representada señala que dicha reivindicación 1 ha sido eliminada. Por lo tanto, la objeción por falta de nivel inventivo a esta reivindicación se debe tener por superada.

Reivindicación 2

Teniendo en cuenta la objeción realizada a las reivindicaciones 2 a 42 por carecer de nivel inventivo frente a los documentos D1 y D2, en donde su Despacho considera que D1 es el documento del estado de la técnica más cercano a la invención porque divulga “miARNs duplex para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (HD)”, en el que el

Examinador así mismo reconoce que el miARN divulgado en D1 difiere de la presente invención en las secuencias específicas para la primera y segunda cadena, pero sin embargo, el mismo afirma que no hay efecto técnico asociado a las secuencias específicas para la primera y segunda cadena, mi representada respetuosamente pone de presente su desacuerdo teniendo en cuenta lo siguiente:

El miRNA dúplex mencionado en la reivindicación 2 comparte la característica técnica de tener una protuberancia opuesta a la base 1 de la región guía. Por ejemplo, como se describe en la página 86, línea 21 a pagina 87, línea 2 y las Figs. 9A-9B de la descripción (reproducida a continuación), se diseñó una molécula de ARNi ejemplar que tiene una primera cadena que comprende la SEQ ID NO: 1 y una segunda cadena que comprende la SEQ ID NO: 2 mediante la introducción de una protuberancia que comprende una adenina en el extremo 3' de la secuencia semilla de la cadena no guía en un ARNhc dirigido a htt dentro de un andamio de miARN. El efecto técnico de esta característica técnica es la reducción de los efectos fuera del objetivo y la seguridad a largo plazo *in vivo*. Como se discutió en la página 86, líneas 33 a 35 de la presente descripción, la protuberancia contribuye a la reducción de los efectos fuera del objetivo porque *“el modelado termodinámico sugiere que la adición de una secuencia de la protuberancia en la cadena no guía opuesta de la secuencia semilla en la cadena guía puede mejorar aspectos del funcionamiento de ARNi”*. De hecho, la molécula de ARNi no tiene toxicidad manifiesta ni neuroinflamación en el cerebro de ratón durante un ciclo de administración de 5 meses (ver la página 78, líneas 15 a 19, y página 83, línea 12 a pagina 86, línea 19 de la descripción). Este perfil de seguridad a largo plazo es importante para el tratamiento exitoso de enfermedades crónicas, como la enfermedad de Huntington, utilizando una molécula de ARNi (ver, por ejemplo, la página 1, líneas 29 a 36 y la página 87, líneas 4 a 19 de la descripción).



Así las cosas, D2 no subsana los defectos de D1.

D2 se cita porque supuestamente revela "el diseño de miARNs con diferentes tamaños y modificaciones en la posición de la protuberancia". Sin embargo, las moléculas de ARNhc ilustradas en la Figura 5 (reproducidas a continuación) contienen una región de protuberancia opuesta a las bases 9 (Sh-miR30-23B y Sh0miR30-21B), 10 (Sh-miR30-

24B y Sh-miR30-22B), o 12 (Sh-miR30-M) de la región guía. En ninguna parte de D2 se enseña ni sugiere una protuberancia opuesta a la base 1 de la región guía.

