

REIVINDICACIONES

1. Un vector recombinante que comprende un promotor, **CARACTERIZADO** porque el promotor es un promotor de troponina T cardíaca humana modificada que consiste en un polinucleótido que tiene entre 350 pb y 450 pb, en donde el polinucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 80 % de identidad, al menos 90 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 3.
2. El vector de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO** porque el polinucleótido tiene 400 pb.
3. El vector de la reivindicación 2, **CARACTERIZADO** porque el polinucleótido tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO 3.
4. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **CARACTERIZADO** porque el promotor está enlazado operativamente a un polinucleótido que codifica un producto génico.
5. El vector de la reivindicación 4, **CARACTERIZADO** porque el promotor: (i) es un promotor específico de células cardíacas; (ii) es un promotor específico de cardiomiocitos; (iii) tiene la misma especificidad de tipo celular que un promotor de troponina T cardíaca humana nativa de la SEQ ID NO: 1 y/o (iv) expresa el producto génico al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 % más que un promotor de troponina T cardíaca humana nativa y/o un promotor que comprende la SEQ ID NO: 1.
6. El vector de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, **CARACTERIZADO** porque el producto génico se selecciona del grupo que consiste en: proteína C de unión a miosina (MYBPC3), KCNH2, TRPM4, DSG2, ATP2A2, CACNA1C, DMD, DMPK, EPG5, EVC, EVC2, FBN1, NF1, SCN5A, SOS1, NPR1, ERBB4, VIP y proteínas Cas9, opcionalmente en donde Cas9 se selecciona del grupo que consiste en SpCas9, St1Cas9 y SaCas9.

7. El vector de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, **CARACTERIZADO** porque el producto génico es una MYBPC3 humana o una variante funcional de esta, en donde el polinucleótido que codifica MYBPC3 comprende al menos 3,5 kb o 3,8 kb o codifica MYBPC3 de longitud completa, opcionalmente en donde el polinucleótido que codifica MYBPC3 comparte al menos 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 86 y/o la MYBPC humana comparte al menos 90 %, 95 % o 100% de identidad con la secuencia de polipéptido de la SEQ ID NO: 103.

8. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **CARACTERIZADO** porque el vector es un vector viral, opcionalmente en donde el vector viral es un vector retroviral, un vector lentiviral, un vector adenoviral o un vector viral adenoasociado (AAV), opcionalmente en donde el vector tiene un límite de empaquetamiento de como máximo 5,5 kB.

9. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **CARACTERIZADO** porque el vector es un vector de AAV, opcionalmente en donde el vector de AAV es un AAV9 o una variante de este.

10. Un vector recombinante, **CARACTERIZADO** porque comprende un casete de expresión que comprende o consiste, en orden 5' a 3', un segmento 5' que comprende un promotor, un polinucleótido que codifica un producto génico y un segmento 3' que comprende una señal de poliA, en donde:

a) el polinucleótido que codifica el producto génico comprende entre 3 kb y 11 kb, entre 3 kb y 5 kb, entre 3.5 kb y 4.5 kb o entre 3.7 kb y 4 kb,

b) el segmento 5' y el segmento 3' juntos comprenden como máximo 0.8 kpb o como máximo 0.9 kpb;

c) el vector no comprende un elemento postranscripcional del virus de la hepatitis Woodchuck (WPRE).

11. El vector de la reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque el vector no comprende un intrón.

12. El vector de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, **CARACTERIZADO** porque el producto génico se selecciona del grupo que consiste en: proteína C de unión a miosina (MYBPC3), KCNH2, TRPM4, DSG2, ATP2A2, CACNA1C, DMD, DMPK, EPG5, EVC, EVC2, FBN1, NF1, SCN5A, SOS1, NPR1, ERBB4, VIP, MYH7 y proteínas Cas9, opcionalmente en donde la Cas9 se selecciona del grupo que consiste en SpCas9, St1Cas9 y SaCas9.

13. El vector de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, **CARACTERIZADO** porque el producto génico es una MYBPC3 o una variante funcional de esta, en donde el polinucleótido que codifica MYBPC3 comprende por lo menos 3,5 kb o 3,8 kb o codifica una MYBPC3 humana de longitud completa, opcionalmente en donde el polinucleótido que codifica MYBPC3 comparte al menos 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 86 y/o la MYBPC3 comparte al menos 90 %, 95 % o 100 % de identidad con la secuencia de polipéptido de la SEQ ID NO: 103.

