

REIVINDICACIONES

1. Un ácido nucleico que codifica un inhibidor de VEGF-A, donde dicho ácido nucleico comprende uno o más de:

- (i) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 65 (aflibercept)
- (ii) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 69 (sc-ranibizumab LH1)
- (iii) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 74 (brolucizumab),
- (iv) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 67 (sc-ranibizumab-HL),
- (v) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 70 (sc-ranibizumab-LH2),
- (vi) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 72 (sc-ranibizumab-LH-Fc),
- (vii) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 76 (brolucizumab-Fc),
- (viii) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 79-1377 de SEQ ID NO: 65 (aflibercept)
- (ix) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 61-1578 de SEQ ID NO: 69 (sc-ranibizumab LH1)
- (x) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 61-816 de SEQ ID NO: 74 (brolucizumab),
- (xi) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 58-1575 de SEQ ID NO: 67 (sc-ranibizumab-HL),
- (xii) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 61-1578 de SEQ ID NO: 70 (sc-ranibizumab-LH2),
- (xiii) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 61-2277 de SEQ ID NO: 72 (sc-ranibizumab-LH-Fc),
- (xiv) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 61-1530 de SEQ ID NO: 76 (brolucizumab-Fc), y
- (xv) una secuencia de nucleótidos al menos 90% idéntica a la secuencia de nucleótidos definida en cualquiera de (i)-(xiv).

2. El ácido nucleico según la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos es al menos 95% idéntica a la secuencia de nucleótidos definida en cualquiera de (i)-(xv).
3. El ácido nucleico según la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos es al menos 99% idéntica a la secuencia de nucleótidos definida en cualquiera de (i)-(xv).
4. Un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende un ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la secuencia de nucleótidos definida en cualquiera de (i) a (xv) está unida operativamente a una secuencia de control de expresión.
5. El vector de rAAV según la reivindicación 4, en donde la secuencia de control de la expresión comprende un promotor ubicuo.
6. El vector de rAAV según la reivindicación 5, en donde el promotor ubicuo se selecciona de un promotor CMV, CAG y CBA.
7. El vector de AAV según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, que comprende (a) un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos definida en cualquiera de (i) a (xv) o una secuencia de nucleótidos al menos 90% idéntica a cualquiera de (i) a (xv), dicha secuencia de nucleótidos está operativamente unida a una secuencia de control de la expresión y (b) una variante de la proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside en relación con una proteína de la cápside de AAV parental correspondiente, en donde la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO: 14).

8. El vector de rAAV según la reivindicación 7, en donde la inserción del péptido tiene una longitud de 7 a 10 aminoácidos y comprende la secuencia de aminoácidos Y₁Y₂ISDQTKHY₃, en donde cada Y₁-Y₃ se selecciona independientemente entre Ala, Leu, Gly, Ser, Thr, y Pro.
9. El vector de rAAV según la reivindicación 8, en donde la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos LAISDQTKHA (SEQ ID NO: 28).
10. El vector de rAAV según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde el sitio de inserción está entre los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos 587 y 588 de VP1 de AAV2 (SEQ ID NO:2) o en la posición correspondiente en la proteína de la cápside de otro serotipo AAV.
11. El vector de rAAV según cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde la proteína de la cápside comprende una o más sustituciones de aminoácidos en relación con la cápside VP1 de AAV2 (SEQ ID NO: 2) o una o más sustituciones correspondientes en otro serotipo de AAV.
12. El vector de rAAV según la reivindicación 11, en donde la proteína de la cápside comprende una sustitución de aminoácido P34A en relación con la cápside VP1 de AAV2 (SEQ ID NO: 2) o la correspondiente sustitución en otro serotipo de AAV.
13. El vector de rAAV de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la proteína de la cápside comprende (i) la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO: 14) y (ii) una sustitución de aminoácidos P34A, y es al menos 90% idéntica a la secuencia definida como SEQ ID NO:42.
14. El vector de rAAV según la reivindicación 13, en donde la proteína de la cápside comprende la secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO:42.

15. El vector de rAAV según cualquiera de las reivindicaciones 4-14, en donde el ácido nucleico comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un ARN de interferencia que inhibe la angiogénesis.
16. El vector de rAAV de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el ARN de interferencia disminuye la expresión de un producto génico pro-angiogénico seleccionado entre VEGFa, VEGFb, VEGFc, VEGFd, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PGF, PDGF y una angiopoyetina.
17. Una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o el rAAV según cualquiera de las reivindicaciones 4-16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Un método *in vitro* para administrar un inhibidor de VEGF a una célula de la retina, una célula coroidea, una célula lenticular, una célula ciliar, una célula del iris, una célula del nervio óptico y/o una célula de la córnea, que comprende poner en contacto la célula con la composición farmacéutica según la reivindicación 17.