

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

REIVINDICACIONES

1. Una partícula de virus adeno-asociado (AAV) recombinante que comprende (i) una cápside de AAV que comprende una proteína de cápside de AAV VP1, una proteína de cápside AAV VP2 y una proteína de cápside AAV VP3, y (ii) empaquetada dentro de la cápside de AAV, una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV, en donde:

(A) al menos una de: la proteína de la cápside de AAV VP1, la proteína de la cápside de AAV VP2, y la proteína de la cápside de AAV VP3, comprende

- i. al menos 5 aminoácidos tienen 100% de identidad a al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de un AAV de animal no primate y
- ii. al menos 5 aminoácidos que tienen 100% de identidad a un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es igual al AAV de animal no primate; o

(B) la proteína de cápside AAV VP1, la proteína de cápside AAV VP2, y la proteína de cápside AAV VP3 son proteínas de la cápside de AAV VP1, AAV VP2 y AAV VP3 de animales no primates;

en donde

I. al menos una de la proteína de la cápside de AAV VP1, la proteína de cápside AAV VP2 y la proteína de cápside AAV VP3 comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV,
- (b) una etiqueta detectable,
- (c) una mutación puntual, en donde la mutación puntual reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable, y
- (d) cualquier combinación de (a), (b), y (c) , y/o

II. la secuencia de ITR comprende al menos 15 nucleótidos y tiene al menos un 90 % de identidad a al menos 15 nucleótidos de la ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de un animal no primate ; y

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

en donde la partícula viral de AAV recombinante es capaz de infectar a un huésped mamífero.

2. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1(A), en donde:

I. al menos una de la proteína de la cápsida AAV VP1, la proteína de la cápsida AAV VP2 y la proteína de la cápsida AAV VP3 comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) un primer miembro de un par de unión proteína:proteína, en donde el par de unión proteína:proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV,
- (b) una etiqueta detectable,
- (c) una mutación puntual, en donde la mutación puntual reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable, y
- (d) cualquier combinación de (a), (b) y (c), y/o

II. la secuencia ITR comprende al menos 15 nucleótidos que tienen al menos un 90 % de identidad con al menos 15 nucleótidos de la secuencia ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.

3. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1 (B), en donde al menos una de la proteína de la cápsida de AAV VP1, la proteína de cápsida AAV VP2 y la proteína de cápsida AAV VP3 comprende un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV.

4. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 3, en donde al menos una de la proteína de la cápsida AAV VP1, la proteína de la cápsida AAV VP2 y la proteína de la cápsida AAV VP3 comprende además una modificación seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una etiqueta detectable, y/o
- (b) una mutación puntual, en la que la mutación puntual reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable.

5. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1(B),

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

en donde la secuencia de ITR, comprende al menos 15 nucleotidos que tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia de ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.

6. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1(A), en donde al menos una de la proteína de la cápside de AAV VP1, la proteína de la cápside de AAV VP2, la proteína de la cápside de AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos quimérica que comprende

(i) al menos 5 aminoácidos que tiene un 100 % de identidad con al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de AAV de un animal no primate, enlazada operativamente a

(ii) al menos 5 aminoácidos que tiene 100 % de identidad con al menos 5 aminoácidos de una segunda proteína de la cápside de AAV,

en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.

7. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el par de unión proteína: proteína se selecciona de SpyTag: SpyCatcher, SpyTag: KTag, Isopeptag: pilin-C, SnoopTag: SnoopCatcher y SpyTag002:SpyCatcher002.

8. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer miembro de el par de unión proteína: proteína comprende c-myc que comprende una secuencia establecida como la SEQ ID NO: 44.

9. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etiqueta detectable comprende el epítipo B1 que comprende una secuencia de aminoácidos de IGTRYLTR (SEQ ID NO: 45).

10. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside de AAV VP3 de animal no primate.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

11. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside AAV VP2 de animal no primate.

12. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside AAV VP1 de animal no primate.

13. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (i) la proteína de la cápside AAV VP1 comprende o:

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside de AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV del animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP1 de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende o:

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside de AAV VP2 quimérico comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside VP2 quimérica comprende al menos un 95 % de identidad con la región VP3 del AAV de animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside de AAV VP2 de animal no primate, y

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

(iii) la proteína de la cápside VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside de AAV VP3 de animal no primate.

14. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) la proteína de la cápside AAV VP1 comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región AAV VP3 de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la región AAV VP3 de animal no primate, y

(iii) la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

15. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

(i) la proteína de la cápside VP1 de AAV comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside de AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP2 del AAV de animal no primate, y

(iii) la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

16. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) la proteína de la cápside AAV VP1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP1 de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VP2 del AAV de animal no primate, y

(iii) la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 de animal no primate.

17. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo AAV es un AAV de primate o una combinación de AAV de primate.

18. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo AAV se selecciona del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 y una de sus combinaciones.

19. La partícula viral de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo AAV es AAV2.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

20. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de ave (AAAV), un AAV mamífero o un AAV de animal escamoso.

21. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 20, en donde el AAV de animal no primate es un AAAV.

22. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 21, en donde la modificación está en la posición I444 o I580 de la proteína de la cápside AAAV VP1 .

23. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 20, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de escamoso.

24. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 23, en donde el AAV de escamoso es un AAV de dragón barbudo.

25. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 23 o reivindicación 24, en donde la modificación está en la posición I573 o I436 de la proteína de la cápside de AAV VP1 de dragón barbudo.

26. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 20, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de mamífero.

27. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 26, en donde el AAV de mamífero es un AAV de lobo marino.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

28. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 26 o reivindicación 27, en donde la modificación está en una posición seleccionada del grupo que consiste en I429, I430, I431, I432, I433, I434, I436, I437 y A565 de la proteína de cápside AAV VP1 de lobo marino.

29. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína de la cápside AAV VP3 se modifica para que comprenda:

(a) al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína se selecciona del grupo que consiste en SpyTag: SpyCatcher, SpyTag: KTag, Isopeptag: pilin-C, SnoopTag: SnoopCatcher y SpyTag002:SpyCatcher002

(b) una etiqueta detectable, en donde la etiqueta detectable comprende la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 44 o la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 45,

(c) una mutación puntual o

(d) cualquier combinación de (a), (b) y (c).

30. La partícula de AAV recombinante de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la proteína de la cápside AAV VP3 se modifica para comprender

(a) al menos una SpyTag que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 42 y/o

(b) una etiqueta detectable que comprende la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 45.

31. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un primer y/o segundo enlazador que se enlaza operativamente el primer miembro del par de unión proteína: proteína y/o una etiqueta detectable a una proteína de la cápside AAV de dicha partícula de AAV recombinante.

32. La partícula de AAV1 recombinante de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el primer y el segundo enlazador no son idénticos.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

33. La partícula de AAV recombinante de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el primer y el segundo enlazador son idénticos.

34. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en donde el primer y/o el segundo enlazadores tienen una longitud de 10 aminoácidos.

35. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el primer miembro de un par de unión proteína: proteína y/o la etiqueta detectable enlazada operativamente a una región variable de una proteína de la cápside de AAV de dicha partícula de AAV recombinante.

36. La partícula viral de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una proteína de la cápside que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 2,
- (b) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 4,
- (c) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 6,
- (d) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 8,
- (e) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 10,
- (f) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 12,
- (g) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 14,
- (h) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 16,
- (i) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 18,
- (j) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 20,
- (k) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 22,
- (l) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 24,
- (m) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 26,
- (n) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 28,
- (o) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 30,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

- (p) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 32,
- (q) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 34,
- (r) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 36,
- (s) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 53,
- (t) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 55,
- (u) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 57,
- (v) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 59,
- (w) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 61,
- (x) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 63,
- (y) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 65,
- (z) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 67,
- (aa) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 69,
- (bb) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 71,
- (cc) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69 o SEQ ID NO: 71 y
- (dd) una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las porciones de AAV VP2 y/o AAV VP3 de las secuencias de aminoácidos establecidas en cualquiera de (a)-(cc).

37. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una proteína de la cápside de referencia de manera que la cápside es una cápside de mosaico.

38. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una modificación con un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde la cápside comprende además una proteína de la cápside AAV VP3 de referencia que carece del primer miembro de un par de unión proteína: proteína.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

39. Una proteína de la cápside AAV que comprende una secuencia de aminoácidos, que comprende al menos 5 aminoácidos que tiene 100% de identidad con una secuencia de aminoácidos de al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de un AAV de animal no primate,

en donde la proteína de la cápside de AAV se selecciona del grupo que consiste en:

(a) una proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica,

(b) una proteína de la cápside VP1 de AAV no quimérica del AAV de animal no primate modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable,

(c) una proteína de la cápside AAV VP2 quimérica,

(d) una proteína de la cápside AAV VP2 no quimérica del AAV de animal no primate modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable,

(e) una proteína de la cápside AAV VP3 quimérica modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable, y

(f) una proteína de la cápside VP3 de AAV no quimérica del AAV no animal primate modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable.

40. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el primer miembro del par de unión proteína: proteína está flanqueado por un primer y/o un segundo enlazador que enlaza el primer miembro de un par de unión proteína: proteína con la proteína de la cápside, y en donde cada uno del primer y/o el segundo enlazador tiene, independientemente, al menos un aminoácido de longitud.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

41. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el primer y el segundo enlazadores no son idénticos.
42. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el primer y el segundo enlazadores son idénticos y tienen 10 aminoácidos de longitud.
43. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en donde la proteína de la cápside comprende además un segundo miembro cognado del par de unión proteína: proteína.
44. La proteína de cápside AAV de la reivindicación 43, en donde el primer miembro y el segundo miembro cognado se unen mediante un enlace isopeptídico.
45. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-44, en donde el primer miembro de un par de unión proteína: proteína comprende SpyTag.
46. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en donde el segundo miembro cognado comprende SpyCatcher.
47. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en donde el segundo miembro cognado comprende KTag.
48. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es KTag y el segundo miembro cognado comprende SpyTag.
49. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es SnoopTag y el segundo miembro cognado comprende SnoopCatcher.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

50. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es isopeptag y el segundo miembro cognado comprende Pilin-C.
51. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es SpyTag002 y el segundo miembro cognado comprende SpyCatcher002.
52. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 43-51, en donde el segundo miembro se enlaza operativamente a un ligando de direccionamiento.
53. La proteína de cápside AAV de la reivindicación 52, en donde el ligando de direccionamiento es un resto de unión.
54. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 53, en donde el resto de unión es un anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este.
55. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este se fusiona a SpyCatcher.
56. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 54 o reivindicación 55, en donde el anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este, se fusiona con un enlazador en el extremo C, y el enlazador se fusiona con SpyCatcher en el extremo C del enlazador.
57. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el enlazador comprende una secuencia establecida como la SEQ ID NO: 49 (GSGESG).
58. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-57, en donde la etiqueta detectable comprende un epítipo B1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 45.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

59. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-58, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de ave (AAAV), un AAV de mamífero o un AAV de animal escamoso.
60. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-59, en donde el AAV de animal no primate es un AAAV.
61. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 60, en donde la modificación está en la posición I444 o I580 de la proteína de la cápside AAAV VP1.
62. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-59, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de escamoso.
63. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 62, en donde el AAV de escamoso es un AAV de dragón barbudo.
64. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 62 o reivindicación 63, en donde la modificación está en la posición I573 o I436 de la proteína de la cápside AAV VP1.
65. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-59, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de AAV de mamífero.
66. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 65, en donde el AAV de mamífero es un AAV de lobo marino.
67. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 65 o reivindicación 66, en donde la modificación está en una posición seleccionada del grupo que consiste en I429, I430, I431, I432, I433, I434, I436, I437, y A565 de la proteína de cápside AAV VP1 de lobo marino.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

68. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-67, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 2,
- (b) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 4,
- (c) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 6,
- (d) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 8,
- (e) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 10,
- (f) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 12,
- (g) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 14,
- (h) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 16,
- (i) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 18,
- (j) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 20,
- (k) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 22,
- (l) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 24,
- (m) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 26,
- (n) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 28,
- (o) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 30,
- (p) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 32,
- (q) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 34,
- (r) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 36,
- (s) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 53,
- (t) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 55,
- (u) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 57,
- (v) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 59,
- (w) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 61,
- (x) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 63,
- (y) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 65,
- (z) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 67,
- (aa) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 69,
- (bb) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 71,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

(cc) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69 o SEQ ID NO: 71 y

(dd) una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las porciones de AAV VP2 y/o AAV VP3 de las secuencias de aminoácidos establecidas en cualquiera de (a)-(cc).

69. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-68, en donde el primer miembro de un par de unión proteína: proteína comprende una etiqueta detectable.

70. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la etiqueta detectable comprende c-myc (SEQ ID NO: 44).

71. Una partícula de AAV que comprende la proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-70.

72. Una molécula de ácido nucleico que comprende un gen *cap* de AAV que codifica una proteína de la cápside VP1 de AAV, una proteína de la cápside VP2 de AAV y/o una proteína de la cápside VP3 de AAV,

en donde el gen *cap* de AAV, comprende al menos 15 nucleótidos que tienen 100 % de identidad con al menos 15 nucleótidos de la secuencia de ácido nucleico de un gen *cap* de AAV de animal no primate, y en donde:

(i) el gen *cap* de AAV se modifica además para comprender

(a) una secuencia de nucleótidos que codifica un primer miembro de un par de unión proteína: proteína,

(b) una secuencia de nucleótidos que codifica una etiqueta detectable,

(c) una mutación puntual,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

- (d) una secuencia de nucleótidos quimérica, o
- (e) cualquier combinación de (a), (b), (c) y (d); o
- (ii) la molécula de ácido nucleico que además comprende un gen *rep* de AAV.

en donde el gen *rep* de AAV comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que comprende al menos 15 nucleótidos que tiene 100 % de identidad con al menos 15 nucleótidos de la secuencia de ácido nucleico de un gen *rep* de un segundo AAV, en donde el AAV de animal no primate no es idéntico al segundo AAV.

73. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 72, en donde el gen *cap* se enlaza operativamente a un promotor.

74. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 73, en donde dicho promotor dirige la expresión de las una o más proteínas de la cápside en una célula de empaquetamiento.

75. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 73 o la reivindicación 74, en donde el promotor se selecciona de p40, SV40, EF, CMV, B19p6 y CAG.

76. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-75, en donde el gen *cap* de AAV se modifica para comprender

- (a) una secuencia de nucleótidos que codifica al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína,
- (b) una secuencia de nucleótidos que codifica una etiqueta detectable y/o
- (c) una secuencia de nucleótidos que codifica una mutación puntual.

77. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el par de unión proteína: proteína se selecciona de SpyTag: SpyCatcher, SpyTag: KTag, Isopeptag: pilin C, SnoopTag: SnoopCatcher y SpyTag002:SpyCatcher002.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

78. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el primer miembro de un par de unión proteína: proteína comprende c-myc que comprende una secuencia establecida como la SEQ ID NO: 44.

79. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en donde la etiqueta detectable comprende un epítipo B1 que comprende una secuencia de aminoácidos de IGTRYLTR (SEQ ID NO: 45).

80. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-79, en donde el gen *cap* codifica una proteína de la cápside AAV VP3, en donde al menos 5 amino ácidos de la proteína de la cápside AAV VP3, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con al menos 5 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

81. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-80, en donde el gen *cap* codifica una proteína de la cápside AAV VP2, en donde al menos 5 amino ácidos de la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP2 del AAV de animal no primate.

82. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-81, en donde el gen *cap* codifica una proteína de la cápside AAV VP1, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de al menos 5 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP1 del AAV de animal no primate.

83. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-82, en donde el gen *cap* codifica

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende o:

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y región VP3 del AAV del animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside VP1 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAVVP2 que comprende o

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside VP2 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la región VP3 del AAV de animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP2 del AAV del animal no primate, y/o

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 del AAV de animal no primate.

84. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-83, en donde el gen *cap* codifica:

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAV VP2 que comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside VP2 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región AAV VP3 del AAV de animal no primate, y/o

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 del AAV de animal no primate.

85. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-84, en donde el gen *cap* codifica:

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAV VP2 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP2 de animal no primate, y

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 del AAV de animal no primate.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

86. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-85, en donde el gen *cap* codifica:

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP1 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAV VP2 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP2 del AAV de animal no primate, y

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

87. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-86, en donde el segundo AAV es un AAV de primate o una combinación de AAV de primate.

88. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-87, en donde el segundo AAV se selecciona del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 y una de sus combinaciones.

89. La molécula de ácido nucleico de cualquier de las reivindicaciones 72-88, en donde el segundo AAV es AAV2.

90. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-86, en donde el AAV de no primate es un AAV de ave, un AAV de mamífero o un AAV de animal escamado.

91. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90, en donde el AAV de animal no primate es un AAV.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

92. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90 o reivindicación 91, en donde la modificación está en un codón que codifica la posición I444 o I580 de la proteína de la cápside AAV VP1 .

93. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de escamoso.

94. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 93, en donde el AAV de escamoso es un AAV de dragón barbudo.

95. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 93 o la reivindicación 94, en donde la modificación está en un codón que codifica la posición I573 o I436 de la proteína de la cápside AAV VP1 de dragón barbudo.

96. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de mamífero.

97. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 96, en donde el AAV de mamífero es un AAV de lobo marino.

98. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 97, en donde la modificación está en el codón que codifica a una posición seleccionada del grupo que consiste en I429, I430, I431, I432, I433, I434, I436, I437 y A565 de la proteína de cápside AAV VP1 de lobo marino.

99. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-98, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

- (a) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 1,
- (b) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 3,
- (c) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 5,
- (d) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 7,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

- (e) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 9,
- (f) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 11,
- (g) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 13,
- (h) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 15,
- (i) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 17,
- (j) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 19,
- (k) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 21,
- (l) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 23,
- (m) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 25,
- (n) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 27,
- (o) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 29,
- (p) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 31,
- (q) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 33,
- (r) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 35,
- (s) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 52,
- (t) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 54
- (u) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 56
- (v) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 58
- (w) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 60
- (x) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 62
- (y) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 64
- (z) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 66
- (aa) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 68
- (bb) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 70
- (cc) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, o cualquiera de estas que codifica una cápside VP2,
- (dd) cualquier porción de la secuencia de nucleótidos de (a)-(cc) que codifica una proteína de la cápside VP2 y/o una proteína de la cápside VP3.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

100. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las modalidades 72-99, que comprende además un gen *rep* de AAV que codifica una o más proteínas Rep de AAV y se enlaza operativamente a un promotor.

101. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 100, en donde el promotor se selecciona del grupo que consiste en p5, p19 SV40, EF, CMV, B19p6 y CAG.

102. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 100 o la reivindicación 101, en donde las una o más proteínas Rep se seleccionan de Rep78, Rep68, Rep52 y Rep40.

103. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 100-102, en donde las una o más proteínas Rep comprenden Rep78.

104. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 100-103, en donde las una o más proteínas Rep son proteínas Rep de AAV de animal primate.

105. Una proteína de la cápside de AAV que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la molécula de ácido nucleico de una de las reivindicaciones 72-104.

106. Una partícula de AAV que comprende la proteína de la cápside AAV de acuerdo con la reivindicación 105.

107. Una célula de empaquetamiento para producir partículas de AAV que comprenden la molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-104.

108. La célula de empaquetamiento de la reivindicación 107, que comprende además una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de interés flanqueado en al menos un lado por una primera una repetición terminal invertida (ITR) de AAV, que es reconocida por una o más proteínas Rep.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

109. La célula de empaquetamiento de acuerdo con la reivindicación 108, en donde el polinucleótido de interés está flanqueado en el otro lado por una segunda ITR del mismo AAV que la primera ITR.

110. La célula de empaquetamiento de acuerdo con la reivindicación 108, en donde el polinucleótido de interés está flanqueado en el otro lado por una segunda ITR, en donde la segunda ITR y la primera ITR son de AAV diferentes.

111. La célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 108-110, en donde el polinucleótido de interés es un gen reportero.

