

REIVINDICACIONES

1. Un casete de expresión para expresar un transgén en una célula hepática, en el que el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor que comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR); y un potenciador que comprende una o dos protorombinas modificadas (pPrT2), uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8.
2. Un casete de expresión para la expresión de un transgén en una célula hepática, en el que el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor que comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR), y un elemento 3', en el que el elemento 3' es un elemento de albúmina 3' (3'Alb) o un elemento de albúmina 3' unido a una región de unión a matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR).
3. Un casete de expresión para la expresión de un transgén en una célula hepática, en el que el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y potenciador y un elemento 3', en el que el promotor comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR), el potenciador comprende uno o dos potenciadores de protrombina modificados (pPrT2), uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador II del virus de la hepatitis B (HE11) o un potenciador CRM8, y en el que el elemento 3' es un elemento 3' albúmina (3'Alb) o un elemento 3' albúmina unido a una región de unión a matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR).
4. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el promotor mTTR es un promotor mTTR482.
5. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que el potenciador está 5' al promotor de mTTR.
6. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, en el que el elemento 3' está situado a 3' del transgén.

7. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el transgén codifica un polipéptido PAH.
8. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el casete de expresión además comprende un intrón.
9. El casete de expresión de la reivindicación 8, en el que el intrón comprende un intrón híbrido beta-actina de pollo/beta-globina de conejo.
10. El casete de expresión de la reivindicación 9, en el que el intrón híbrido beta-actina de pollo/beta-globina de conejo comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 15.
11. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el casete de expresión además comprende una señal de poliadenilación.
12. El casete de expresión de la reivindicación 11, en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.
13. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el casete de expresión comprende además un ácido nucleico de relleno.
14. El casete de expresión de la reivindicación 13, en el que el ácido nucleico de relleno comprende una secuencia de relleno de intrón A1AT con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 16.
15. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 7-14, en el que uno o dos potenciadores pPrT2 comprenden una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 7.
16. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, y 7-14, en el que uno o dos potenciadores mA1MB2 comprenden una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 8.

17. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, y 7-14, en el que el potenciador mEalb comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 9.

18. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, y 7-14, en el que el potenciador HE11 comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 10.

19. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, y 7-14, en el que el potenciador CRM8 comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 11.

20. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, y 7-14, en el que el 3'Alb comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 12.

21. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 7-14, en el que el 3'AlbSMAR comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90% de identidad con SEQ ID NO: 13.

22. Un vector que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.

23. El vector de la reivindicación 22, en el que el vector es un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV).

24. Un vector rAAV que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 flanqueado por una o dos secuencias AAV de repetición terminal invertida (ITR).

25. El vector rAAV de la reivindicación 24, en el que el casete de expresión está flanqueado por dos ITR de AAV.

26. El vector rAAV de la reivindicación 25, en el que los ITR de AAV son AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, un AAV caprino, un AAV bovino o ITR con un

serotipo de AAV de ratón.

27. Una partícula de rAAV que comprende el vector de rAAV de cualquiera de las Reivindicaciones 24-26.

28. La partícula rAAV de la reivindicación 27, en la que la partícula viral rAAV comprende AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV2/2-7m8, AAV DJ, AAV2 N587A, AAV2 E548A, AAV2 N708A, AAV2 V708K, AAV de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino, AAV de ratón, o una cápside del serotipo rAAV2/HBOV1.

29. Una composición que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o la partícula rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 27-28.

30. Una célula que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o el vector de las reivindicaciones 22 o 23, o el vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 24-26.

31. Un kit que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, el vector de las reivindicaciones 22 o 23, el vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, la partícula rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 27-28, o la composición de la reivindicación 29.