

REIVINDICACIONES

1. Un ácido nucleico que codifica una α -glucosidasa ácida (GAA), en el que dicho ácido nucleico comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias expuestas como SEC ID NOs: 1 – 5.
2. El ácido nucleico de la Reivindicación 1, en el que dicho ácido nucleico tiene una identidad de secuencia desde 90% a 92% con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias expuestas como SEC ID NOs: 1 – 5.
3. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en el que dicho ácido nucleico contiene de 20 – 5 dinucleótidos CpG.
4. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en el que dicho ácido nucleico contiene 0 – 5 dinucleótidos CpG.
5. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que dicho ácido nucleico tiene una identidad de secuencia desde 92% a una identidad de secuencia de 99.5% con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias expuestas como SEC ID NOs: 1 – 24.
6. Un ácido nucleico que codifica una GAA seleccionado del grupo que consiste en SEC ID NO: 1 – 24.
7. Un casete de expresión que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 y 3 – 6 unido operativamente a un elemento de control de expresión.

8. El casete de expresión de la Reivindicación 7, en el que dicho elemento de control de expresión está posicionado en 5' de dicho ácido nucleico.
9. El casete de expresión de la Reivindicación 8, que comprende además una secuencia de poliadenilación posicionada en 3' de dicho ácido nucleico.
10. El casete de expresión de las reivindicaciones 8 o 9, en el que dicho elemento de control de expresión o secuencia de poliadenilación es CpG reducido en comparación con el elemento de control de expresión de tipo natural o secuencia de poliadenilación.
11. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 7 – 10, en el que dicho elemento de control de expresión comprende una secuencia potenciadora / promotora de ApoE/hAAT.
12. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 9 – 11, en el que dicha secuencia de poliadenilación comprende una secuencia de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (bGH).
13. El casete de expresión de las reivindicaciones 11 o 12, en el que dicha secuencia potenciadora / promotora de ApoE/hAAT o secuencia de poliadenilación de bGH es CpG reducida en comparación con la secuencia potenciadora / promotora de ApoE/hAAT de tipo natural o secuencia de poliadenilación de bGH.
14. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 7 – 13, que comprende además un intrón posicionado entre el extremo 3' de dicho elemento de control de expresión y el extremo 5' de dicho ácido nucleico.

15. La secuencia de ácido nucleico o el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14, en el que dicha GAA comprende la secuencia expuesta como SEC ID NO: 25.
16. Un vector de virus asociado a adenovirus (AAV) que comprende el ácido nucleico o casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15.
17. El vector de AAV de la reivindicación 16, en el que dicho vector de AAV comprende:
 - a) una o más cápsides de AAV, y
 - b) repeticiones terminales invertidas (ITRs) de AAV, en las que dichas ITRs de AAV flanquean el extremo 5' y 3' de dicho ácido nucleico o dicho casete de expresión.
18. El vector de AAV de la reivindicación 17, que además comprende un intrón posicionado en 5' o 3' de dichas ITRs.
19. El vector de AAV de la reivindicación 17 o 18, en el que por lo menos una o más de dichas ITRs o dicho intrón está modificado para tener CpGs reducidos.
20. El vector de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 19, en el que dicho vector AAV tiene un serotipo de cápside que comprende una cápside VP1, VP2 y/o VP3 de AAV modificada o variante de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, Rh10, Rh74, AAV3B, AAV-2i8 o SEC ID NO: 30, 31 o 32 secuencias de VP1, VP2 y/o VP3, o un serotipo de cápside que comprende AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, Rh10, Rh74, AAV3B, AAV-2i8 o SEC ID NO: 30, 31 o 32 secuencias de VP1, VP2 y/o VP3, o una cápside que tiene una identidad de secuencia del 100% con AAV1,

AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, Rh10, Rh74, AAV3B, AAV-2i8 o SEC ID NO: 30, 31 o 32 secuencias VP1, VP2 y/o VP3.

21. El vector de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 17 – 20, en el que dichas ITRs comprenden una o más ITRs de cualquiera de: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, Rh10, Rh74 o AAV3B, serotipos de AAV o una combinación de los mismos.
22. Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de vectores de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 21 en un vehículo o excipiente biológicamente compatible.
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, que comprende además cápsides de AAV vacías.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que la proporción de dichas cápsides de AAV vacías a dicho vector de AAV está dentro o entre 100:1-50:1, desde 50:1-25:1, desde 25:1-10:1, de 10:1-1:1, de 1:1-1:10, de 1:10-1:25, de 1:25-1:50, o de 1:50 -1:100.
25. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 23 – 24, que comprende además un tensioactivo.
26. Una célula modificada que comprende el ácido nucleico o el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15.

27. Una célula modificada que produce el vector de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 21.
28. Un método para producir el vector de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 21, que comprende
 - a. introducir un genoma de vector de AAV que comprende dicho ácido nucleico o casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 25 en una célula auxiliar de empaquetamiento; y
 - b. cultivar dicha célula auxiliar en condiciones para producir dicho vector de AAV.
29. La célula modificada o método de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 28, en el que dicha célula comprende células de mamífero.
30. La célula modificada o método de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 28, en el que dicha célula proporciona funciones auxiliares de AAV.
31. La célula modificada o método de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 28, en el que dicha célula proporciona proteínas AAV Rep y/o Cap.
32. La célula modificada o método de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 28, en el que dicha célula comprende células HEK-293.