14. El vector de la reivindicación 7 o la reivindicación 13, **CARACTERIZADO** porque el producto génico es MYBPC3 humana de longitud completa.

15. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, **CARACTERIZADO** porque el vector es un vector viral, opcionalmente en donde el vector viral es un vector retroviral, un vector adenoviral o un vector viral adenoasociado (AAV), opcionalmente en donde el vector tiene un límite de empaquetamiento de como máximo 5,5 kB.

16. El vector de la reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque el vector es un vector retroviral y el vector retroviral es un vector lentiviral.

17. El vector de la reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque el vector es un AAV, opcionalmente en donde el AAV es AAV9 o una variante de este.

18. Un vector de virus adenoasociado recombinante (AAV), **CARACTERIZADO** porque comprende un casete de expresión que comprende o consiste, en orden 5' a 3', un segmento 5' que comprende un promotor, un polinucleótido que codifica un producto génico y un segmento 3' que comprende una señal de poliA, el cassette de expresión opcionalmente flanqueado por una o ambas de una repetición terminal invertida 5' (ITR) y una ITR 3', en donde:

a) el polinucleótido que codifica el producto génico comprende entre 3 kb y 5 kb, entre 3,5 kb y 4,5 kb o entre 3,7 kb y 4 kb;

b) el segmento 5' y el segmento 3' juntos tienen como máximo 0,8 kb o como máximo 0,9 kb;

c) la ITR 5', el segmento 5', el segmento 3' y la ITR 3' juntos tienen como máximo 1,2 kb; y/o

d) el genoma del vector tiene como máximo 4,7 kb, como máximo 4,8 kb o como máximo 4,9 kb.

19. El vector de la reivindicación 18, **CARACTERIZADO** porque el vector no comprende un WPRE.

20. El vector de la reivindicación 18 o 19, **CARACTERIZADO** porque el vector no comprende un intrón.

21. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, **CARACTERIZADO** porque la ITR 5' comparte al menos 95 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 96 y/o la ITR 3' tiene una secuencia que comparte al menos 95 % o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 97.

22. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-21, **CARACTERIZADO** porque el segmento 5' tiene como máximo 500 pb o como máximo 480 pb.

23. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-22, **CARACTERIZADO** porque el promotor es un promotor de troponina T cardíaca.
24. El vector de la reivindicación 23, **CARACTERIZADO** porque el promotor de troponina T cardíaca es un promotor de troponina T cardíaca humana de la SEQ ID NO: 1.
25. El vector de la reivindicación 23, **CARACTERIZADO** porque el promotor de troponina T cardíaca es un promotor de troponina T cardíaca humana modificada que consiste en un polinucleótido que tiene entre 350 pb y 450 pb o entre 400 y 500 pb y en donde el polinucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 80 % de identidad, al menos 90 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 3.
26. El vector de la reivindicación 25, **CARACTERIZADO** porque el polinucleótido tiene 400 pb.
27. El vector de la reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque el polinucleótido tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 3.
28. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-27, **CARACTERIZADO** porque el segmento 5' comparte al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 93.
29. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-28, **CARACTERIZADO** porque el segmento 3' comprende como máximo 200 pb o como máximo 150 pb.
30. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-29, **CARACTERIZADO** porque el segmento 3' comparte al menos 80 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 94.
31. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-30, **CARACTERIZADO** porque la señal de poliA comprende, consiste esencialmente o consiste en una secuencia que comparte

al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 92.

32. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-31, **CARACTERIZADO** porque.

(i) el promotor consiste en una secuencia que comparte al menos 90 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO 3;

(ii) el segmento 5' consiste en una secuencia que comparte al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO 93;

(iii) la señal de poliA consiste en una secuencia que comparte al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO 92; y

(iv) el segmento 3' consiste en una secuencia que comparte al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO 94.

33. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 10-32, **CARACTERIZADO** porque el polinucleótido que codifica el producto génico comprende 3,7 kb o 3,9 kb y/o en donde el genoma del vector comprende como máximo 4,8 kb.

34. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 18-33, **CARACTERIZADO** porque el producto génico es MYBPC3 o una variante funcional de esta y:

(i) el polinucleótido que codifica MYBPC3 comparte al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 86, al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 86 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 86; y/o

(ii) la MYBPC comparte al menos 90 % de identidad con la secuencia de polipéptido de la SEQ ID NO: 103, al menos 95 % de identidad con la secuencia de polipéptido de la SEQ ID NO: 103 o 100 % de identidad con la secuencia de polipéptido de la SEQ ID NO: 103.

