

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una partícula de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) que comprende una cápside y un genoma vectorial, caracterizada porque comprende el genoma vectorial una repetición terminal invertida (ITR) y un casete de expresión de anticuerpos, en el que el casete de expresión de anticuerpos comprende (a) un promotor, (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH) de un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (anti-IGF-1R) o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena ligera (VL) de un anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

2. La partícula rAAV de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH del anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (i) un ácido nucleico que codifica una región determinante complementaria (CDR) 1 de la VH que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 7 o 10, (ii) un ácido nucleico que codifica una VH CDR2 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 8, 11 o 14, y (iii) un ácido nucleico que codifica una VH CDR3 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 9, 12 o 15; y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL del anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende VL CDR1 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 16, (ii) una secuencia de ácido nucleico que comprende una VL CDR2 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 17, 20 o 23, y (iii) una secuencia de ácido nucleico que comprende una VL CDR3 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 18, 21 o 24.

3. Un vector que comprende un casete de expresión de anticuerpos, caracterizado porque comprende:

(a) un promotor;

(b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable (VH) de cadena pesada de un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (anti-IGF-1R) o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (i) un ácido nucleico que codifica una región determinante complementaria (CDR) 1 de VH que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 7 o 10, (ii) un ácido nucleico que codifica una VH CDR2 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 8, 11 o 14, y (iii) un ácido nucleico que codifica una VH CDR3 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 9, 12 o 15; (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena ligera (VL) de un anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende VL CDR1 que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 16, (ii) una secuencia de ácido nucleico que comprende una VL CDR2 que comprende una

secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 17, 20 o 23, y (iii) una secuencia de ácido nucleico que comprende una CDR3 de VL que comprende una
5 secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad con SEC ID NO: 18, 21 o 24.

4. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados
10 porque el casete de expresión de anticuerpos comprende un péptido señal.

5. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende una
15 secuencia enlazadora seleccionada entre una secuencia de sitio de entrada de ribosoma interno (IRES), un sitio de escisión proteolítica, o una combinación de los mismos.

6. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados porque el sitio de escisión
20 proteolítica comprende un sitio de escisión furina, un sitio de escisión 2A, o una combinación de los mismos.

7. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia
25 de ácido nucleico que codifica la VH, el IRES y la secuencia

de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

8. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la
5 secuencia de ácido nucleico que codifica la VH, el IRES, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

10 9. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL, el IRES y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

15 10. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5 o 6, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH, el sitio de escisión proteolítico y la secuencia de ácido nucleico que codifica la
20 VL en orientación 5'-3'.

11. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5 o 6, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la
25 secuencia de ácido nucleico que codifica la VH, el sitio de

escisión proteolítico, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

5 12. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5 o 6, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL, el sitio de escisión proteolítico y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

10 13. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 5 o 6, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL, el sitio de
15 escisión proteolítico, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

14. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 6-10, caracterizados
20 porque el IRES comprende un ácido nucleico que tiene una secuencia al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a SEC ID NO: 43.

15. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-5 y 11-14, caracterizados
25 porque la escisión proteolítica comprende un sitio de escisión

de furina que comprende un ácido nucleico que tiene una secuencia al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a SEC ID NO: 44.

5 16. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-5 y 11-14, caracterizados porque la escisión proteolítica comprende un sitio de escisión 2A que comprende un ácido nucleico que tiene una secuencia al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEC ID NO: 45.

10 17. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el péptido señal es un péptido señal de IL-2 o IL-10.

15 18. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 17, caracterizados porque el péptido señal comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a SEC ID NO: 119 o 120.

20 19. La partícula rAAV o el vector de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizados porque el péptido señal está codificado por una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a SEC ID NO: 121 o 122.

25 20. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados

porque el casete de expresión de anticuerpos comprende un segundo promotor.

21. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor (un primer promotor), la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL, el segundo promotor y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

22. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor (un primer promotor), la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL, el segundo promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

23. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor (un primer promotor), la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH, el segundo promotor y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

24. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende el promotor (un primer

promotor), la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH, el segundo promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

25. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica un VH, el promotor (un primer promotor), el segundo promotor, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

26. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la secuencia de ácido nucleico que codifica un VH, el promotor (un primer promotor), el segundo promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL en orientación 5'-3'.

27. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica un VL, el promotor (un primer promotor), el segundo promotor, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

28. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 20, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el primer péptido señal, la secuencia de ácido nucleico que codifica un VL, el promotor (un primer promotor), el segundo promotor, la secuencia de ácido nucleico que codifica el segundo péptido señal, y la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH en orientación 5'-3'.

29. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el promotor y/o el segundo promotor es un promotor constitutivamente activo, un promotor específico de tipo celular, un promotor sintético o un promotor inducible.

30. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el promotor y/o el segundo promotor es un promotor CBA, un promotor CMV (opcionalmente, un promotor CMV humano o un promotor CMV de ratón), un promotor EF1 α , un promotor CAG o un promotor específico de tejido.

31. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el promotor comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a cualquiera de los SEC ID NOs: 47-51, 83, o 93.

32. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizados porque el promotor es un promotor específico de músculo.

5 33. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 32, caracterizados porque el promotor específico de músculo se selecciona de un promotor de desmina (DES), un promotor de α -actina de músculo esquelético humano (HSA), un promotor de miosina creatina cinasa (MCK), un promotor de α miosina cadena pesada miosina creatina cinasa 7
10 (HMCK7), un promotor MCK doble potenciador MCK (dMCK), un promotor MCK triple potenciador MCK (tMCK), un promotor MCK doble potenciador de la creatina cinasa muscular 8 e (CK8e), un promotor SPc5-12, un promotor SP-301, un promotor α de la cadena pesada de miosina (MHC), un promotor Sk-CRM o un
15 promotor Sk-CRM4.

34. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende un intrón.

20 35. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 34, caracterizados porque el intrón es un intrón CAG, un intrón SV40, intrón MVM, o un intrón beta-globina humana, o cualquier combinación de los mismos.

36. La partícula rAAV o el vector de conformidad con
25 la reivindicación 34 o 35, caracterizados porque el intrón

comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a los SEC ID NOs: 46 u 82.

5 37. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el promotor comprende un primer promotor y un segundo promotor que son diferentes.

10 38. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 37, caracterizados porque el primer y el segundo promotor inician la transcripción en la misma dirección.

15 39. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 37, caracterizados porque el primer y el segundo promotor inician la transcripción en direcciones diferentes.

40. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 37, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende un elemento de pausa entre el primer y el segundo promotor.

20 41. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 40, caracterizados porque el elemento de pausa comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEC ID NO: 54.

25 42. La partícula rAAV o el vector de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el anticuerpo anti-IGF-1R es un anticuerpo monoclonal.

43. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque las CDR 1-3 de VH corresponden a las CDR de teprotumumab.

44. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque las CDR 1-3 de VL corresponden a las CDR de teprotumumab.

45. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el anticuerpo anti-IGF-1R es teprotumumab.

46. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque la secuencia de ácido nucleico que codifica la VH comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a cualquiera de los SEC ID N0s: 25-27.

47. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque la secuencia de ácido nucleico que codifica la VL comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a cualquiera de las SEC ID N0s: 29-31.

48. La partícula de rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizados porque la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena que tiene (HC) comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a cualquiera de las SEC ID NOs: 35-37.

49. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera (LC) comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a cualquiera de los SEC ID NOs: 39-41.

50. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el anticuerpo anti-IGF-1R es teprotumumab.

51. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende una secuencia poli(A).

52. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 51, caracterizados porque la secuencia poli(A) se selecciona entre una bGHpA, una hGHpA, una SV40pA o una pA sintética.

53. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 51 o 52, caracterizados porque el poli(A)

comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a los SEC ID N0s: 52 o 53.

5 54. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende un marco de lectura abierto (ORF) que comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a cualquiera
10 de los SEC ID N0s: 57-67 y 94-97.

55. La partícula AAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el casete de expresión de anticuerpos comprende una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,
15 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a cualquiera de los SEC ID N0s: 68-76.

56. El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3-46 caracterizado porque comprende una repetición terminal invertida (ITR).

