

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración génica que reprime específicamente la expresión de un producto génico en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) que comprende un casete de expresión que es una secuencia de ácidos nucleicos que comprende:
 - (a) una secuencia codificante de un producto génico bajo el control de secuencias reguladoras que dirigen la expresión del producto génico en una célula que contiene el casete de expresión; y
 - (b) al menos una secuencia diana específica para al menos uno de miR-183, miR-182 o miR-96, en donde la al menos una secuencia diana está ligada operativamente al extremo 3' de la secuencia codificante (a).
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende al menos dos repeticiones en tándem de las secuencias de direccionamiento que comprenden al menos una primera secuencia diana de miARN y al menos una segunda secuencia diana de miARN que pueden ser iguales o diferentes.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde las al menos dos repeticiones en tándem de miARN están ubicadas en UTR 3'.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el casete de expresión comprende una UTR 3' que tiene tres repeticiones en tándem de miARN.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde las secuencias diana de miARN en tándem son continuas o están separadas por un espaciador de 1 a 10 ácidos nucleicos, en donde dicho espaciador no es una secuencia diana de miARN.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde hay dos conjuntos de al menos dos secuencias diana de miARN ubicados en la UTR 3'.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el inicio de la primera de las al menos dos repeticiones en tándem de miARN está a 20 nucleótidos o menos del extremo 3' de la secuencia codificante génica.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el inicio de la primera de las al menos dos repeticiones en tándem de miARN está a al menos 100 nucleótidos del extremo 3' de la secuencia codificante génica.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la UTR 3' y las repeticiones en tándem de miARN tienen una longitud de 200 a 1200 nucleótidos.
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el casete de expresión comprende cuatro secuencias diana de miARN ubicadas en la UTR 3'.
11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el casete de expresión comprende además al menos una secuencia diana específica para miR-183, miR-182 o miR-96 en la UTR 5'.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el casete de expresión comprende al menos dos secuencias diana de miARN ubicadas tanto en UTR 5' como en UTR 3'.
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la al menos una secuencia diana de miARN para la cadena positiva de ADN o mARN del casete de expresión es
 - (a) AGTGAATTCTACCAGTGCCATA (SEQ ID NO: 1);
 - (b) AGCAAAAATGTGCTAGTGCCAAA (SEQ ID NO: 2);
 - (c) AGTGTGAGTTCTACCATTGCCAAA (SEQ ID NO: 3); o
 - (d) AGGGATTCCTGGGAAAACTGGAC (SEQ ID NO: 4).
14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde dos o más secuencias diana de miARN consecutivas son continuas y no están separadas por un espaciador.
15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dos o más de las secuencias diana de miARN están separadas por un espaciador y cada espaciador se selecciona independientemente de uno o más de (i) GGAT (SEQ ID NO: 5); (ii) CACGTG (SEQ ID NO: 6); o (iii) GCATGC (SEQ ID NO: 7).
16. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en

donde el espaciador ubicado entre las secuencias diana de miARN se ubica 3' con respecto a la primera secuencia diana de miARN y/o 5' con respecto a la última secuencia diana de miARN.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en donde los espaciadores entre las secuencias diana de miARN son iguales.
18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el casete de expresión es transportado por un vector viral seleccionado de un parvovirus recombinante, un lentivirus recombinante, un retrovirus recombinante y un adenovirus recombinante.
19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el casete de expresión es transportado por un vector no viral seleccionado de ADN desnudo, ARN desnudo, una partícula inorgánica, una partícula lipídica, un vector a base de polímero y una formulación a base de quitosano.
20. Un AAV recombinante (rAAV) para la administración de un producto génico a un paciente que lo necesite que reprime específicamente la expresión de un producto génico en los ganglios de la raíz dorsal, en donde dicho rAAV comprende una cápside viral que tiene empaquetado en su interior un genoma del vector de AAV, en donde el genoma del vector comprende:
 - (a) una secuencia codificante del producto génico bajo el control de secuencias reguladoras que dirigen la expresión del producto génico en una célula que contiene el genoma del vector; y
 - (b) al menos una secuencia diana de miARN específica para al menos uno de miR-183, miR-182 o miR-96.
21. Una composición farmacéutica que comprende el rAAV de acuerdo con la reivindicación 20 y un amortiguador de formulación adecuado para la administración mediante inyección intracerebroventricular (ICV), intratecal (IT), intracisternal o intravenosa (IV).
22. Un método para reprimir la expresión transgénica en neuronas de DRG, en donde dicho método comprende administrar a un paciente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, un rAAV de acuerdo con la reivindicación 20 o una composición de acuerdo con la reivindicación 21.
23. Un método modular la degeneración neuronal y/o disminuir la degeneración axonal de la médula espinal dorsal secundaria después de la administración

intratecal o sistémica de tratamiento génico, en donde dicho método comprende administrar a un paciente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, un rAAV de acuerdo con la reivindicación 20 o una composición de acuerdo con la reivindicación 21.

24. Un método para mejorar la expresión de un transgén en células del sistema nervioso central (SNC), en donde dicho método comprende administrar a un paciente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, un rAAV de acuerdo con la reivindicación 20 o una composición de acuerdo con la reivindicación 21, en donde las secuencias diana de miARN comprenden al menos una secuencia diana de miR183.
25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde las células del SNC incluyen una o más de neuronas piramidales, neuronas de Purkinje, células granulosas, neuronas del huso, células interneuronales, astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células ependimarias.