

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) variante que comprende dos sustituciones de aminoácidos, en donde las sustituciones de aminoácidos están en sitios seleccionados entre M180, K199, S250 y G256 de un polipéptido de PAH humana natural.
2. Un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) variante que comprende tres sustituciones de aminoácidos, en donde las sustituciones de aminoácidos están en sitios seleccionados entre M180, K199, S250 y G256 de un polipéptido de PAH humana natural.
3. Un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) variante que comprende cuatro sustituciones de aminoácidos en los sitios M180, K199, S250 y G256 de un polipéptido de PAH humana natural.
4. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la sustitución de aminoácidos comprende una o más de M180T, K199P, S250P y G256A.
5. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sustitución de aminoácidos comprende K199P, S250P y G256A; M180T, S250P y G256A; M180T, K199P y G256A; o M180T, K199P y S250P.
6. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la sustitución de aminoácidos comprende M180T, K199P, S250P y G256A.
7. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el polipéptido de PAH variante además comprende H264P, G272A, G272P, P275L, P279Q, G272P y P275L, o las sustituciones de aminoácidos T323R y F327T.
8. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el polipéptido de PAH humana natural comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1.

9. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el polipéptido de PAH variante es un polipéptido de PAH humana.
10. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el polipéptido de PAH variante comprende secuencias de aminoácidos que son al menos un 80 % idénticas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.
11. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el polipéptido de PAH variante comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.
12. La PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el polipéptido de PAH variante comprende además una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre G33A, G46A, G46P, G103A, G139A, G139P, G148A, G188A, G218A, G239A, G247A, G257A, G272A, G289A, G307A, G312A, G332A, G337A, G344A, G352A y G442A de un polipéptido de PAH humana natural.
13. La PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polipéptido de PAH variante comprende además una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre P9G, G10V, G12S, K184R, K192R, S196A, Y206H, H220R, Q336E, E360D, I374C, N376E, N401T, I421V, I441V, S446H, y la adición de S en la posición 453 de un polipéptido de PAH humana natural.
14. La PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el polipéptido de PAH variante comprende además una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre F240W, A246P, G247A, Y268W, C284F, T323R, F327Y, E319P, I306(Y,F), K113P, G188A, F191Y, T193R, Y206H, G337P y N376P de un polipéptido de PAH humana natural.
15. Un polipéptido de PAH variante, en donde el polipéptido de PAH variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre G33A, G46A, G46P, G103A,

G139A, G139P, G148A, G188A, G218A, G239A, G247A, G257A, G272A, G289A, G307A, G312A, G332A, G337A, G344A, G352A y G442A de un polipéptido de PAH humana natural.

16. Un polipéptido de PAH variante, en donde el polipéptido de PAH variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre P9G, G10V, G12S, K184R, K192R, S196A, Y206H, H220R, Q336E, E360D, I374C, N376E, N401T, I421V, I441V, S446H, y la adición de S en la posición 453 de un polipéptido de PAH humana natural.

17. Un polipéptido de PAH variante, en donde el polipéptido de PAH variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre F240W, A246P, G247A, Y268W, C284F, T323R, F327Y, E319P, I306(Y,F), K113P, G188A, F191Y, T193R, Y206H, G337P y N376P de un polipéptido de PAH humana natural.

18. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el polipéptido de PAH variante comprende un truncamiento en el extremo N-terminal.

19. El polipéptido de PAH variante de la reivindicación 18, en donde el truncamiento en el extremo N-terminal comprende un truncamiento del dominio regulador en el extremo N-terminal.

20. El polipéptido de PAH variante de las reivindicaciones 18 o 19, en donde el truncamiento en el extremo N-terminal comprende un truncamiento de los restos de aminoácidos 1-102 del polipéptido de PAH natural.

21. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el polipéptido de PAH variante comprende un truncamiento en el extremo C-terminal.

22. El polipéptido de PAH variante de la reivindicación 21, en donde el truncamiento en el extremo C-terminal comprende un truncamiento del dominio de tetramerización.