20 57. El rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el ITR del AAV comprende un par de ITR que flanquean el casete de expresión del anticuerpo.

58. La partícula rAAV o el vector de conformidad con
25 la reivindicación 48, caracterizados porque los ITR son del

mismo serotipo entre sí.

59. La partícula rAAV o el vector de conformidad con la reivindicación 49, caracterizados porque los ITR son del serotipo AAV2.

5 60. El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3-59, caracterizado porque está empaquetado en una cápside AAV.

61. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el serotipo de cápside AAV se selecciona del grupo que
10 consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVRh8, AAVrh9, AAV9, AAVrh10, AAV10, AAV11, AAV12, y una versión modificada de los mismos.

62. La partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el serotipo de cápside AAV se selecciona del grupo que
15 consiste en AAV1, AAV2, AAV6, AAV8, AAV9 y una versión modificada de los mismos.

63. Una célula hospedera, caracterizada porque
20 comprende la partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

64. Una composición, caracterizada porque comprende la partícula rAAV o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador.

25 65. La composición de conformidad con la

reivindicación 64, caracterizada porque el portador es agua o solución salina.

5 66. Un método para expresar un anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo en una célula, caracterizado porque comprende administrar a la célula la partícula rAAV, el vector o la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, expresando así el anticuerpo anti-IGF-1R o el fragmento de unión a antígeno del mismo en la célula.

10 67. El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque la célula es una célula fibroblástica, una célula adipocitaria, una célula miofibroblástica, una célula miocitaria, una célula muscular o cualquier combinación de las mismas.

15 68. El método de conformidad con la reivindicación 66 o 67, caracterizado porque la administración es *in vitro*.

 69. El método de conformidad con la reivindicación 66 o 67, caracterizado porque la administración es *in vivo*.

20 70. Un método para expresar un anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo en un sujeto que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar al sujeto la partícula rAAV, el vector o la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, expresando así el anticuerpo anti-IGF-1R o el fragmento de
25 unión a antígeno del mismo en el sujeto.

71. El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque el sujeto padece una enfermedad ocular tiroidea seleccionada entre Orbitopatía de Graves activa y Orbitopatía de Graves crónica.

5 72. Un método de tratamiento de una enfermedad ocular tiroidea en un sujeto que la necesita, caracterizado porque comprende administrar al sujeto la partícula rAAV, el vector, o la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, expresando así el anticuerpo
10 anti-IGF-1R o fragmento de unión a antígeno del mismo en el sujeto y tratando la enfermedad ocular tiroidea.

73. El método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque la enfermedad ocular tiroidea se selecciona entre Orbitopatía de Graves activa y Orbitopatía de
15 Graves crónica.

74. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-73, caracterizado porque la administración es adecuada para administrar la partícula de rAAV o el vector a un sitio de administración ocular, un sitio de administración
20 retro o periorbitario, un sitio de administración retrobulbar, un sitio de administración de músculo extraocular, un sitio de administración de tejido conjuntivo, o cualquier combinación de sitios de administración de los mismos.

75. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 72-74, caracterizado porque la administración

es por inyección o infusión.

76. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-75, caracterizado porque la administración es intramuscular (IM), intravenosa (IV), intralinfática, intraocular, retroorbitaria, periorbitaria, retrobulbar, o cualquier combinación de las mismas.

77. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-76, caracterizado porque la administración es adecuada para administrarse a células de fibroblastos retro o periorbitales, células de adipocitos, células de miofibroblastos, células de miocitos, o cualquier combinación de las mismas.

78. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-77, caracterizado porque la administración es a un músculo extraocular.

79. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque el músculo extraocular es un músculo elevador o un músculo glabelar.

80. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-77, caracterizado porque la administración es a un tejido conectivo.

81. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-77, caracterizado porque la administración es transconjuntival en el espacio periorbital.

82. El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 72-77, caracterizado porque la administración es intralinfática comprendiendo inyección o infusión al ganglio preauricular o submandibular.

5 83. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72-82, caracterizado porque la administración es una dosis única.

84. El método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque la dosis única, múltiples inyecciones y/o infusiones.

10

15

20

25

5

10

15

20

25