112. La célula de empaquetamiento de acuerdo con la reivindicación 111, en donde el gen reportero codifica β -galactosidasa, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente verde potenciada (eGFP), MmGFP, proteína fluorescente azul (BFP), proteína fluorescente azul potenciada (eBFP), mPlum, mCherry, tdTomato, mStrawberry, J-Red, DsRed, mOrange, mKO, mCitrine, Venus, YPet, proteína fluorescente amarilla (YFP), proteína fluorescente amarilla potenciada (eYFP), Emerald, CyPet, proteína fluorescente cian (CFP), Cerulean, T-Sapphire, luciferasa, fosfatasa alcalina o una de sus combinaciones.

113. La célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 108-110, en donde el polinucleótido de interés codifica una proteína terapéutica, un gen suicida, un anticuerpo o un fragmento de este, un sistema CRISPR/Cas, un oligonucleótido antisentido, una ribozima, una molécula de ARNi o un ARNhp.

114. La célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 107-113, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de la cápside de referencia.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

115. Un método para producir una partícula AAV que comprende cultivar una célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 107-114 en condiciones suficientes para la producción de partículas AAV.

116. El método de la reivindicación 115, en donde la célula de empaquetamiento comprende además un plásmido auxiliar y/o un plásmido de transferencia que comprende un polinucleótido de interés.

117. El método de la reivindicación 115 o la reivindicación 116, que comprende además una o más de las siguientes etapas:

- a. limpiar los restos celulares,
- b. tratar el sobrenadante que contiene las partículas AAV con Benzonasa o DNasa I y $MgCl_2$,
- c. concentrar las partículas AAV,
- d. purificar las partículas AAV, y
- e. cualquier combinación de a.-d.

118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 115-117 en donde las partículas virales AAV son partículas AAV autocomplementarias y/o aisladas del sobrenadante de cultivo.

119. Una partícula de AAV elaborada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 115-118.

120. Una partícula de AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, 71, 106 y 119, que comprende un polinucleótido de interés.

121. La partícula de AAV de acuerdo con la reivindicación 120, en donde el polinucleótido de interés es un gen reportero.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

122. La partícula de AAV de acuerdo con la reivindicación 121, en donde el gen reportero codifica la β -galactosidasa, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente verde potenciada (eGFP), MmGFP, proteína fluorescente azul (BFP), proteína fluorescente azul potenciada (eBFP), mPlum, mCherry, tdTomato, mStrawberry, J-Red, DsRed, mOrange, mKO, mCitrina, Venus, YPet, proteína fluorescente amarilla (YFP), proteína fluorescente amarilla potenciada (eYFP), Emerald, CyPet, proteína fluorescente cian (CFP), Cerulean, T-Sapphire, luciferasa, fosfatasa alcalina o una de sus combinaciones.

123. La partícula de AAV de acuerdo con la reivindicación 120, en donde el polinucleótido de interés codifica una proteína terapéutica, un gen suicida, un anticuerpo o un fragmento de este, un sistema CRISPR/Cas, un oligonucleótido antisentido, una ribozima, una molécula de ARNi o un ARNhp.

124. Una composición farmacéutica que comprende (a) una partícula de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, 71, 106 y 119-123, una partícula AAV que comprende una proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-70 y 105, o una partícula AAV elaborada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 115-118, y (b) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

125. Un método *in vitro* para suministrar un polinucleótido de interés a una célula diana que comprende poner en contacto la célula diana con (a) la partícula de AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, 71, 106 y 119-123, la partícula de AAV que comprende una proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-70 y 105, o la partícula de AAV preparada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 115-118, o (b) la composición de acuerdo con la reivindicación 124.

126. El método de la reivindicación 125, en donde la cápside de la partícula de AAV comprende un ligando de direccionamiento que se une específicamente a una proteína expresada en la superficie de la célula diana.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

127. El método de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, en donde la célula diana es una célula humana.

128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-127, en donde el polinucleótido de interés codifica una proteína terapéutica, un gen suicida, un anticuerpo o un fragmento de este, un sistema CRISPR/Cas, un oligonucleótido antisentido, una ribozima, una molécula de ARNi o un ARNhp.