

REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases:
 - (a) una secuencia de bases que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y
 - (b) una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.
2. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases:
 - (a) una secuencia de bases que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y
 - (b) una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.
3. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases:
 - (a) una secuencia de bases que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y
 - (b) una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 109, o SEQ ID NO: 111 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.
4. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque la secuencia de

bases que codifica el ARN guía comprende la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119, o la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119, en donde se delecionan, sustituyen, insertan y/o agregan 1 a 3 bases.

5. El polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende al menos dos secuencias de bases que codifican los ARN guía, en donde las al menos dos secuencias de bases son diferentes.

6. El polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el represor transcripcional se selecciona del grupo KRAB, MeCP2, SIN3A, HDT1, MBD2B, NIPP1 y HP1A.

7. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 6, caracterizado porque el represor transcripcional es KRAB.

8. El polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasa es dCas9.

9. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizado porque el dCas9 se deriva de *Staphylococcus aureus*.

10. El polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende además una secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica el

ARN guía y/o una secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica la proteína de fusión de la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y el represor transcripcional.

11. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizado porque la secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica el ARN guía se selecciona del grupo promotor U6, promotor SNR6, promotor SNR52, promotor SCR1, promotor RPR1, promotor U3 y promotor H1.

12. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 11, caracterizado porque la secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica el ARN guía es el promotor U6.

13. El polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque la secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica la proteína de fusión de la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasa y el represor transcripcional es un promotor ubicuo o un promotor específico del músculo.

14. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 13, caracterizado porque el promotor ubicuo se selecciona del grupo promotor EFS, promotor CMV y promotor CAG.

15. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 13, caracterizado porque el promotor específico del músculo se selecciona del promotor del grupo CK8, el promotor de la quinasa de cadena pesada de miosina (MHCK), el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK), el promotor sintético C5–12 (Syn) y promotor Des.

16. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 15, caracterizado porque el promotor específico del músculo es el promotor CK8.

17. El polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 16, caracterizado porque la secuencia de bases que codifica el ARN guía comprende la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, o SEQ ID NO: 99, o la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, o SEQ ID NO: 99, en el que se delecionan, sustituyen, insertan y/o agregan 1 a 3 bases,

el represor transcripcional es KRAB,
la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas es dCas9 derivada de *Staphylococcus aureus*,
la secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica el ARN guía es el promotor U6, y
la secuencia promotora para la secuencia de bases que codifica la proteína de fusión de la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y el represor transcripcional es el promotor CK8.

18. El polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 17,
caracterizado porque la secuencia de bases que codifica el ARN guía comprende la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 83, o la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 83, en la cual se delecionan, sustituyen, insertan y/o agregan 1 a 3 bases.

19. Un vector caracterizado porque comprende un polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18.

20. El vector de acuerdo con la Reivindicación 19, caracterizado porque el vector es un vector plasmídico o un vector viral.

21. El vector de acuerdo con la Reivindicación 20, caracterizado porque el vector viral se selecciona del grupo de vector de virus adenoasociados (AAV), vector de adenovirus y vector de lentivirus.

22. El vector de acuerdo con la Reivindicación 21, caracterizado porque el vector AAV se selecciona del grupo AAV1, AAV2, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, Anc80, AAV₅₈₇MTP, AAV₅₈₈MTP, AAV-B1, AAVM41 y AAVrh74.

23. Una ribonucleoproteína que comprende lo siguiente:

(c) una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y

(d) un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130,

SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.

24. La ribonucleoproteína de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el ARN guía comprende la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 o SEQ ID NO: 186 o la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 o SEQ ID NO: 186, en donde se deletacionan, sustituyen, insertan y/o agregan 1 a 3 bases.

25. Una composición o kit para suprimir una expresión del gen DMPK humano, que comprende lo siguiente:

- (e) una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, o un polinucleótido que codifica la proteína de fusión, y
- (f) un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano, o un polinucleótido que codifica el ARN guía.

26. La composición o kit de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el ARN guía comprende la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176,

SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 o SEQ ID NO: 186 o la secuencia de bases establecida en la SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 o SEQ ID NO: 186, en donde se deletan, sustituyen, insertan y/o agregan 1 a 3 bases.