

## **REIVINDICACIONES**

1. Un método para expresar una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) en una neurona y/o células endoteliales de un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto un virus adenoasociado modificado (AAV) que codifica para una TPP1 bajo el control de un promotor operable en la neurona, tal como neuronas del sistema nervioso central, o la célula endotelial, en donde el AAV comprende una proteína de cápside modificada que comprende la secuencia de direccionamiento ERDRTRG (SEQ ID NO: 3), y en donde el AAV modificado no se dirige a los ganglios de la raíz dorsal.
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el promotor puede ser un promotor constitutivo.
3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el promotor puede ser un promotor específico de tejido.
4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el promotor es un potenciador temprano de CMV/promotor de  $\beta$  actina de pollo (CAG).
5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el promotor CAG comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1.
6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el AAV modificado se deriva del AAV1.
7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento se inserta cerca o después de la posición 590 de SEQ ID NO: 2.
8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento consiste esencialmente en ERDRTRG (SEQ ID NO: 3).
9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento consiste en ERDRTRG (SEQ ID NO: 3).
10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque la TPP1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 4.

11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque la TPP1 consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 4.

12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento está flanqueada por secuencias enlazadoras, en donde las secuencias enlazadoras en cada lado de la secuencia de direccionamiento tienen dos o tres aminoácidos de longitud.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque las secuencias enlazadoras son SSA en el lado N-terminal de la secuencia de direccionamiento y AS en el lado C-terminal de la secuencia de direccionamiento.

14. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque la proteína de cápside modificada comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5.

15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque la proteína de cápside modificada consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 5.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque la administración es suministro intracerebroventricular o intracisternal magna o intratecal directo.

17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque la administración del AAV modificado se presenta más de una vez.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la administración del AAV modificado comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más administraciones.

19. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la administración del AAV modificado se presenta mensualmente, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, cada seis meses, anualmente cada dos años, cada tres años, cada cuatro años o cada cinco años.

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque se administra una pluralidad de partículas virales.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la

administración comprende la dosificación de aproximadamente  $1 \times 10^6$  a aproximadamente  $1 \times 10^{14}$  genomas de vector por kilogramo (vg/kg).

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la administración comprende la dosificación de aproximadamente  $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^{14}$ ,  
5 aproximadamente  $1 \times 10^8$ - $1 \times 10^{14}$ , aproximadamente  $1 \times 10^9$ - $1 \times 10^{14}$ , aproximadamente  $1 \times 10^{10}$ - $1 \times 10^{14}$ , aproximadamente  $1 \times 10^{10}$ - $1 \times 10^{13}$ , aproximadamente  $1 \times 10^{10}$ - $1 \times 10^{13}$ , aproximadamente  $1 \times 10^{10}$ - $1 \times 10^{11}$ , aproximadamente  $1 \times 10^{11}$ - $1 \times 10^{12}$ , o aproximadamente  $1 \times 10^{12}$ - $1 \times 10^{13}$  genomas de vector por kilogramo (vg/kg) del paciente.

23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22,  
10 caracterizado porque la secuencia de TPP1 está unida operativamente a una señal de poliadenilación.

24. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque el sujeto padece de enfermedad de Batten/lipofuscinoses neuronal ceroida tipo 2 (CLN2) infantil tardía.

25. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el sujeto tiene menos de 4 años de edad, o tiene entre 4 y 25 años de edad.

26. Un virus adenoasociado modificado (AAV) que codifica para una TPP1 bajo el control de un promotor operable en una neurona o célula ependimaria, caracterizado porque  
20 el AAV comprende una proteína de cápside modificada que comprende la secuencia de direccionamiento ERDRTRG (SEQ ID NO: 3), y en donde el AAV modificado no se dirige a los ganglios de la raíz dorsal.

27. El AAV modificado de conformidad la reivindicación 26, caracterizado porque el promotor puede ser un promotor constitutivo.

28. El AAV modificado de conformidad la reivindicación 26, caracterizado porque el promotor puede ser un promotor específico de tejido.

29. El AAV modificado de conformidad la reivindicación 26, caracterizado porque el promotor es un potenciador temprano de CMV/promotor de  $\beta$  actina de pollo (CAG).

30. El AAV modificado de conformidad la reivindicación 29, caracterizado porque el  
30 promotor CAG comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1.

31. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-29, caracterizado porque el AAV modificado es AAV1.

32. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-31, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento se inserta cerca o después de la  
5 posición 590 de SEQ ID NO: 1.

33. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-32, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento consiste esencialmente en ERDRTRG (SEQ ID NO: 3).

34. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-32, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento consiste en ERDRTRG (SEQ ID NO: 3).  
10

35. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-34, caracterizado porque la TPP1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 4.

36. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-34, caracterizado porque la TPP1 consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 4.  
15

37. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-36, caracterizado porque la secuencia de direccionamiento está flanqueada por secuencias enlazadoras, en donde las secuencias enlazadoras en cada lado de la secuencia de direccionamiento tienen dos o tres aminoácidos de longitud.

38. El AAV modificado de conformidad la reivindicación 37, caracterizado porque las secuencias enlazadoras son SSA en el lado N-terminal de la secuencia de direccionamiento y AS en el lado C-terminal de la secuencia de direccionamiento.  
20

39. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-38, caracterizado porque la proteína de cápside modificada comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5.  
25

40. El AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-38, caracterizado porque la proteína de cápside modificada consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 5.

41. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el AAV

modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-40 y un portador farmacéuticamente aceptable.

42. Un kit caracterizado porque comprende el AAV modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-40.

5           43. Uso de un virus adenoasociado modificado (AAV) que codifica para una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) bajo el control de un promotor operable en una neurona, en donde el AAV comprende una proteína de cápside modificada que comprende la secuencia de direccionamiento ERDRTRG (SEQ ID NO: 3), para expresar TPP1 en una neurona o célula endimaria, en donde el AAV modificado no se dirige a los ganglios de la raíz dorsal.

10           44. Uso de un virus adenoasociado modificado (AAV) que codifica para una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) bajo el control de un promotor operable en una neurona o célula endimaria, en donde el AAV comprende una proteína de cápside modificada que comprende la secuencia de direccionamiento ERDRTRG (SEQ ID NO: 3), para tratar la enfermedad de lipofuscincosis neuronal cerioidea tipo 2 (CLN2) infantil tardía/enfermedad de  
15 Batten en un sujeto afectado por la misma, en donde el AAV modificado no se dirige a los ganglios de la raíz dorsal.

            45. Uso de un virus adenoasociado modificado (AAV) que codifica para una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) bajo el control de un promotor operable en una neurona o célula endimaria, en donde el AAV comprende una proteína de cápside modificada que  
20 comprende la secuencia de direccionamiento ERDRTRG (SEQ ID NO: 3), en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Batten/lipofuscincosis neuronal cerioidea tipo 2 (CLN2) infantil tardía en un sujeto afectado por la misma, en donde el AAV modificado no se dirige a los ganglios de la raíz dorsal.