

**REIVINDICACIONES:**

1. Un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende una cápside de virus adenoasociado (AAV) y un vector de genoma empaquetado en la cápside de AAV, donde el genoma de vector comprende una repetición terminal invertida (ITR) de AAV 5', un casete de expresión y una ITR de AAV 3', donde el casete de expresión comprende un marco de lectura abierto (ORF) modificado para la secuencia codificante de Lámina A humana (hLáminaA) que codifica la hLáminaA madura que no tiene la cola de extremo carboxi (C) de la preproteína, donde el ORF se une operativamente a secuencias de control reguladoras que dirigen la expresión de la proteína hLáminaA madura en una célula, y donde las secuencias de control reguladora comprenden un promotor, opcionalmente un potenciador, y una secuencia de poliadenilación (poliA).
2. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ORF modificado comprende una secuencia codificante que tiene la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4 o una secuencia de ácido nucleico al menos un 90 % idéntica con respecto a la SEQ ID NO: 4 que codifica hLáminaA madura que no tiene la cola de extremo carboxi (C) de la preproteína.
3. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la hLáminaA madura tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.
4. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la secuencia codificante de hLáminaA madura comprende la secuencias de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4.
5. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las secuencias de control reguladoras comprenden un promotor que es un promotor cardíaco.
6. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 5, donde el promotor cardíaco es un promotor de troponina cardíaca (cTnT).

7. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 6, donde el promotor de cTnT es un promotor de cTnT de pollo.
8. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las secuencias de control reguladoras comprenden un promotor cardíaco híbrido que comprende un potenciador temprano inmediato de citomegalovirus (IE CMV), una secuencia espaciadora y un promotor de cTnT de pollo.
9. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde las secuencias de control reguladoras comprenden una secuencia de poliA que es una secuencia de poliA de betaglobina de conejo (rBG).
10. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde las secuencias de control reguladoras que comprenden adicionalmente un elemento WPRE mutante.
11. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el casete de expresión comprende un promotor cardíaco híbrido que comprende un potenciador IE CMV, una secuencia espaciadora y un promotor de cTnT de pollo, donde el promotor híbrido operativamente unido a la secuencia codificante de hLáminaA de la SEQ ID NO: 4, y el casete de expresión comprende adicionalmente una secuencia de poliA de rBG.
12. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 11, donde el casete de expresión comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2 o una secuencia de ácido nucleico al menos un 90 % idéntica con respecto a la SEQ ID NO: 2.
13. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 11 a 12, donde el genoma de vector comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 1 (CMV-IE.chTnTp.LáminaA.RBG).
14. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, donde la cápside de AAV es un AAV subtipo F.

15. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la cápside de AAV es AAVhu68.
16. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la cápside de AAV es AAVhu95.
17. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la cápside de AAV es AAVhu96.
18. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que es para utilizar en el tratamiento de cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM) o una enfermedad relacionada con una mutación en un gen de Lámina A (LMNA).
19. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 18, donde la enfermedad se relaciona con una mutación en un gen LMNA se selecciona de distrofia muscular, neuropatía, lipodistrofia, progeroide segmental.
20. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 19, donde la enfermedad relacionada con un gen LMNA disfuncional se selecciona adicionalmente de distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD), síndrome de Malouf (MLF), distrofia muscular congénita (MDC), distrofia muscular de Limb-Gardle tipo 1B (LGMD1B), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1 (CMT2B1), neuropatía axonal, lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (FPLD2), lipodistrofia con displasia mandibuloacral (MAD), displasia mandibuloacral tipo A (MADA), síndrome de Werner atípico (AWS), síndrome de envejecimiento prematuro (progeria) y síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS).
21. Una composición que comprende una cepa de rAAV según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un medio de suspensión acuoso.
22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, donde la suspensión se formula para inyección intravenosa (IV).
23. Una composición farmacéutica que comprende un rAAV de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en un amortiguador de formulación.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que se formula para la administración vía inyección intravenosa (IV).
25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, que se formula para tener un pH de alrededor de 6,5 a alrededor de 7,5.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, que se formula para tener un pH de alrededor de 6,8 a alrededor de 7,2.
27. Un vector que comprende un casete de expresión, donde el casete de expresión comprende un marco de lectura abierto (ORF) modificado para Lámina A madura (hLámina A), donde el ORF tiene una secuencia codificante de hLámina A madura, que es una secuencia de ácido nucleico que codifica una hLáminaA madura funcional que no tiene la cola de extremo carboxi (C) de la preproteína, donde el ORF se une operativamente a las secuencias de control reguladoras que dirigen la expresión de la hLáminaA madura en una célula, donde la secuencia codificante de hLáminaA comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4 o una secuencia de ácido nucleico al menos un 90 % idéntica con respecto a la SEQ ID NO: 4 o una secuencia de ácido nucleico al menos un 90 % idéntica con respecto a la SEQ ID NO: 5, y donde las secuencias de control reguladoras incluyen un promotor cardíaco híbrido que comprende un potenciador temprano inmediato de citomegalovirus (IE CMV), una secuencia espaciadora y un promotor de cTNT de pollo.
28. El vector de acuerdo con la reivindicación 27, donde el vector es un vector viral seleccionado de un parvovirus recombinante, un lentivirus recombinante, un retrovirus recombinante o un adenovirus recombinante; o un vector no viral seleccionado de ADN no asociado a proteínas, ARN no asociado a proteínas.
29. Una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende una casete de expresión, un marco de lectura abierto (ORF) modificado para Lámina A madura

