

## REIVINDICACIONES

1. Un vector recombinante de AAV (rAAV) que comprende una cápside y un genoma, en donde dicha cápside comprende una proteína VP1 que comprende la secuencia SEQ ID NO. 4, y en donde dicho genoma comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica la misma proteína del Factor IX humano (FIX) codificada por la SEQ ID NO: 10 y que tiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia natural que codifica la proteína del Factor IX humano.
2. El vector rAAV de la reivindicación 1, en donde dicho genoma además comprende un elemento de control de expresión operativamente ligado con dicha secuencia de ácidos nucleicos que codifica la proteína del Factor IX humano, y una o más repeticiones de terminal invertido (ITRs) del virus adenoasociado (AAV).
3. El vector rAAV de la reivindicación 2, en donde dicho genoma comprende además un intrón, o una porción de este.
4. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha secuencia de ácidos nucleicos que codifican la proteína del Factor FIX está interrumpida por dicho intrón, o porción de este.
5. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho genoma además comprende una secuencia de poliadenilación.
6. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde dicho elemento de control de expresión confiere expresión específica de tejido para hígado.
7. El vector rAAV de la reivindicación 6, en donde dicho elemento de control de expresión específico para hígado comprende un potenciador y un promotor.
8. El vector rAAV de la reivindicación 7, en la que dicho promotor es un promotor  $\alpha$ 1-anti-tripsina humano (hAAT) o porción del mismo, y dicho potenciador es una apolipoproteína E (ApoE) HCR-1 o Potenciador de HCR-2, o porción de los mismos.
9. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la secuencia de ácidos nucleicos codifica para la proteína FIX humana que está completamente desprovista de cualquier dinucleótido CpG.

10. El vector rAAV de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha secuencia de ácidos nucleicos codifica para la proteína FIX humana comprende la SEQ ID NO: 10.
11. El vector rAAV de la cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en donde la secuencia del intrón comprende la secuencia indicada en SEQ ID NO. 17.
12. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 y 9 a 11, en donde el elemento de control de expresión comprende una secuencia potenciadora que comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 14.
13. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde el elemento de control de expresión comprende una secuencia promotora que comprende la secuencia establecida como SEC ID NO: 15.
14. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en donde dicha secuencia de poliadenilación es una secuencia poliA de bGH.
15. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en donde dicha secuencia de poliadenilación comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO. 19.
16. El vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dicho genoma comprende un primer ITR AAV posicionado en un extremo del genoma y un segundo ITR AAV posicionado en el extremo opuesto del genoma.
17. El vector rAAV de la Reivindicación 16, en el que la secuencia de dicho primero o segundo ITR AAV2 comprende los nucleótidos 12 a 141 o nucleótidos 3557 a 3686, de la secuencia SEQ ID NO. 26.
18. El vector rAAV de la Reivindicación 2, en donde dicho genoma comprende los siguientes elementos en orden de 5' a 3':
- (a) un primer ITR AAV2,
  - (b) un elemento de control de la expresión específico de hígado que comprende un potenciador y un promotor,

- (c) dicha secuencia de ácido nucleicos codifica la proteína del Factor FIX humano operativamente enlazada con dicho elemento de control de expresión,
- (d) una secuencia de poliadenilación; y
- (e) un segundo AAV2 ITR.

19. El vector rAAV de la reivindicación 18, en donde dicho potenciador es un potenciador ApoE HCR-1, o una porción del mismo, dicho promotor es un promotor  $\alpha$ 1-anti-tripsina humano (hAAT) o porción de mismos, y dicha secuencia de ácidos nucleicos que codifica para la proteína del Factor FIX es interrumpida por un intrón, o una porción del mismo.

20. El vector rAAV de la reivindicación 19, en donde:

- a. la secuencia de ácidos nucleicos del primer ITR AAV2 comprende los nucleótidos 12 a 141 de la SEQ ID NO: 26,
- b. la secuencia de ácidos nucleicos de dicho potenciador ApoE HCR-1 consiste de los nucleótidos 152-472 de la SEQ ID NO: 12,
- c. la secuencia de ácidos nucleicos de dicho promotor hAAT consiste en los nucleótidos 482-878 de la SEQ ID NO: 12,
- d. la secuencia de ácidos nucleicos de dicho ácido nucleico que codifica para la proteína del Factor FIX y dicho intrón, o porción del mismo, consiste de los nucleótidos 908 a 3731 de la SEQ ID NO: 12,
- e. la secuencia de ácidos nucleicos de dicha secuencia de poliadenilación consiste de los nucleótidos 3820-4047 de la SEQ ID NO: 12; y
- f. la secuencia de ácidos nucleicos de dicho segundo ITR AAV2 comprende los nucleótidos 3557-3686 de SEQ ID NO: 26.

21. El vector de rAAV de la Reivindicación 20, en donde el genoma comprende una secuencia de ácidos nucleicos correspondiente a los nucleótidos 142-4096 de la SEQ ID NO: 12.

22. Una composición farmacéutica que comprende el vector de rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.