

REIVINDICACIONES

1. Un vector de virus adenoasociado (AAV) caracterizado porque comprende:

una proteína de cápside que comprende al menos una modificación que da por resultado el direccionamiento preferencial del vector de AAV al tejido muscular; y

5 un ácido nucleico que codifica para una proteína MTM1 de longitud completa.

2. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína de cápside comprende al menos una modificación que es una inserción entre cualquiera de dos aminoácidos contiguos entre los aminoácidos 262-269, 327-332, 382-386, 452-460, 488-505, 527-539, 545-558, 581-593, 704-714, o cualquier combinación de los
10 mismos en un polipéptido de cápside de AAV9 o en una posición análoga en un polipéptido de cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV rh.74, AAV rh.10.

3. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína de cápside comprende al menos una modificación que es un reemplazo de los aminoácidos 586-88 y una inserción entre los aminoácidos 588 y 589 en un polipéptido de
15 cápside de AAV9 o en una posición análoga en un polipéptido de cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV rh.74, AAV rh.10.

4. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína de cápside comprende al menos una modificación que es un reemplazo de los aminoácidos 586-588 y una inserción entre los aminoácidos 588 y 589 en un polipéptido de
20 cápside de AAV9 y en donde la inserción se selecciona de las secuencias en la tabla 1-4.

5. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el vector comprende una proteína de cápside vp1 de AAV, una vp2, proteína de cápside y una proteína de cápside vp3, en donde;

la secuencia de aminoácidos de la proteína de cápside vp1 se selecciona de las
25 secuencias en la tabla 5;

la secuencia de aminoácidos de la proteína de cápside vp2 se selecciona de las secuencias en la tabla 6; y/o

la secuencia de aminoácidos de la proteína de cápside vp3 se selecciona de las

secuencias en la tabla 7.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína de cápside comprende además al menos una modificación que da por resultado un tropismo hepático reducido del vector de AAV.

5 7. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido nucleico que codifica para la proteína MTM1 de longitud completa se enlaza de manera operativa a un promotor específico de músculo.

8. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el promotor específico de músculo es un promotor de MHCK7.

10 9. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el ácido nucleico que codifica para una proteína MTM1 de longitud completa comprende un casete de exones empalmado de manera alternativa en la dirección 3' del promotor específico de músculo, en donde el casete de exones empalmado de manera alternativa comprende un codón de inicio ATG en el extremo 3' del casete.

15 10. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el casete de exones empalmado de manera alternativa comprende un exón específico de músculo esquelético.

20 11. El vector de AAV de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el casete de exones empalmado de manera alternativa promueve la expresión de músculo esquelético del ácido nucleico.

12. Un método para tratar miopatía miotubular ligada al cromosoma X (XLMTM), el método caracterizado porque comprende administrar a un sujeto afectado por XLMTM una composición que comprende:

un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende:

25 una proteína de cápside que comprende al menos una modificación que da por resultado el direccionamiento preferencial del vector de AAV al tejido muscular; y

un ácido nucleico que codifica para una proteína MTM1 de longitud completa.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la

proteína de cápside comprende al menos una modificación que es una inserción entre cualquiera de dos aminoácidos contiguos entre los aminoácidos 262-269, 327-332, 382-386, 452-460, 488-505, 527-539, 545-558, 581-593, 704-714, o cualquier combinación de los mismos en un polipéptido de cápside de AAV9 o en una posición análoga en un polipéptido de cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV rh.74, AAV rh.10.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la proteína de cápside comprende al menos una modificación que es un reemplazo de los aminoácidos 586-88 y una inserción entre los aminoácidos 588 y 589 en un polipéptido de cápside de AAV9 o en una posición análoga en un polipéptido de cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV rh.74, AAV rh.10.

15. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la proteína de cápside comprende al menos una modificación que es un reemplazo de los aminoácidos 586-588 y una inserción entre los aminoácidos 588 y 589 en un polipéptido de cápside de AAV9 y en donde la inserción se selecciona de las secuencias en la tabla 1-4.

16. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el vector comprende una proteína de cápside vp1 de AAV, una vp2, proteína de cápside y una proteína de cápside vp3, en donde;

la secuencia de aminoácidos de la proteína de cápside vp1 se selecciona de las secuencias en la tabla 5;

la secuencia de aminoácidos de la proteína de cápside vp2 se selecciona de las secuencias en la tabla 6; y/o

la secuencia de aminoácidos de la proteína de cápside vp3 se selecciona de las secuencias en la tabla 7.

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína de cápside comprende además al menos una modificación que da por resultado un tropismo hepático reducido del vector de AAV.

18. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido nucleico que codifica para la proteína MTM1 de longitud completa se enlaza de manera operativa a un promotor específico de músculo.

19. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el promotor

específico de músculo es un promotor de MHCK7.

20. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el ácido nucleico que codifica para una proteína MTM1 de longitud completa comprende un casete de exones empalmado de manera alternativa en la dirección 3' del promotor específico de músculo, en donde el casete de exones empalmado de manera alternativa comprende un codón de inicio ATG en el extremo 3' del casete.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el casete de exones empalmado de manera alternativa comprende un exón específico de músculo esquelético.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el casete de exones empalmado de manera alternativa promueve la expresión de músculo esquelético del ácido nucleico.