

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio de administración, un segundo dominio de administración, y un dominio enzimático, en donde el primer dominio de administración comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), y el segundo dominio de administración comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7, y en donde el dominio enzimático comprende alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA.
2. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 1, en donde al menos uno de los dominios de administración comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv).
3. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos uno de los dominios de administración comprende un mediocuerpo.
4. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 3, en donde el primer dominio de administración que se une a hTfR es un scFv, en donde el mediocuerpo se une a CD63, en donde el dominio enzimático es GAA, y en donde GAA se conjuga al extremo carboxi del mediocuerpo que se une a CD63.
5. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 4, en donde cada uno de los dominios de administración comprende un scFv.
6. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde al menos un scFv se fusiona a un Fc.
7. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 6, en donde el Fc comprende un isotipo de IgG4 humana de tipo silvestre, o derivado de este.
8. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 6 o la reivindicación 7,

en donde GAA se conjuga al extremo carboxi del Fc.

9. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 5, que comprende un scFv anti-hTfR, y un scFv anti-hCD63.

10. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 9, en donde tanto el scFv anti-hTfR y el scFv anti-hCD63 están unidos, en sus extremos carboxi, a una sola enzima GAA.

11. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el primer dominio de administración es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático se une al extremo carboxi del dominio VL del scFv.

12. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 11, que comprende el segundo dominio de administración unido al extremo N del dominio VH del scFv anti-hTfR.

13. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 12, en donde el segundo dominio de administración es un scFv anti-hCD63.

14. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el dominio enzimático comprende la secuencia de aminoácidos que se expone como la SEQ ID NO.: 1.

15. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde cada uno de los dos dominios de administración se selecciona independientemente del grupo que consiste en un anticuerpo, un mediocuerpo, y un scFv, y en donde al menos uno del primer y segundo dominios de administración se asocia con el dominio enzimático, preferentemente en donde el al menos uno del primer y segundo dominios de administración se unen covalentemente al dominio enzimático.

16. Un polinucleótido que codifica la proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17. El polinucleótido de la reivindicación 16, que comprende además una secuencia

de ácido nucleico de virus y una secuencia de ácido nucleico dirigida al locus.

18. El polinucleótido de la reivindicación 17, en donde la secuencia de ácido nucleico de virus es una secuencia de ácido nucleico de virus adeno-asociado (AAV).

19. El polinucleótido de la reivindicación 18, en donde la secuencia de ácido nucleico de AAV comprende una secuencia repetida de extremo interna.

20. El polinucleótido de la reivindicación 19, en donde la secuencia repetida de extremo interna comprende la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7, o ambas.

21. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 16-20, que comprende además un elemento regulatorio específico del tejido que comprende la secuencia que se expone como SEQ ID NO: 8 y/o SEQ ID NO: 9.

22. Un vector de terapia génica que comprende un polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 16-21.

3. El vector de terapia génica de la reivindicación 22, en donde el vector de terapia génica se selecciona del grupo que consiste en:

un vector viral, opcionalmente en donde el vector viral es un virus natural, un virus modificado genéticamente, o un virus quimérico;

un polinucleótido desnudo ;

un complejo de polinucleótidos, opcionalmente en donde el complejo de polinucleótidos es una nanopartícula lipídica que comprende el polinucleótido y lípidos;
y

cualquier combinación de estos.

24. El vector de terapia génica de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en donde el vector de terapia génica es un vector viral seleccionado del grupo que consiste en retrovirus, adenovirus, virus del herpes simple, poxvirus, vaccinia virus, lentivirus, y virus adeno-asociado.

25. El vector de terapia génica de la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en donde el vector de terapia génica es un vector AAV9, un vector Anc80, un vector de quimera AAV2/8 y/o un vector AAV pseudotipado a un tejido específico.