(hLámina A), donde el ORF tiene una secuencia codificante de hLámina A madura, que es una secuencia de ácido nucleico que codifica una hLáminaA humana madura funcional que no tiene la cola de extremo carboxi (C) de la preproteína, donde el ORF se une operativamente a las secuencias de control reguladoras, dicho casete de expresión se encuentra flanqueado por una repetición terminal invertida (ITR) 5' y una ITR 3', donde el gen hLáminaA modificado codifica una hLámina A madura funcional que no tiene la cola de extremo carboxi (C) de la preproteína, y donde la secuencia codificante de hLáminaA comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 4.

30. La molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 29, donde las secuencias de control reguladoras comprenden un promotor cardiaco híbrido que comprenden un potenciador IE CMV, una secuencia espaciadora y un promotor de cTnT de pollo.
31. La molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, donde el casete de expresión comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 2.
32. Una célula hospedadora de empaquetamiento que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31.
33. La célula hospedadora empaquetadora de acuerdo con la reivindicación 32, que comprende adicionalmente secuencias codificantes de rep de AAV operativamente unidas a las secuencias que expresan la proteína rep en la célula hospedadora empaquetadora, secuencias codificantes de cápside de AAV operativamente unidas a las secuencias que expresan proteínas de cápside de AAV en la célula hospedadora empaquetadora y funciones de un virus auxiliar necesarias para permitir el empaquetamiento del casete de expresión y las ITR en la cápside de AAV.
34. La célula hospedadora empaquetadora de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, donde la cápside de AAV es AAVhu68, AAVhu96, AAVhu96 o AAV9.

35. Un sistema de producción de rAAV útil para producir el rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el sistema de producción comprende un cultivo celular que comprende:
- (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína de cápside de AAV;
  - (b) un genoma de vector; y
  - (c) suficientes funciones de rep y funciones auxiliares de AAV para permitir el empaquetamiento del genoma del vector en la cápside de AAV.
36. El sistema de producción de rAAV de acuerdo con la reivindicación 35, donde la cápside de AAV se selecciona de AAVhu68, AAVhu95, y AAVhu96.
37. El sistema de producción de rAAV de acuerdo con la reivindicación 35 o 36 donde el genoma del vector comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 1.
38. Un método para tratar la cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM) en un sujeto que lo necesita, dicho método comprende administrarle al sujeto una suspensión de un rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en un amortiguador de formulación.
39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde la DCM idiopática es un DCM idiopática de origen temprano.
40. El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde la DCM idiopática es una forma de origen adulto de la DCM idiopática con defectos de conducción.
41. Un método para tratar una enfermedad relacionada con un gen Lámina A (LMNA) disfuncional en un sujeto, dicho método comprende administrarle al sujeto una suspensión de un rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en un amortiguador de formulación.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, donde la enfermedad relaciona con un gen LMNA disfuncional se selecciona de distrofia muscular, neuropatía, lipodistrofia, progeroide segmental.
43. El método de acuerdo con la reivindicación 42, donde la enfermedad relacionada con un gen LMNA disfuncional se selecciona adicionalmente de distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD), síndrome de Malouf (MLF), distrofia muscular congénita (MDC), distrofia muscular de Limb-Gardle tipo 1B (LGMD1B), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1 (CMT2B1), neuropatía axonal, lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (FPLD2), lipodistrofia con displasia mandibuloacral (MAD), displasia mandibuloacral tipo A (MADA), síndrome de Werner atípico (AWS), síndrome de envejecimiento prematuro (progeria) y síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS).
44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, donde el método comprende el alivio o mejora de uno o más síntomas de una cardiopatía dilatada idiopática (DCM) o una enfermedad relacionada con un gen de Lámina (LMNA) disfuncional, donde los síntomas comprenden bloqueo de la conducción atrioventricular (AV), fibrilación atrial, arritmia atrial, inclusive aleteo atrial y taquicardia atrial, arritmias ventriculares inclusive taquicardias ventriculares sostenidas y fibrilación ventricular (VF).
45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, donde la mejora de uno o más síntomas de cardiopatía dilatada idiopática (DCM) o una enfermedad relacionada con un gen Lámina A (LMNA) disfuncional.
47. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 45, donde el método comprende adicionalmente el tratamiento conjunto con beta bloqueadores, inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (ACE), diuréticos, desfibriladores cardioversores implantables (ICD), marcapasos (PM) y/o terapia resincronización cardíaca (CRT).