

REIVINDICACIONES

1. Un ácido nucleico que comprende, de 5' a 3':
una repetición de terminal invertida de 5' (ITR);
un promotor;
una secuencia de transgén;
una señal de poliadenilación; y
una ITR de 3';
donde la secuencia del transgén codifica la proteína frataxina (FXN).
2. El ácido nucleico de la reivindicación 1, donde al menos una de la ITR 5' y la ITR 3' tiene una longitud de alrededor de 110 a alrededor de 160 nucleótidos.
3. El ácido nucleico de la reivindicación 1 o 2, donde la ITR 5' tiene la misma longitud que la ITR 3'.
4. El ácido nucleico de la reivindicación 1 o 2, donde la ITR 5' y la ITR 3' tienen longitudes diferentes.
5. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde al menos una de la ITR 5' y la ITR 3' se aísla o deriva del genoma de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32,33, AAVrh74, AAV aviar o AAV bovino.
6. El ácido nucleico de la reivindicación 1, donde la ITR 5' comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
7. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la ITR 3' comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.

8. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la ITR 3' comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
9. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el promotor dirige la expresión del transgén.
10. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el promotor es un promotor constitutivo.
11. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el promotor es un promotor inducible.
12. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el promotor es un promotor específico del tejido.
13. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el promotor se selecciona del grupo que consiste en el promotor de CMV, el promotor temprano de SV40, el promotor tardío de SV40, el promotor metalotioneína, el promotor del virus del tumor mamario murino (MMTV), el promotor del virus del sarcoma de Rous (RSV), el promotor de la polihedrina, el promotor de la β -actina de pollo (CBA), el promotor de EF-1 alfa, el promotor corto de EF-1 alfa, el promotor de núcleo de EF-1 alfa, el promotor de dihidrofolato reductasa (DHFR), el promotor GUSB240, el promotor GUSB379 y el promotor de fosfoglicerol cinasa (PGK).
14. El ácido nucleico de la reivindicación 13, donde el promotor es el promotor de β -actina de pollo (CBA).
15. El ácido nucleico de la reivindicación 13, donde el promotor es el promotor de EF-1 alfa, el promotor corto de EF-1 alfa o el promotor de núcleo de EF-1 alfa.
16. El ácido nucleico de la reivindicación 13, donde el promotor es el promotor GUSB240.

17. El ácido nucleico de la reivindicación 13, donde el promotor es el promotor GUSB379.
18. El ácido nucleico de la reivindicación 13, donde el promotor es el promotor de PGK.
19. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el promotor comprende una secuencia seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-12, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
20. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde la proteína FXN es una proteína FXN humana.
21. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la proteína FXN tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 65, o una secuencia que es al menos 95 % idéntica a esta.
22. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde la secuencia de transgén está optimizada por CpG.
23. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde la secuencia de transgén comprende la SEQ ID NO: 19 o 20, o una secuencia que es al menos 95 % idéntica a esta.
24. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el ácido nucleico comprende una secuencia de Kozak inmediatamente 5' con respecto a la secuencia de transgén.
25. El ácido nucleico de la reivindicación 24, donde la secuencia de Kozak comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17 o 18, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
26. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde la señal de poliadenilación se selecciona de la señal de poliadenilación del virus de simio 40 (SV40), α -globina humana, α -globina de

conejo, β -globina humana, β -globina de ratón, colágeno humano, virus de polioma, hormona de crecimiento humano (hGH) y hormona de crecimiento bovino (bGH).

27. El ácido nucleico de la reivindicación 26, donde la señal de poliadenilación es la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino.

28. El ácido nucleico de la reivindicación 26, donde la señal de poliadenilación es la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento humano.

29. El ácido nucleico de la reivindicación 26, donde la señal de poliadenilación es la señal de poliadenilación de β -globina humana.

30. El ácido nucleico de la reivindicación 26, donde la señal de poliadenilación es la señal de poliadenilación de β -globina de conejo.

31. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde la señal de poliadenilación comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 21-24, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.

32. El ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde el ácido nucleico comprende además un potenciador.

33. El ácido nucleico de la reivindicación 32, donde el potenciador es un potenciador de CMV.

34. El ácido nucleico de la reivindicación 32, donde el potenciador comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 4 o 5, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.

35. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el casete comprende además una secuencia intrónica.

36. El ácido nucleico de la reivindicación 35, donde la secuencia intrónica es una secuencia quimérica.
37. El ácido nucleico de la reivindicación 35, donde la secuencia intrónica es una secuencia híbrida.
38. El ácido nucleico de la reivindicación 35, donde la secuencia intrónica comprende secuencias aisladas o derivadas de secuencias intrónicas de una o más de β -globina, beta-actina de pollo, virus diminuto de ratón e IgG humana.
39. El ácido nucleico de la reivindicación 35, donde la secuencia intrónica comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 13-16, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
40. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde el ácido nucleico comprende además al menos una secuencia de relleno.
41. El ácido nucleico de la reivindicación 40, donde el ácido nucleico comprende dos secuencias de relleno.
42. El ácido nucleico de la reivindicación 40, donde la al menos una secuencia de relleno comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 25-27, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
43. El ácido nucleico de la reivindicación 1, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 28-64, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta.
44. Un plásmido que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-43.
45. Una célula que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o el plásmido de la reivindicación 44.

46. Un método para producir un vector de AAV recombinante, donde el método comprende poner en contacto una célula productora de AAV con el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o el plásmido de la reivindicación 44.
47. Un vector de AAV recombinante producido por el método de la reivindicación 46.
48. El vector AAV recombinante de la reivindicación 47, donde el vector AAV recombinante es un AAV de cadena simple (ssAAV).
49. El vector de AAV recombinante de la reivindicación 47, donde el vector AAV recombinante es un AAV autocomplementario (scAAV).
50. El vector AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 47-49, donde el vector AAV comprende una proteína de la cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32,33, AAVrh74, AAV aviar o AAV bovino.
51. El vector de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 47-49, donde el vector AAV comprende una proteína de la cápside con una o más sustituciones o mutaciones en comparación con una proteína de la cápside de AAV de tipo salvaje.
52. Una composición que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, el plásmido de la reivindicación 44, la célula de la reivindicación 45 o el vector AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 47-51.
53. Un método para tratar un sujeto que lo necesita que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, el plásmido de la reivindicación 44, la célula de la reivindicación 45 o el vector AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 47-41.

54. El método de la reivindicación 53, donde el sujeto tiene ataxia de Friedreich.
55. El método de la reivindicación 53 o 54, donde el sujeto es un sujeto humano.
56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53-55, donde el ácido nucleico, el plásmido, la célula o el vector AAV recombinante se administra mediante inyección directa en el sistema nervioso central.