35. El vector de la reivindicación 34, **CARACTERIZADO** porque la MYBPC3 es una MYBPC3 humana de longitud completa.

36. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 18-35, **CARACTERIZADO** porque el casete de expresión comparte al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 95; y/o en donde el genoma del vector comparte al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 102.
37. Un virión de AAV recombinante (rAAV), **CARACTERIZADO** porque comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36 y una proteína de la cápside de AAV.
38. El virión de rAAV de la reivindicación 37, **CARACTERIZADO** porque el virión de rAAV es un virión de AAV9 de serotipo o una variante de este y/o la proteína de la cápside de AAV es una proteína de la cápside de AAV9 o variante de esta.
39. Un virión de virus adenoasociado recombinante (rAAV), **CARACTERIZADO** porque comprende el genoma del vector que comprende un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica MYBPC3 operativamente enlazada a un promotor, el casete de expresión está flanqueado por una repetición terminal invertida 5' (ITR) y una ITR 3'; en donde el genoma del vector comprende como máximo 4,8 kb.
40. El virión de rAAV de la reivindicación 39, **CARACTERIZADO** porque el promotor es un promotor de troponina T cardíaca.
41. El virión de rAAV de la reivindicación 40, **CARACTERIZADO** porque el promotor de troponina T cardíaca consiste en 400 pb.
42. El virión de rAAV de la reivindicación 40 o la reivindicación 41, **CARACTERIZADO** porque el promotor de troponina T cardíaca comparte al menos 80 % de identidad de secuencia o al menos 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO:3.
43. El virión de rAAV de la reivindicación 42, **CARACTERIZADO** porque el promotor de troponina T cardíaca tiene la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 3.

44. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-43, **CARACTERIZADO** porque la MYBPC3 comparte al menos 90 % de identidad de secuencia o al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103.

45. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-44, **CARACTERIZADO** porque la MYBPC3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103.

46. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-45, **CARACTERIZADO** porque el polinucleótido que codifica la MYBPC3 comparte al menos 80 % de identidad de secuencia, al menos 90 % de identidad de secuencia, al menos 95 % de identidad de secuencia o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 86.

47. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-46, **CARACTERIZADO** porque la ITR 5' comprende una secuencia que comparte al menos 95 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 96; y la ITR 3' comprende una secuencia que comparte al menos 95 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 97.

48. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-47, **CARACTERIZADO** porque el casete de expresión comparte al menos 80 % de identidad de secuencia, al menos 90 % de identidad de secuencia o al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 95.

49. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-48, **CARACTERIZADO** porque el casete de expresión comprende la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 95.

50. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-49, **CARACTERIZADO** porque el genoma del vector tiene como máximo 4,7 kb o como máximo 4713 pares base o en donde el genoma del vector tiene 4,7 kb o 4713 pares base.

51. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-50, **CARACTERIZADO** porque el genoma del vector comparte al menos 80 % de identidad de secuencia, al menos 85 % de identidad de secuencia, al menos 90 % de identidad de secuencia o al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de la SEQ ID NO: 102.

52. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-51, **CARACTERIZADO** porque el genoma del vector comparte 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 102.

53. El virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-52, **CARACTERIZADO** porque el virión de rAAV es un virión de AAV9 de serotipo.

54. Una composición farmacéutica **CARACTERIZADA** porque comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o el virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 37-53 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55. Una célula aislada que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o el virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 37-53, opcionalmente **CARACTERIZADA** porque la célula aislada es una célula madre pluripotente inducida, una célula cardíaca o un cardiomiocito.

56. Una composición de terapia celular **CARACTERIZADA** porque comprende la célula de la reivindicación 55.

57. Un método *in vitro* o *ex vivo* para expresar una proteína MYBPC3 en una célula, **CARACTERIZADO** porque comprende transducir la célula con el vector de una cualquiera de

las reivindicaciones 7, 13, 34 o 35 o el virión de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-53.

58. El método de la reivindicación 57, **CHARACTERIZADO** porque la célula es una célula cardíaca.

59. El método de la reivindicación 57 o 58, **CHARACTERIZADO** porque la célula es una célula *MYBPC3*^{-/-} o comprende una mutación inactivante en una o ambas copias del gen *MYBPC3* endógeno.