

REIVINDICACIONES

1.- Un constructo de vector recombinante que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un inhibidor de esterasa C1 funcional (C1EI) enlazado operativamente a una región reguladora de la transcripción heteróloga específica del hígado, opcionalmente una secuencia de ácido nucleico que comprende SEQ ID NO: 1, 10, 11, 12, 13, 59 o 60

2.- El constructo de vector de la reivindicación 1, en el que el C1EI es C1EI humano.

3.- El constructo de vector de la reivindicación 1 o 2, en el que el C1EI funcional comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a los aminoácidos 23-500 de SEQ ID NO: 2.

4.- El constructo de vector de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la región reguladora de la transcripción específica del hígado comprende una secuencia promotora sintética que comprende porciones de un promotor hAAT y un potenciador de HCR/potenciador de ApoE, opcionalmente

- a) en el que la región reguladora de la transcripción específica del hígado comprende (a) una secuencia potenciadora de ApoE acortada al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16; (b) una secuencia promotora proximal de alfa anti-tripsina (hAAT) al menos 90% idéntica a SEQ ID NO: 3, y/o (c) uno o más potenciadores seleccionados del grupo que consiste en (i) un potenciador de ApoE/HCR al menos 90% idéntica a SEQ ID NO: 4;
- b) en el que la región reguladora de la transcripción específica del hígado comprende (a) una secuencia potenciadora de α -microglobulina al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 17, y (b) un promotor proximal a alfa anti-tripsina (AAT) al menos 90% idéntica a SEQ ID NO: 3; o
- c) en el que la región reguladora de la transcripción específica del hígado comprende una secuencia de nucleótidos al menos 80% idéntica a la SEQ ID NO: 5.

5.- El constructo de vector de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:

- a) una señal de poliadenilación, opcionalmente en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento humana o un fragmento funcional de la misma; y/o
- b) un intrón, opcionalmente i) en el que el intrón es una secuencia compuesta de intrón de hAAT/hemoglobina; o
ii) en el que el intrón comprende una secuencia de nucleótidos al menos 80% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 6 o 61-69; y/o
iii) en el que la secuencia de ácido nucleico que codifica el inhibidor de esterasa C1

funcional (C1EI) comprende el intrón.

6.- El constructo de vector de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un AAV 5' ITR y/o AAV3' ITR de AAV2.

7.- El constructo de vector de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de nucleótidos al menos 80% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 9, 20-36, 57 o 58.

8.- El constructo de vector de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un constructo de vector rAAV de aproximadamente 2.7 kb a aproximadamente 4 kb, o de aproximadamente 4 kb a aproximadamente 5 kb de tamaño.

9.- Una partícula de rAAV que comprende el constructo de vector de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y una cápsida de AAV.

10.- La partícula rAAV de la reivindicación 9, que comprende:

- a) una cápsida de tipo AAV5.
- b) una cápsida de AAV de simio; or
- c) una cápsida de AAV derivada de babuino.

11.- El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que la partícula de rAAV comprende una cápsida de AAV con tropismo hepático.

12.- Un método para producir una partícula de rAAV que comprende las etapas de (a) proporcionar una célula permisiva para la replicación de AAV con una o más construcciones de ácido nucleico que comprenden: (i) una construcción de vector recombinante que comprende (1) al menos una AAV ITR, (2) una región reguladora de la transcripción heteróloga específica del hígado, y (3) un ácido nucleico que codifica un C1EI funcional, (ii) una secuencia de nucleótidos que codifica una o más proteínas Rep de AAV que está operativamente unida a un promotor que es capaz de conducir la expresión de Rep proteína (s) en la célula; y (iii) una secuencia de nucleótidos que codifica una o más proteínas de la cápside de AAV que está operativamente unida a un promotor que es capaz de dirigir la expresión de la (s) proteína (s) de la cápside en la célula; (b) cultivar la célula en condiciones que permitan la expresión de la Rep y las proteínas de la cápside; y opcionalmente (c) recuperar la partícula de AAV.

13.- El método de la reivindicación 12, en donde la célula es:

- a) una célula de insecto *ex vivo*;
- b) una célula de mamífero *ex vivo*; o.
- c) se proporciona con una construcción de vector recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

14.- Una población de partículas de rAAV producidas por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, opcionalmente enriquecida para partículas que comprenden genomas de vector de longitud completa o casi completa mediante pasos que reducen el número de cápsides vacías.

15. Una composición farmacéutica que comprende la construcción de vector de

cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la partícula rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o la población de partículas rAAV de la reivindicación 14 en una suspensión acuosa con un excipiente estéril farmacéuticamente aceptable.