

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un polinucleótido que codifica una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio de administración que se une a un efector de transcitosis, un segundo dominio de administración que se une a una molécula de tráfico lisosómico, y un dominio enzimático, en donde:

el polinucleótido está operativamente unido a un promotor TTR;

el primer dominio de administración se une al receptor de transferrina humana (hTfR) y es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático se une de forma covalente o no covalente a un extremo carboxi de un dominio VL del scFv anti-hTfR;

el segundo dominio de administración comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63;

el dominio enzimático comprende la secuencia de aminoácidos que se expone como la SEQ ID NO.: 1 o una porción biológicamente activa de la misma que comprende actividad alfa-glucosidasa (GAA); y

el polinucleótido está en un vector viral adecuado para un método de administración dirigido al hígado.
2. El polinucleótido de la reivindicación 1, en donde el segundo dominio de administración comprende un mediocuerpo.
3. El polinucleótido de la reivindicación 1, en donde el segundo dominio de administración comprende un scFv.
4. El polinucleótido de la reivindicación 3, en donde al menos un scFv se fusiona a un Fc.
5. El polinucleótido de la reivindicación 4, en donde el Fc comprende un isotipo de IgG4 humana de tipo silvestre, o derivado de este.

6. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde la proteína terapéutica multidominio comprende el scFv anti-hTfR, y un scFv anti-hCD63.
7. El polinucleótido de la reivindicación 6, en donde tanto el scFv anti-hTfR y el scFv anti-hCD63 están unidos, en sus extremos carboxi, a una sola enzima GAA.
8. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el segundo dominio de administración se une al extremo N del dominio VH del scFv anti-hTfR.
9. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la proteína terapéutica multidominio comprende no más de dos dominios de administración.
10. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde cada uno del primer y segundo dominios de administración se une covalentemente al dominio enzimático.
11. El polinucleótido de la reivindicación 9 o 10, en donde la proteína terapéutica multidominio comprende no más de dos dominios de administración, en donde el primer y el segundo dominio de administración comprenden cada uno un scFv.
12. El polinucleótido de la reivindicación 11, en donde tanto el primer como el segundo scFv se unen covalentemente a un dominio enzimático.
13. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polinucleótido comprende además una secuencia de ácido nucleico de virus y una secuencia de ácido nucleico dirigida al locus.
14. El polinucleótido de la reivindicación 13, en donde la secuencia de ácido nucleico de virus es una secuencia de ácido nucleico de virus adeno-asociado (AAV), y en donde la secuencia de ácido nucleico de AAV comprende una secuencia repetida de extremo interna.
15. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polinucleótido comprende además una secuencia de ácido nucleico de virus y una

secuencia de ácido nucleico dirigida al locus, en donde la secuencia de ácido nucleico de virus es una secuencia de ácido nucleico de virus adenoasociado (AAV) que comprende una secuencia repetida de extremo interna que comprende la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7, o ambas.

16. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polinucleótido 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.

17. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el vector viral se selecciona del grupo que consiste en un retrovirus, un adenovirus, un virus del herpes simple, un poxvirus, una vaccinia virus, un lentivirus, y un virus adenoasociado.

18. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el vector viral es un vector AAV9, un vector Anc80, un vector de quimera AAV2/8, o un vector AAV pseudotipado a un tejido específico.