

Reivindicaciones

1. Un ácido nucleico aislado optimizado en codones que codifica la proteína FIX (factor de coagulación IX) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, que incluye una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que comprende: SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 4.

2. Un casete de expresión que incluye el ácido nucleico optimizado para el codón según la reivindicación 1.

3. El casete de expresión según la reivindicación 2, que comprende los siguientes elementos en la dirección del extremo 5' al extremo 3':

una ITR (repeticiones terminales invertidas) izquierda (primera);

Promotor de la TTR (promotor de la transtiretina);

un intrón del gen hBG1 (un fragmento con intrón del gen de la β -globina humana);

el ácido nucleico optimizado por codones según la reivindicación 1;

una señal de poliadenilación hGH1 (señal de poliadenilación del gen de la hormona de crecimiento humana);

una ITR derecha (segunda).

4. El casete de expresión como se reivindica en la reivindicación 3, que incluye una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que comprende: SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5.

5. Un vector de expresión que incluye el ácido nucleico optimizado por codones según la reivindicación 1 o el casete de expresión según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.

6. Un virus recombinante aislado basado en el AAV5 (virus adenoasociado de serotipo 5) para aumentar la expresión del gen FIX en las células diana, que incluye el ácido nucleico optimizado para el codón según la reivindicación 1 o el casete de expresión según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.

7. El virus recombinante basado en AAV5 según la reivindicación 6, en el que la cápside incluye la proteína AAV5 VP1.

8. El virus recombinante basado en AAV5 según la reivindicación 7, en el que la cápside incluye la proteína AAV5 VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

9. El virus recombinante basado en AAV5 según la reivindicación 7, en el que la cápside incluye la proteína AAV5 VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 con una o más mutaciones puntuales.

10. El virus recombinante basado en AAV5 según la reivindicación 9, en el que la cápside incluye la proteína AAV5 VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

11. El virus recombinante basado en AAV5 según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que la cápside incluye la proteína AAV5 VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 con una o más mutaciones puntuales, y el casete de expresión incluye los siguientes elementos en la dirección del extremo 5' al extremo 3':

- una ITR (repeticiones terminales invertidas) izquierda (primera);
- un promotor de la TTR;
- un intrón del gen hBG1 (un fragmento con intrón del gen de la β -globina humana);
- el ácido nucleico optimizado por codones según la reivindicación 1;
- una señal de poliadenilación hGH1 (señal de poliadenilación del gen de la hormona de crecimiento humana);
- una ITR derecha (segunda).

12. El virus recombinante basado en AAV5 según la reivindicación 11, en el que la cápside incluye la proteína AAV5 VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 con una o más mutaciones puntuales, y el casete de expresión comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que comprende SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5.

13. El virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que la proteína AAV5 VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 con una o más mutaciones puntuales es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

14. Una composición farmacéutica para suministrar el gen FIX a las células diana, que comprende el virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Uso del virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en las reivindicaciones 6 a 13 o de la composición como se reivindica en la reivindicación 14 para suministrar el gen FIX a las células diana.

16. Uso del virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 o la composición según la reivindicación 14 para proporcionar la proteína FIX a un sujeto que tiene hemofilia B y/o que no tiene copias totalmente funcionales del gen FIX.

17. Uso del virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 o la composición como se reivindica en la reivindicación 14 para tratar la hemofilia B en un sujeto que tiene hemofilia B.

18. Un método para proporcionar la proteína FIX a un sujeto que tiene hemofilia B, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del virus recombinante basado en

AAV5 como se reivindica en las reivindicaciones 6 a 13 o la composición como se reivindica en la reivindicación 14 en las células del sujeto que lo necesita.

19. Un método para administrar el gen FIX a las células diana de un sujeto que tiene hemofilia B, que comprende administrar el virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 o la composición como se reivindica en la reivindicación 14 en las células del sujeto.

20. Un método para tratar la hemofilia B en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del virus recombinante basado en AAV5 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 o la composición como se reivindica en la reivindicación 14 en un sujeto que tiene hemofilia B.