

REIVINDICACIONES

1. Un casete de expresión para expresar un transgén en una célula hepática, en el que el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor que comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) ; y un potenciador que comprende una o dos protrombinas modificadas (pPrT2), que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 7, uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 8, un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 9, un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 10 o un potenciador CRM8 que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 11.
2. El casete de expresión de la reivindicación 1, en el que el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor que comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR), y un elemento 3', en el que el elemento 3' es un elemento de albúmina 3' (3'Alb) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO:12, o un elemento de albúmina 3' unido a una región de unión a matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR)), que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 13.
3. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el promotor mTTR es un promotor mTTR482 que comprende los nucleótidos 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5.
4. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el potenciador está 5' al promotor de mTTR.
5. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que el elemento 3' está situado a 3' del transgén.

6. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el transgén codifica un polipéptido PAH.
7. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el casete de expresión además comprende un intrón.
8. El casete de expresión de la reivindicación 7, en el que el intrón comprende un intrón híbrido beta-actina de pollo/beta-globina de conejo.
9. El casete de expresión de la reivindicación 8, en el que el intrón híbrido beta-actina de pollo/beta-globina de conejo comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 15.
10. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el casete de expresión además comprende una señal de poliadenilación.
11. El casete de expresión de la reivindicación 10, en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina.
12. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el casete de expresión comprende además un ácido nucleico de relleno.
13. El casete de expresión de la reivindicación 12, en el que el ácido nucleico de relleno comprende una secuencia de relleno de intrón A1AT con al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 16.
14. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 6-13, en el que uno o dos potenciadores pPrT2 comprenden la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 7.
15. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, y 6-13, en el que uno o dos potenciadores mA1MB2 comprenden la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 8.
16. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, y 6-13, en el que el potenciador mEalb comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 9.

17. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, y 6-13, en el que el potenciador HE11 comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 10.

18. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, y 6-13, en el que el potenciador CRM8 comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 11.

19. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, y 6-13, en el que el 3'Alb comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 12.

20. El casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, y 6-13, en el que el 3'AlbSMAR comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 13.

21. Un vector que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. El vector de la reivindicación 21, en el que el vector es un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV).

23. Un vector rAAV que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, flanqueado por dos secuencias AAV de repetición terminal invertida (ITR).

24. El vector rAAV de la reivindicación 23, en el que los ITR de AAV son AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, un AAV caprino, un AAV bovino o ITR con un serotipo de AAV de ratón.

25. Una partícula de rAAV que comprende el vector de rAAV de cualquiera de las Reivindicaciones 23-24.

26. La partícula rAAV de la reivindicación 25, en la que la partícula viral rAAV comprende AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV2/2-7m8, AAV DJ, AAV2

N587A, AAV2 E548A, AAV2 N708A, AAV2 V708K, AAV de cabra, AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino, AAV de ratón, o una cápside del serotipo rAAV2/HBOV1.

27. Una composición que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o la partícula rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 25-26.

28. Una célula hepática que comprende el casete de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o el vector de las reivindicaciones 21 o 22, o el vector rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 23-24.