

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de cápside de virus adenoasociado modificada (AAV) caracterizada porque comprende un péptido de direccionamiento que dirige un vector viral que comprende la proteína de cápside de AAV modificada a un órgano o estructura cerebral distinta, en donde el péptido de direccionamiento es de tres a diez aminoácidos de longitud.

2. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de cápside tiene una secuencia de acuerdo con cualquiera de SEQ ID NO: 20, 19 y 21-24.

3. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV modificada es una proteína de cápside de AAV1 modificada, una proteína de cápside de AAV2 modificada o una proteína de cápside de AAV9 modificada.

4. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV modificada se deriva de una proteína de cápside de AAV1 (ver SEQ ID NO: 1), en donde el péptido de direccionamiento se inserta después del residuo 590 de la proteína de cápside de AAV1.

5. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el péptido de direccionamiento se flanquea por secuencias ligadoras, en donde las secuencias ligadoras en cada lado de los péptidos de direccionamiento tienen dos o tres aminoácidos de longitud.

6. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque las secuencias ligadoras son SSA en el lado N-terminal del péptido de direccionamiento y AS en el lado C-terminal del péptido de direccionamiento.

7. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV1 modificada tiene una secuencia al menos 95 % idéntica a SEQ ID NO: 4.

8. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV modificada se deriva de una proteína de cápside de AAV2 (ver SEQ ID NO: 2), en donde el péptido de direccionamiento se inserta después del residuo 587 de la proteína de cápside de AAV2.

9. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el péptido de direccionamiento se flanquea por secuencias ligadoras, en donde las secuencias ligadoras en cada lado de los péptidos de direccionamiento tienen dos o tres aminoácidos de longitud.

5 10. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque las secuencias ligadoras son AAA en el lado N-terminal del péptido de direccionamiento y AA en el lado C-terminal del péptido de direccionamiento.

10 11. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV2 modificada tiene una secuencia al menos 95 % idéntica a SEQ ID NO: 5.

12. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV modificada se deriva de una proteína de cápside de AAV9 (ver SEQ ID NO: 3), en donde el péptido de direccionamiento se inserta después del residuo 588 de la proteína de cápside de AAV9.

15 13. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el péptido de direccionamiento se flanquea por secuencias ligadoras, en donde las secuencias ligadoras en cada lado de los péptidos de direccionamiento tienen dos o tres aminoácidos de longitud.

20 14. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque las secuencias ligadoras son AAA en el lado N-terminal del péptido de direccionamiento y AS en el lado C-terminal del péptido de direccionamiento.

15. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la proteína de cápside de AAV9 modificada tiene una secuencia al menos 95 % idéntica a SEQ ID NO: 6.

25 16. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el péptido diana comprende una secuencia de hasta diez aminoácidos de longitud que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16 y 18.

30 17. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el péptido de direccionamiento tiene siete aminoácidos de longitud.

18. La proteína de cápside de AAV modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizada porque la estructura cerebral distinta es el globus pallidus, putamen, cápsula interna, caudado, claustrum, sustancial negra, corteza motora, ínsula, corteza temporal, tálamo, hipocampo, subículo y núcleos cerebelosos profundos.

5 19. Un ácido nucleico caracterizado porque comprende una secuencia que codifica para la proteína de cápside modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. Un virus adenoasociado recombinante (rAAV) caracterizado porque comprende la proteína de cápside modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

10 21. Un vector viral caracterizado porque comprende un ácido nucleico que codifica para la proteína de cápside modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

15 22. El vector viral de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica para un ácido nucleico de interés.

23. El vector viral de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el ácido nucleico de interés es un agente terapéutico.

24. El vector viral de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el agente terapéutico es una proteína o una molécula de iARN.

20 25. Una célula caracterizada porque comprende el vector viral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21-24.

26. La célula de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la célula es una célula de mamífero.

25 27. La célula de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la célula es una célula humana.

28. La célula de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la célula es *in vitro*.

29. La célula de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la célula

es *in vivo*.

30. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el vector viral de conformidad con la reivindicación 20 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 31. Un método para administrar un agente a una estructura cerebral distinta de un sujeto, caracterizado porque comprende administrar el virus de conformidad con la reivindicación 20 al sujeto.

32. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente es un ARNsi, ARNsh, ARNmi, ARN no codificador, ARNlnc, proteína terapéutica o sistema CRISPR.

10 33. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-32, caracterizado porque la administración es al sistema nervioso central.

34. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la administración es a una cisterna magna, un espacio intraventricular, un epéndima, un ventrículo cerebral, un espacio subaracnoideo y/o un espacio intratecal.

15 35. El método de la reivindicación 33, caracterizado porque la administración es al globus pallidus.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-32, caracterizado porque la administración es sistémica.

20 37. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-36, caracterizado porque se administra una pluralidad de partículas virales.

38. El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el virus se administra a una dosis de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^{18} genomas de vector por kilogramo (vg/kg).

25 39. El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el virus se administra a una dosis de aproximadamente 1×10^7 - 1×10^{17} , aproximadamente 1×10^8 - 1×10^{16} , aproximadamente 1×10^9 - 1×10^{15} , aproximadamente 1×10^{10} - 1×10^{14} , aproximadamente 1×10^{10} - 1×10^{13} , aproximadamente 1×10^{10} - 1×10^{13} , aproximadamente 1×10^{10} - 1×10^{11} , aproximadamente 1×10^{11} - 1×10^{12} , aproximadamente 1×10^{12} - 1×10^{13} , o aproximadamente 1×10^{13} - 1×10^{14} vg/kg del paciente.

40. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-39, caracterizado porque el sujeto es un humano.

41. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero caracterizado porque comprende administrar el virus de conformidad con la reivindicación 20 al mamífero.

5 42. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa.

 43. El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Huntington, ALS, hemiplejía espástica hereditaria, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedad de Kennedy,
10 enfermedad de Alzheimer, una enfermedad de repetición de poliglutamina o enfermedad de Parkinson.

 44. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el mamífero es humano.