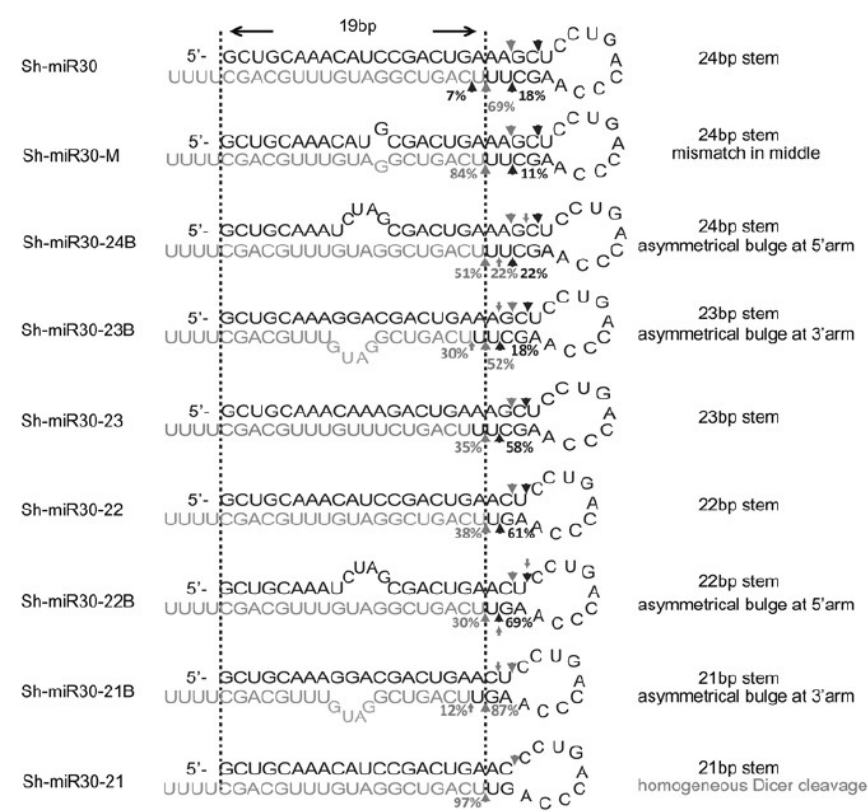


Figura 5B de D2

De hecho, D2 se enfoca en diseños de ARNhc que reducen las escisiones no canónicas por Dicer en líneas celulares. D2 es completamente silencioso sobre cualquier efecto de toxicidad fuera del objetivo a largo plazo por los constructos de ARNhc *in vivo*. D2 indica que "las escisiones no canónicas promiscuos fueron abrogados cuando el sitio de escisión se posicionó a 2 nt de una protuberancia o bucle" (ver, resumen de D2). Entre todos los diseños probados en la Figura 5, el Sh-miR30-21 con protuberancia pero que tiene un bucle 2nt del sitio de escisión Dicer canónico produce la menor cantidad de escisión Dicer no canónica. La construcción de ARNhc anti-VHC preferida de D2 es un ARNhc con un tallo-bucle de 21 pb de longitud (es decir, sh-VHC-21 en la Figura 7A) que no tiene protuberancia, la cual "debería ser procesado con precisión por Dicer y generar menos especies de ARN capaces de generar efectos fuera del objetivo de la cadena pasajera" (ver el segundo párrafo en la página 7 de D2). Por lo tanto, una persona experta en la técnica que lea D2 no estaría motivada a modificar el miARN dúplex de D1 para incluir una protuberancia, mucho menos una protuberancia opuesta a la base 1 de la región de guía, para llegar a la molécula de ARNi actualmente reclamada que tiene efectos fuera del objetivo reducidos y perfil de seguridad a largo plazo *in vivo*.

Además, las moléculas de ARNi de la reivindicación 2(b) y 2(c) tienen asimismo sustituciones en la posición 2 (SEQ ID NO: 15; 170XAL1) y posición 8 (SEQ ID NO: 17; 170XAL2) con respecto a la secuencia de la cadena guía en la molécula de ARNi de la reivindicación 2(a) (SEQ ID NO: 1; PS170XA). Estas sustituciones están diseñadas

para proporcionar moléculas de ARNi con efectos fuera de objetivo reducidos porque se predice que estas secuencias tienen un número menor de potenciales fuera de objetivo humano en comparación con la secuencia original de la cadena guía (ver de la página 87, línea 20 a la página 88, línea 10 de la presente descripción). Estas moléculas de ARNi demuestran una potente eficacia en la reducción de ARNm y proteína Htt humana mutante y Htt de ratón en ratones YAC128 (ver de la página 88, línea 35 a la página 89, línea 18). Además, un mes después de la administración de las moléculas de ARNi a los ratones, no se observó aumento de la inmunoreactividad de GFAP (marcador astrocítico) e Iba-1 (marcador microglial) en ratones tratados con 170XAL1 y 170XAL2, lo que muestra una neurotoxicidad aún más reducida en el Punto de tiempo de 1 mes que PS170XA (ver de la página 89, línea 19 a la página 90, línea 7). Ni D1 o D2 enseñan o sugieren las sustituciones en la posición 2 y 8 en la secuencia de la cadena guía en las moléculas de ARNi de la reivindicación 2(a) y 2(c), o la neurotoxicidad reducida asociada con tales sustituciones.