23. El polipéptido de PAH variante de las reivindicaciones 21 o 22, en donde el truncamiento en el extremo C-terminal comprende un truncamiento de los restos de aminoácidos 429-452 del polipéptido de PAH natural.
24. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el polipéptido de PAH variante comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde a los restos de aminoácidos 103-428 del polipéptido de PAH natural.
25. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el polipéptido de PAH variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos para eliminar los sitios potenciales de escisión de la proteasa.
26. El polipéptido de PAH variante de la reivindicación 25, en donde la una o más sustituciones de aminoácidos para eliminar los sitios potenciales de escisión de la proteasa se localizan en las posiciones 270-295 y/o 380-405 del polipéptido de PAH natural.
27. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el polipéptido de PAH variante se fusiona a un polipéptido de direccionamiento hepático.
28. El polipéptido de PAH variante de la reivindicación 27, en donde el polipéptido de direccionamiento hepático es un HGF o fragmentos del mismo o glicoproteínas que se unen a un receptor de la asiaglicoproteína de hepatocitos.
29. El polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el polipéptido de PAH variante está PEGilado y/o nitrosilado.
30. El polipéptido de PAH variante de la reivindicación 26, en donde el polipéptido PAH variante comprende una sustitución de aminoácido en I374C, en donde el resto cys en la posición 374 está nitrosilado.

31. Una composición que comprende el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30.
32. La composición de la reivindicación 31, en donde la composición comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.
33. Un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30.
34. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 33, en donde el ácido nucleico que codifica el polipéptido de PAH variante está unido operativamente a un promotor.
35. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 34, en donde el promotor se selecciona entre un promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV), un LTR de VSR, un LTR de MoMLV, un promotor de la fosfoglicerato quinasa 1 (PGK), un promotor del virus 40 de simio (SV40), un promotor de CK6, un promotor de la trastirretina (TTR), un promotor de mTTR482, un promotor de mA1MB2-mTTR482, un promotor de TK, un promotor sensible a tetraciclina (TRE), un promotor del VHB, un promotor de hAAT, un promotor de LSP, un promotor de LP1, un promotor específico de hígado (LSP) quimérico, un promotor de E2F, un promotor de la telomerasa (hTERT); un promotor potenciador del citomegalovirus/beta-actina de pollo/ β -globina de conejo (CAG), un promotor alfa del factor de elongación 1 (EF1-alfa), un promotor de la β -glucuronidasa humana, un promotor de la β -actina de pollo (CBA), un promotor de la β -actina de pollo (CBA) modificada o la SEQ ID NO:17, un promotor LTR retrovírico del virus del sarcoma de Rous (VSR), un promotor de la dihidrofolato reductasa y un promotor de la 13-actina.
36. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 34 o 35, en donde el promotor es un promotor de LP1 o un promotor de mA1MB2-mTTR482.
37. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-36, en donde el ácido nucleico comprende además una señal de poliadenilación.

38. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 37, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina, una señal de poliadenilación de SV40, o de PA TK del VHS.
39. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-38, en donde el ácido nucleico comprende además un intrón.
40. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 39, en donde el intrón es un intrón híbrido de la β -actina de pollo (CBA)/ β -globina de conejo.
41. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 39, en donde el intrón es un intrón híbrido de la β -actina de pollo (CBA) modificada/ β -globina de conejo de SEQ ID NO:15.
42. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-41, en donde la sustitución de aminoácidos comprende una o más ITR.
43. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-42, en donde el ácido nucleico comprende además un ácido nucleico embutido.
44. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 43, en donde el ácido nucleico embutido está optimizado para eliminar secuencias de ATG.
45. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 44, en donde el ácido nucleico embutido es una secuencia del intrón A1AT embutido de la SEQ ID NO:16.
46. Un ácido nucleico aislado que codifica un polipéptido de PAH humana, en donde el ácido nucleico está optimizado por un codón.
47. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 46, en donde la secuencia de ácido nucleico es al menos un 80 % idéntica a la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO:14.

48. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 46, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
49. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 33, en donde el ácido nucleico es un ARNm.
50. Una composición que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-49.
51. La composición de la reivindicación 50, en donde la composición comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.
52. Un vector que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-49.
53. El vector de la reivindicación 52, en donde el vector es un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV).
54. Un vector de rAAV que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-41 o 43-49 flanqueado por una o más secuencias de repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV.
55. El vector de rAAV de la reivindicación 54, en donde el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-48 está flanqueado por dos ITR de AAV.
56. El vector de rAAV de la reivindicación 54 o 55, en donde las ITR de AAV que son ITR de AAV son AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, un AAV de cabra, un AAV de bovino o unas ITR con un serotipo de AAV de ratón.

57. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-56, en donde las ITR de AAV son ITR de AAV2.
58. El vector de rAAV de la reivindicación 57, en donde el rAAV comprende de 5' a 3' una ITR de AAV2, un promotor, un intrón, un ácido nucleico que codifica un polipéptido de PAH, un ácido nucleico embutido, una señal de poliadenilación y una ITR de AAV2.
59. El vector de rAAV de la reivindicación 58, en donde el promotor es un promotor de m1A1MB2-mTTR482 o un promotor de LP1.
60. El vector de rAAV de la reivindicación 58 o 59, en donde el intrón es un intrón híbrido de la β -actina de pollo (CBA)/ β -globina de conejo.
61. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 58-59, en donde el polipéptido de PAH es el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30.
62. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 58-60, en donde el ácido nucleico que codifica el polipéptido de PAH es el ácido nucleico optimizado por codones de una cualquiera de las reivindicaciones 46-48.
63. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 58-62, en donde el ácido nucleico embutido comprende ácido nucleico de un intrón del gen alfa de la antitripsina 1 humana.
64. El vector de rAAV de la reivindicación 63, en donde el intrón del gen alfa de la antitripsina 1 humana se ha mutado para eliminar las secuencias de ATG.
65. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 58-64, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.

66. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 53-65, en donde el vector es un vector autocomplementante.

67. El vector de rAAV de la reivindicación 66, en donde el vector comprende la primera secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PAH y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un complemento del polipéptido de PAH, en donde la primera secuencia de ácido nucleico puede formar un par de bases intrahebra con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayor parte o la totalidad de su longitud.

68. El vector de rAAV de la reivindicación 67, en donde la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico se unen mediante 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.

69. Una partícula de rAAV que comprende el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 53-68.

70. La partícula de rAAV de la reivindicación 69, en donde la partícula vírica de AAV comprende un 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 de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV de bovino, AAV de ratón, o una cápsida del serotipo rAAV2/HBoV1.

71. La partícula de rAAV de la reivindicación 69, en donde la partícula vírica de AAV comprende una cápsida de AAV diseñada mediante ingeniería genética.

72. La partícula de rAAV de la reivindicación 71, en donde la cápsida de AAV diseñada mediante ingeniería genética es una cápsida DJ o una cápsida LK03.

73. La partícula de rAAV de la reivindicación 69 o 70, en donde la ITR y la cápsida de la partícula vírica de rAAV se derivan del mismo serotipo de AAV.

74. La partícula de rAAV de la reivindicación 69 o 70, en donde la ITR y la cápsida de las partículas víricas de rAAV se derivan de diferentes serotipos de AAV.
75. La partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 69-70 o 73-74, en donde la partícula vírica de rAAV comprende una cápsida de AAV8.
76. La partícula de rAAV de la reivindicación 74, en donde la partícula vírica de rAAV comprende una cápsida de AAV8, y en donde el vector comprende las ITR de AAV2.
77. Una composición que comprende la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 69-76.
78. La composición de la reivindicación 77, en donde la composición comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.
79. Una célula que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-49 o el vector de las realizaciones 52 o 53 o el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 54-68.
80. Un método para producir un polipéptido de PAH variante, comprendiendo el método cultivar la célula de la reivindicación 79 en condiciones para producir el polipéptido de PAH variante.
81. Los métodos de la reivindicación 80, que comprenden además la etapa de purificar el polipéptido de PAH variante.
82. Un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o la composición de la reivindicación 31 o 32.

