

## **CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**

### **(Modificaciones Voluntarias)**

1. Un virus adenoasociado recombinante rh.74 (rAAVrh.74) que comprende un polinucleótido que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) de AAV, un promotor, una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 y una segunda ITR de AAV.
2. El rAAVrh.74 de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 1.
3. El rAAVrh.74 de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el polinucleótido comprende una secuencia al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 1.
4. El rAAVrh.74 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1.
5. El rAAVrh.74 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el promotor es un promotor específico del músculo.
6. El rAAVrh.74 de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el promotor específico del músculo comprende uno o más de un elemento del gen de la actina esquelética humana, un elemento del gen de la actina cardíaca, un promotor de la desmina, un promotor de la alfa-actina esquelética (ASKA), un promotor de la troponina I (TNNI2), elemento de fijación a mef de factor de unión potenciador específico de miocitos, un promotor de la creatina quinasa muscular (MCK), un promotor de MCK truncado (tMCK), un promotor de cadena pesada de la miosina (MHC), un potenciador de la cadena pesada de  $\alpha$ -miosina híbrida/promotor de potenciador de MCK (MHCK7), un promotor C5-12, un elemento potenciador de la creatina quinasa murina, un elemento del gen de la troponina c esquelética de contracción rápida, un

elemento del gen de troponina c cardíaca de contracción lenta, un elemento del gen de troponina i de contracción lenta, elemento de respuesta (HRE) al factor nuclear inducible por hipoxia (HIF), un elemento inducible por esteroides y un elemento de respuesta a glucocorticoides (gre).

7. El rAAVrh.74 de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde el promotor específico del músculo es un promotor MCK, un promotor tMCK o un promotor MHCK7.

8. El rAAVrh.74 de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde el promotor específico del músculo es un promotor MCK truncado que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3.

9. El rAAVrh.74 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde la primera y la segunda repeticiones de terminales invertidas de AAV son repeticiones terminales invertidas de AAV2.

10. Un virus adenoasociado recombinante rh.74 (rAAVrh.74) que comprende un polinucleótido que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) de AAV, un promotor que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3, una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 que codifica una proteína con actividad de calpaína 3 (CAPN3) y una segunda ITR de AAV.

11. Una composición que comprende el rAAVrh.74 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.

12. Una composición para el tratamiento de la distrofia muscular de cinturas 2A que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del rAAVrh.74 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 o la composición de acuerdo con la Reivindicación 11.

13. La composición de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde el tratamiento con la composición da como resultado uno o más de:

- (a) un aumento del diámetro de la fibra muscular,
- (b) una disminución del número de pequeñas fibras musculares lobuladas,
- (c) un número reducido de fibras con núcleos internos,
- (d) una disminución del contenido de tejido conectivo endomisio,
- (e) corrección de la atrofia muscular, y
- (f) una aumento de la generación de fuerza muscular.

14. La composición de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde la fibra muscular comprende una o más de fibra muscular oxidativa de contracción lenta (STO), fibra muscular oxidativa de contracción rápida (FTO) y fibra glucolítica de contracción rápida (FTG).

15. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 14, en donde el tratamiento con la composición da como resultado uno o más de:

- (a) al menos una disminución del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35%, o 40% del número total de fibra muscular por mm<sup>2</sup> a las 4 semanas después de la administración;
- (b) al menos un aumento del 5%, 10%, 15%, 20% o 25% del diámetro de la fibra muscular a las 4 semanas después de la administración;
- (c) al menos un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 42% de disminución del número de fibras musculares STO por mm<sup>2</sup> a las 4 semanas después de la administración;
- (d) al menos un aumento del 5%, 10%, 15%, 20% o 25% del diámetro de la fibra muscular STO a las 4 semanas después de la administración;
- (e) al menos una disminución del 5%, 10%, 15% o 20% del número de fibras musculares FTO por mm<sup>2</sup> a las 4 semanas después de la administración;
- (f) al menos un aumento del 5%, 10%, 15% o 20% del diámetro de la fibra muscular FTO a las 4 semanas después de la administración;
- (g) al menos una disminución del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% del número de fibras musculares FTG por mm<sup>2</sup> a las 4 semanas después de la administración; y
- (h) al menos un aumento del 5%, 10%, 15%, 20% o 25% del diámetro de la fibra muscular FTG a las 4 semanas después de la administración.

16. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, en donde

la composición se formula para la administración mediante inyección intramuscular o inyección intravenosa.

17. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, en donde después del tratamiento con la composición, el músculo cardíaco del sujeto muestra una proteína de calpaína 3 mínima o baja expresada a partir del rAAVrh.74.

\*\*\*\*\*

## ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 2 a 7, 16, 17, 19 a 24 y 31 a 36;
- se introduce la nueva Reivindicación 10, la cual encuentra soporte en la página 5 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 9 y 11 a 17 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8 a 15, 18 y 25 a 30;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 a 9, 11, 12, 17 se introduce el término “*rh.74*”, el cual encuentra soporte en la página 12 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 1 se reemplaza la expresión “*que codifica una proteína con actividad de calpaína 3 (CAPN3)*” por “*que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2*”, lo cual encuentra soporte en las páginas 10 del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 17 se elimina la expresión “*de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 o la composición de acuerdo con la Reivindicación 18*”.