Por lo tanto, la reivindicación 2 y todas sus reivindicaciones dependientes son inventivas frente a D1 y D2.

Por su parte, el examinador objeta además las reivindicaciones 2-42 por presuntamente carecer de nivel inventivo frente a D1 y D3. Sin embargo, mi representada manifiesta su desacuerdo por las siguientes razones:

Como se discutió anteriormente, D1 no enseña ni sugiere moléculas de ARNi que tengan las secuencias específicas que se mencionan en la reivindicación 2, que comparten la característica técnica de tener una protuberancia opuesta a la base 1 de la región de guía.

Así mismo, D3 no subsana los defectos de D1.

El documento D3 se cita porque supuestamente revela "el diseño de miRNAs con cambios en la posición de la protuberancia". Sin embargo, D3 no revela una molécula de ARNi que tiene una protuberancia en el extremo 3' de la cadena pasajera, es decir, la base opuesta 1 de la región de guía. Como se describe en el párrafo [0060] de D3, miR206L2, el cual comprende una protuberancia de nucleótidos única en la región no guía opuesta a la base 2 de la región guía, "fue el miRNA mimético más efectivo". Por lo tanto, una persona experta en la técnica a partir de la lectura del documento D3 no estaría motivada a modificar la posición de protuberancia preferida de esa base opuesta 2 a esa base opuesta 1 de la región guía para llegar a un ARNi que comprende una secuencia de protuberancia opuesta a la base 1 de la región guía como lo requiere la reivindicación 2 de la presente solicitud.

Además, D3 es completamente silencioso sobre las sustituciones en la posición 2 u 8 en la secuencia de la cadena guía en las moléculas de ARNi de la reivindicación 2(b) y 2(c), o la neurotoxicidad reducida asociada con tales sustituciones.

Por lo tanto, la reivindicación 2 y todas sus reivindicaciones dependientes son inventivas a la luz de D1 y D3.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6. Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Estados Unidos, patente No. US 10,450,563 el 22 de octubre de 2019.

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

a) copia de la solicitud extranjera;

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

(...)

La oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención” (Negrilla fuera del texto).

7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 38 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4719

REIVINDICACIONES

1. Un ARNi que comprende:

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

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

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

2. El ARNi de la reivindicación 1, en el que los restos U en los residuos 11 y 12 de la región guía forman una protuberancia en la región guía.

3. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el dúplex tiene entre 19 y 25 o entre 19 y 23 pares de bases de longitud.

4. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una o ambas de entre la primera cadena y la segunda cadena comprende además una región saliente 3', una región saliente 5', o ambas regiones salientes 3' y 5'.

5. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la primera cadena y la segunda cadena están unidas por medio de un enlazador de ARN formando una estructura de bucle.

6. El ARNi de la reivindicación 5, en el que el enlazador de ARN comprende 4 a 50 nucleótidos, 4 a 20 nucleótidos o 13 nucleótidos.