83. Un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo a el ácido nucleico que codifica el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o el ácido nucleico de la reivindicación 33, 34 o 49.
84. Un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 53-68.
85. Un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 69-76.
86. Un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo la composición de la reivindicación 31, 32, 50, 51, 77 o 78.
87. Un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo la célula de la reivindicación 79.
88. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 82-87, en donde el individuo carece de actividad PAH.
89. Un método para reducir el nivel de fenilalanina en la sangre de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o la composición de la reivindicación 31 o 32.
90. Un método para reducir el nivel de fenilalanina en la sangre de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo ácido nucleico que codifica el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o el ácido nucleico de la reivindicación 33, 34 o 49.
91. Un método para reducir el nivel de fenilalanina en la sangre de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 53-68.

92. Un método para reducir el nivel de fenilalanina en la sangre de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 69-76.
93. Un método para reducir el nivel de fenilalanina en la sangre de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo la composición de la reivindicación 31, 32, 50, 51, 77 o 78.
94. Un método para reducir el nivel de fenilalanina en la sangre de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo la célula de la reivindicación 79.
95. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 89-94, en donde el nivel de fenilalanina en la sangre del individuo antes del tratamiento es elevado en comparación con el nivel de fenilalanina en la sangre de los individuos del control emparejados por iguales.
96. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 82-95, en donde el polipéptido de PAH variante, el ácido nucleico, el vector de rAAV, la partícula de rAAV, la composición o la célula se administran por vía intravenosa, intraarterial, intrahepática, intraportal, intraperitoneal o subcutánea.
97. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 82-96, en donde la administración se realiza junto con otra terapia.
98. El método de la reivindicación 97, en donde la otra terapia es un tratamiento con tetrahidrobiopterina, tratamiento con fenilalanina amoniaco liasa (PAL) o PAL pegilada, o con una dieta restringida de fenilalanina.
99. Un método para preparar un polipéptido de PAH que comprende cultivar la célula de la reivindicación 79 en condiciones para producir el polipéptido de PAH.

100. El método de la reivindicación 99, que comprende además purificar el polipéptido de PAH.
101. Un kit que comprende el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24.
102. Un kit que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-46, el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 53-68, la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 69-76 o la composición de la reivindicación 77 o 78.
103. El kit de la reivindicación 101 o 102, en donde el kit comprende además instrucciones de uso; tampones y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; y/o frascos, viales y/o jeringuillas.
104. Un casete de expresión para expresar un transgén en un hepatocito, en donde el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y a un potenciador, en donde el promotor comprende un promotor de transtirretina de ratón (mTTR) y el potenciador comprende uno o dos potenciadores de protrombina modificados (pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa-1 microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador de albúmina de ratón modificada (mEalb), un potenciador II del virus de la hepatitis B (HE11) o un potenciador CRM8.
105. El casete de expresión de la reivindicación 104, en donde el promotor mTTR es un promotor mTTR482.
106. El casete de expresión de la reivindicación 104 o 105, en donde el potenciador se encuentra en 5' respecto al promotor mTTR.
107. Un casete de expresión para expresar un transgén en un hepatocito, en donde el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y a un elemento 3', en donde el promotor comprende un promotor de la transtirretina de ratón (mTTR) y el elemento en 3' es un elemento de albúmina en 3' (3'Alb) o un elemento en 3' de albúmina unido a la estructura

principal de la alfa-1 antitripsina humana/región de unión a la matriz (SMAR, por sus siglas en inglés) (3' AlbSMAR).

