

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de dos vectores que comprende:
 - a) un primer vector de ácido nucleico que comprende un promotor de oncomodulina (OCM) con al menos 85 % de identidad de secuencia con respecto a cualquiera de las SEQ ID NO: 1-3 unido de forma operativa a un primer polinucleótido que codifica una parte de extremo N de una proteína estereocilina; y
 - b) un segundo vector de ácido nucleico que comprende un segundo polinucleótido que codifica una parte de extremo C de una proteína estereocilina.
2. El sistema de dos vectores de la reivindicación 1, donde el primer polinucleótido se superpone parcialmente con el segundo polinucleótido.
3. El sistema de dos vectores de la reivindicación 1 o 2, donde el primer polinucleótido y el segundo polinucleótido tienen una región de superposición que tiene una longitud de al menos 200 bases (b).
4. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el primer vector de ácido nucleico comprende un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos 225 a 4574 de la SEQ ID NO: 43.
5. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el segundo vector de ácido nucleico comprende un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos 211 a 4219 de la SEQ ID NO: 44.
6. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde cuando se introduce en una célula de mamífero, el primer y segundo vector de ácido nucleico se someten a una recombinación homóloga para formar un polinucleótido recombinado que codifica una proteína de estereocilina de longitud completa.
7. El sistema de dos vectores de la reivindicación 1, donde el primer vector de ácido nucleico comprende una secuencia señal donante de empalme ubicada en el extremo 3' del primer polinucleótido y el segundo vector de ácido nucleico comprende una secuencia señal aceptora de empalme ubicada en el extremo 5' del segundo polinucleótido.
8. El sistema de dos vectores de la reivindicación 1, donde el primer vector de ácido nucleico comprende una secuencia señal donante de empalme posicionada en el extremo 3' del primer polinucleótido y una primera región recombinogénica posicionada 3' de la secuencia señal donante de empalme y el segundo vector de ácido nucleico comprende una segunda región recombinogénica, una secuencia señal aceptora de empalme 3' de la región recombinogénica, y el segundo polinucleótido 3' de la secuencia señal aceptora de

empalme.

9. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 y 8, donde el primer y segundo polinucleótido no se superponen.
10. El sistema de dos vectores de la reivindicación 8 o 9, donde el primer vector de ácido nucleico comprende un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos 225 a 4454 de la SEQ ID NO: 45 y el segundo vector de ácido nucleico comprende un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos 257 a 3597 de la SEQ ID NO: 46.
11. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 8-10, donde el primer vector de ácido nucleico comprende además una secuencia señal de degradación ubicada a 3' de la región recombinogénica; y donde el segundo vector de ácido nucleico comprende además una secuencia señal de degradación ubicada entre la región recombinogénica y la secuencia señal aceptora de empalme.
12. El sistema de dos vectores de la reivindicación 1, donde el segundo vector de ácido nucleico comprende además un promotor de OCM que tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-3 unidas de forma operativa al segundo polinucleótido, donde el promotor está ubicado 5' del segundo polinucleótido.
13. El sistema de dos vectores de la reivindicación 1 o 12, donde el primer vector de ácido nucleico comprende además un polinucleótido que codifica una inteína de extremo N (N-inteína) ubicada 3' del primer polinucleótido.
14. El sistema de dos vectores de la reivindicación 12 o 13, donde el segundo vector de ácido nucleico comprende además un polinucleótido que codifica una inteína de extremo C (C-inteína) ubicada entre el promotor de OCM y el segundo polinucleótido.
15. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde la N-inteína y C-inteína son componentes de un sistema de transempalme de inteína dividida.
16. El sistema de dos vectores de la reivindicación 15, donde el sistema de transempalme de inteína dividida deriva de un gen *DnaE* de una o más bacterias.
17. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el promotor de OCM tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.
18. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el sistema de dos vectores dirige la expresión específica de la célula ciliada externa (OHC) coclear de una proteína estereocilina de longitud completa en una OHC de mamífero.
19. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la

proteína de estereocilina es una proteína de estereocilina humana que tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 4, donde la proteína de estereocilina humana está codificada por un polinucleótido que tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 6.

20. El sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el primer y segundo vector son vectores de virus adenoasociados (AAV), y donde los vectores de AAV tienen un AAV1, AAV2, AAV2quad(Y-F), AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, rh10, rh39, rh43, rh74, Anc80, Anc80L65, DJ/8, DJ/9, 7m8, PHP.B, PHP.eb o cápside PHP.S.

21. Una composición farmacéutica que comprende el sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Una OHC humana que comprende el sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21.

23. Un método para expresar una proteína estereocilina en una OHC humana, que comprende poner en contacto una OHC humana con el sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición de la reivindicación 21.

24. El método de la reivindicación 23, donde la célula se encuentra en un sujeto.

25. Un método para tratar a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar pérdida auditiva neurosensorial, que comprende administrar a un oído interno del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21.

26. El método de la reivindicación 25, donde la pérdida auditiva neurosensorial es una pérdida auditiva neurosensorial genética, opcionalmente, donde la pérdida auditiva neurosensorial genética es una pérdida auditiva autosómica recesiva.

27. Un método para aumentar la expresión de STRC en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrar a un oído interno del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21.

28. Un método para prevenir o reducir el daño o la muerte de la OHC en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un oído interno del sujeto una cantidad eficaz del sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21.

29. Un método para aumentar la supervivencia de OHC en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un oído interno del sujeto una cantidad eficaz del sistema de

dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-29, donde el sujeto tiene una mutación en STRC.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, donde se ha identificado que el sujeto tiene una mutación en STRC.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, donde el método comprende además identificar que el sujeto tiene una mutación en STRC antes de administrar el sistema o composición de dos vectores.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-32, donde el método comprende además evaluar la audición del sujeto antes o después de administrarle el sistema o composición de dos vectores.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-33, donde el sistema o composición de dos vectores se administra localmente al oído.

35. El método de la reivindicación 34, donde los vectores en el sistema de dos vectores se administran de forma simultánea o secuencial.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-35, donde el sistema de dos vectores o la composición farmacéutica se administra en una cantidad suficiente para prevenir o reducir la pérdida auditiva, retrasar el desarrollo de la pérdida auditiva, ralentizar la progresión de la pérdida auditiva, mejorar la audición, mejorar la discriminación del habla, mejorar la función de las células ciliadas, prevenir o reducir el daño de las células ciliadas, prevenir o reducir la muerte de las células ciliadas, promover o aumentar la supervivencia de las células ciliadas o aumentar la expresión de STRC en una célula ciliada.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-36, donde el sujeto es un ser humano.

38. Un kit que comprende el sistema de dos vectores de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21.