7. El ARNi de una cualquiera de la reivindicación 5 o 6, en el que la estructura de bucle comprende 4 a 20 nucleótidos.

8. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el ARNi comprende de 5' a 3' la segunda cadena, el enlazador de ARN, y la primera cadena; o el ARNi comprende de 5' a 3' la primera cadena, el enlazador de ARN, y la segunda cadena.
9. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que
 - (a) la secuencia reduce el silenciamiento de genes fuera de diana;
 - (b) la secuencia comprende uno o más motivos CpG; o
 - (c) la secuencia comprende uno o más motivos CpG en la región semilla.
10. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ARNi comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3.
11. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ARNi es un ARN inhibidor pequeño (siRNA), un microRNA (miARN) o un pequeño ARN en horquilla (shRNA).
12. El constructo de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Un constructo de expresión de la reivindicación 12, en el que el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un andamio de miARN, en el que el andamio miRNA es un polinucleótido que contiene (i) una secuencia de doble cadena que se dirige a un gen de interés para la eliminación por RNAi y (ii) secuencias adicionales que forman una estructura tallo-lazo que se asemeja a la de los miRNAs endógenos.
14. Un constructo de expresión de la reivindicación 13, en el que el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un andamio de miR-155.
15. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el ácido nucleico que codifica el ARNi está unido operativamente a un promotor.
16. El constructo de expresión de la reivindicación 15, en el que el promotor se selecciona de 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 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 promotor del potenciador de citomegalovirus/promotor de la beta-actina de pollo/ β -globina de conejo (CAG), un promotor del promotor del factor de elongación 1-alfa (EF1-alfa), un promotor de la β -glucuronidasa, un promotor de la β -actina de pollo, un promotor de LTR del virus del sarcoma de Rous (RSV) retroviral, un promotor de la dihidrofolato reductasa, y un promotor de la 13-actina.

17. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en el que el constructo de expresión comprende además una señal de poliadenilación.
18. El constructo de expresión de la reivindicación 17, en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de hormona de crecimiento bovina, una señal de poliadenilación de SV40 o una proteína HSK TK pA.
19. Un vector que comprende el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en el que el vector es un vector de virus adeno- asociado recombinante (rAAV), un vector adenoviral recombinante, un lentivirus recombinante o un vector rHSV.
20. El vector de la reivindicación 19, en el que el vector es un vector rAAV.
21. El vector de la reivindicación 20, en el que el constructo de expresión está flanqueado por una o dos secuencias de repetición terminal invertida (ITR) de AAV.
22. El vector de la reivindicación 21, en el que las ITR de AAV son ITR 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.
23. El vector de la reivindicación 22, en el que las ITR de AAV son ITR de AAV2.
24. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que 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.
25. El vector de la reivindicación 24, en el que el promotor es un promotor CBA.
26. El vector de la reivindicación 24 o 25, en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento bovina.
27. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en el que el vector comprende además un ácido nucleico relleno.
28. El vector de la reivindicación 27, en el que el ácido nucleico relleno está situado entre el promotor y el ácido nucleico que codifica el ARNi.
29. El vector de la reivindicación 27 o 28, en el que el ácido nucleico de relleno comprende ácido nucleico que codifica una proteína fluorescente verde (GFP), una secuencia embutida de alfa-1-antitripsina humana (AAT) o una secuencia embutida de clon P1 de cromosoma 16 C16 P1 (C16 humano).

30. El vector de la reivindicación 29, en el que el ácido nucleico relleno comprende una secuencia de ácido nucleico desde el nucleótido 1692 hasta el nucleótido 2720 de SEQ ID NO: 13.

31. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 30, en el que el vector es un vector de rAAV auto-complementario.

32. El vector de la reivindicación 31, en el que 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 forma pares de bases intracatenarios con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayoría o de la totalidad de su longitud.

33. El vector de la reivindicación 32, en el que la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico están enlazadas 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.

34. Una partícula vírica que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 19-33, en la que la partícula viral es una partícula de AAV que encapsula el vector rAAV, una partícula de adenovirus que encapsula el vector adenoviral recombinante, una partícula lentiviral que encapsula el vector lentiviral recombinante, o una partícula de HSV.

35. Una partícula recombinante de AAV (rAAV) que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 33, en la que la partícula viral de AAV comprende una cápside de 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, de AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino o AAV de ratón cápside de serotipo rAAV2/HBoV1.

36. La partícula de rAAV de la reivindicación 35, en la que:

(a) la ITR y la cápside de la partícula de rAAV se derivan del mismo serotipo de AAV; o

(b) la ITR y la cápside de la partícula de rAAV se derivan de diferentes serotipos de AAV.

37. La partícula de rAAV de la reivindicación 36, en la que la ITR se deriva de AAV2 y la cápside de la partícula de rAAV se deriva de AAV1.

38. Una composición que comprende la partícula viral de la reivindicación 38 o la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en la que la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.