108. El casete de expresión de la reivindicación 107, en donde el promotor mTTR es un promotor mTTR482.

109. El casete de expresión de la reivindicación 107 o 108, en donde el elemento en 3' se localiza en posición 3' respecto del transgén.

110. Un casete de expresión para expresar un transgén en un hepatocito, en donde el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y a un potenciador y un elemento en 3', en donde el promotor comprende un promotor de transtirretina de ratón (mTTR) y el potenciador comprende uno o dos potenciadores de protrombina modificados (pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa-1 microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador de albúmina de ratón modificada (mEalb), un potenciador II del virus de la hepatitis B (HE11) o un potenciador CRM8; y en donde el elemento en 3' es un elemento de albúmina en 3' (3'Alb) o un elemento en 3' de albúmina unido a la estructura principal de la alfa-1 antitripsina humana/región de unión a la matriz (SMAR, por sus siglas en inglés) (3' AlbSMAR).

111. El casete de expresión de la reivindicación 110, en donde el promotor mTTR es un promotor mTTR482.

112. El casete de expresión de la reivindicación 110 o 111, en donde el potenciador se encuentra en 5' respecto al promotor mTTR.

113. El casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 110-112, en donde el elemento en 3' se localiza en posición 3' respecto del transgén.

114. El casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 104-113, en donde el casete de expresión comprende además un intrón.

115. El casete de expresión de la reivindicación 114, en donde el intrón es un intrón híbrido de la β -actina de pollo/ β -globina de conejo.
116. El casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 104-115, en donde el casete de expresión comprende además una señal de poliadenilación.
117. El casete de expresión de la reivindicación 116, en donde la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.
118. El casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 104-117, en donde el transgén codifica un polipéptido de PAH o un polipéptido de PAH variante.
119. El casete de expresión de la reivindicación 118, en donde el polipéptido de PAH variante es el polipéptido de PAH variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30.
120. Un vector que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 104-119.
121. El vector de la reivindicación 120, en donde el vector es un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV).
122. Un vector de rAAV que comprende el casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 104-119 está flanqueado por una o más secuencias de repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV.
123. El vector de rAAV de la reivindicación 122, en donde el casete de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 104-119 está flanqueado por dos ITR de AAV.
124. El vector de rAAV de la reivindicación 122 o 123, en donde las ITR de AAV que son ITR de AAV son AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8,

AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, un AAV de cabra, un AAV de bovino o unas ITR con un serotipo de AAV de ratón.

125. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 122-124, en donde las ITR de AAV son ITR de AAV2.

126. El vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 122-125, en donde el vector es un vector autocomplementante.

127. El vector de rAAV de la reivindicación 126, en donde el vector comprende la primera secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PAH y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un complemento del polipéptido de PAH, en donde la primera secuencia de ácido nucleico puede formar un par de bases intrahebra con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayor parte o la totalidad de su longitud.

128. El vector de rAAV de la reivindicación 127, en donde la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico se unen mediante 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.

129. Una partícula de rAAV que comprende el vector de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 122-127.

130. La partícula de rAAV de la reivindicación 128, en donde la partícula vírica de AAV comprende un 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 de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV de bovino, AAV de ratón, o una cápsida del serotipo rAAV2/HBoV1.

131. La partícula de rAAV de la reivindicación 130, en donde la partícula vírica de AAV comprende una cápsida de AAV diseñada mediante ingeniería genética.

132. La partícula de rAAV de la reivindicación 131, en donde la cápsida de AAV diseñada mediante ingeniería genética es una cápsida DJ o una cápsida LK03.

133. La partícula de rAAV de la reivindicación 131 o 132, en donde la ITR y la cápsida de la partícula vírica de rAAV se derivan del mismo serotipo de AAV.

134. La partícula de rAAV de la reivindicación 131 o 132, en donde la ITR y la cápsida de las partículas víricas de rAAV se derivan de diferentes serotipos de AAV.

135. Una composición que comprende la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 129-134.

136. La composición de la reivindicación 135, en donde la composición comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.

