

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT que comprende:
 - a. un dominio codificante que comprende el exón 1 de HTT y el exón 2 de HTT;
 - b. un dominio de empalme; y
 - c. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de HTT, en donde el intrón objetivo comprende el intrón 2.
2. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 60-81 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 60-81.
3. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT que comprende:
 - a. un dominio codificante que comprende los exones 1-3 de HTT;
 - b. un dominio de empalme; y
 - c. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de HTT, en donde el intrón objetivo comprende el intrón 3.
4. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 3, en donde el dominio de unión comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 158-174 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 158-174.
5. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT que comprende:
 - a. un dominio codificante que comprende el exón 1 de HTT;
 - b. un dominio de empalme; y
 - c. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de HTT, en donde el intrón objetivo comprende el intrón 1, y en donde el dominio de unión comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 8-21.
6. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio de codificación comprende, consiste esencialmente en o consiste en el exón 1 de HTT; el exón 1 de HTT y el exón 2 de HTT; o los exones 1-3 de HTT.
7. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio de codificación comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 59, 157 o 349-353 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 59, 157 o 349-353.

8. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio de codificación, el dominio de empalme, y el dominio de unión están unidos operativamente en una dirección de 5' a 3'.

9. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un enlazador, en donde el dominio de codificación, el dominio de empalme, el enlazador y el dominio de unión están unidos operativamente en una dirección de 5' a 3'.

10. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 9, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

una secuencia que varía de 20 a 50 nucleótidos de longitud, en donde el enlazador comprende 60-80 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; 65-75 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o 66-74 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina;

una secuencia que varía de 20 a 45 nucleótidos de longitud, en donde el enlazador comprende 60-80 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; 65-75 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o 66-74 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o

una secuencia que varía de 22 a 42 nucleótidos de longitud, en donde el enlazador comprende 60-80 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; 65-75 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o 66-74 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina.

11. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de:

SEQ ID NO: 38 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 40; o SEQ ID NO: 41 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 41.

12. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 9, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de:

SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 42 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 106 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 107 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 107; SEQ ID NO: 108 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 108;

SEQ ID NO: 109 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 109;
 SEQ ID NO: 110 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 110;
 SEQ ID NO: 111 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 111;
 SEQ ID NO: 112 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 112;
 5 SEQ ID NO: 197 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 197;
 o
 SEQ ID NO: 198 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 198.

10 13. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden además un terminador de triple hélice, en donde el dominio de codificación, el dominio de empalme, el enlazador, cuando están presentes, el dominio de unión, y el terminador de triple hélice están unidos operativamente en una dirección de 5' a 3'.

15 14. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 13, en donde el terminador de triple hélice comprende, consiste esencialmente o consiste en la SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 5.

20 15. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 13, en donde el terminador de triple hélice comprende, consiste esencialmente en o consiste en la SEQ ID NO: 6.

25 16. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una región no traducida 5' (5' UTR), en donde el 5'UTR, el terminador de hélice triple, en donde el dominio de codificación, el dominio de empalme, el enlazador, cuando está presente, el dominio de unión, y el terminador de hélice triple, cuando está presente, están unidos operativamente en una dirección de 5' a 3'

30 17. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 16, en donde la 5' UTR es una *HTT* 5' UTR.

35 18. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 17, en donde el *HTT* 5' UTR comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 136 o 192 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 136 o 192.

40 19. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una secuencia que codifica una etiqueta de epítipo, en donde la 5' UTR, cuando está presente, la etiqueta de epítipo, el dominio de codificación, el dominio de empalme, el enlazador, cuando está presente, el dominio de unión, y el terminador de hélice triple, cuando está presente, están unidos operativamente en una

dirección de 5' a 3'.

20. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 19, en donde la secuencia que codifica la etiqueta de epítipo comprende, consiste esencialmente o
5 conste en cualquiera de una SEQ ID NO: 4.
21. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT que comprende:
- a. un dominio codificante que comprende el exón 1 de HTT y el exón 2 de HTT;
 - b. un dominio de empalme;
 - 10 c. un enlazador; y
 - d. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de HTT, en donde el intrón objetivo comprende el intrón 2.
22. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 21, en
15 donde el dominio de unión comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 60-81 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 60-81.
23. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT que comprende:
- a. un dominio codificante que comprende los exones 1-3 de HTT;
 - b. un dominio de empalme;
 - c. un enlazador; y
 - 20 d. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de HTT, en donde el intrón objetivo comprende el intrón 3.
24. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 23, en
25 donde el dominio de unión comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 158-174 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 158-174.
25. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT que comprende:
- a. un dominio codificante que comprende el exón 1 de HTT;
 - b. un dominio de empalme;
 - c. un enlazador; y
 - 30 d. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de HTT, en donde el intrón objetivo comprende el intrón 1.
26. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 25, en
40 donde el dominio de unión comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 8-21 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 8-21.

27. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO:

- 5 SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 37;
SEQ ID NO: 38 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 38;
SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 39;
SEQ ID NO: 40 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 40;
SEQ ID NO: 41 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 41;
- 10 SEQ ID NO: 42 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 42;
SEQ ID NO: 43 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 43;
SEQ ID NO: 44 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 44;
SEQ ID NO: 45 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 45;
SEQ ID NO: 46 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 46;
- 15 SEQ ID NO: 106 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 106;
SEQ ID NO: 107 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 107;
SEQ ID NO: 108 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 108;
SEQ ID NO: 109 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 109;
SEQ ID NO: 110 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 110;
- 20 SEQ ID NO: 111 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 111;
SEQ ID NO: 112 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 112;
SEQ ID NO: 197 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 197;
o
SEQ ID NO: 198 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 198.

25

28. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 27, que comprende además un terminador de triple hélice, en donde el dominio de codificación, el dominio de empalme, el enlazador, el dominio de unión y el terminador de triple hélice están unidos operativamente en una dirección de 5' a 3'; y opcionalmente, comprende además un 5' UTR, en donde el 5' UTR, cuando está presente, el dominio de codificación, el dominio de empalme, el enlazador, el dominio de unión y el terminador de triple hélice, cuando está presente, están unidos operativamente en una dirección de 5' a 3'.

30

29. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico que comprende un enlazador, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia que varía de 20 a 50 nucleótidos de longitud, en donde el enlazador comprende 60-80 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; 65-75 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o 66-74 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina.

35

30. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de la reivindicación 29, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia que varía de

40

20 a 45 nucleótidos de longitud, en donde el enlazador comprende 60-80 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; 65-75 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o 66-74 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina.

5 31. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia que varía de 22 a 42 nucleótidos de longitud, en donde el enlazador comprende 60-80 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; 65-75 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina; o 66-74 % de guaninas intercaladas con timidina/uridina.

10

32. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de las reivindicaciones 29-31, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

SEQ ID NO: 38 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 38;

SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 39;

15 SEQ ID NO: 40 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 40; o SEQ ID NO: 41 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 41.

33. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico que comprende un enlazador, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en:

20 SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 37;

SEQ ID NO: 42 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 42;

SEQ ID NO: 43 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 43;

SEQ ID NO: 44 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 44;

SEQ ID NO: 45 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 45;

25 SEQ ID NO: 46 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 46;

SEQ ID NO: 106 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 106;

SEQ ID NO: 107 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 107;

SEQ ID NO: 108 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 108;

SEQ ID NO: 109 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 109;

30 SEQ ID NO: 110 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 110;

SEQ ID NO: 111 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 111;

SEQ ID NO: 112 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 112;

SEQ ID NO: 197 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 197;

o

35 SEQ ID NO: 198 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 198.

34. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que comprende además un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm *MSH3*.

40

35. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 34, en

donde el intrón objetivo de *MSH3* comprende cualquiera del intrón 5 o el intrón 15 de *MSH3*.

36. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 34 o 35, en donde el dominio de codificación que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm de *MSH3* comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 140, 142, 144, 146, 209, o 210 o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 140, 142, 144, 146, 209, o 210.
37. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 34-36, en donde la molécula de trans-empalme de ácido nucleico comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 149 – 154 o las SEQ ID NO: 212-223, o una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 149 – 154 o las SEQ ID NO: 212-223.
38. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un pri-miARN que comprende una secuencia de microARN (miARN) específica para el exón 1 del ARNm HTT endógeno, en donde el exón 1 de la molécula de trans-empalme de ácido nucleico comprende un cambio en la secuencia de nucleótidos que altera la unión del miARN al ARNm codificado al menos en parte por la molécula de trans-empalme de ácido nucleico.
39. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 38, en donde la secuencia de miARN comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 339 o 342 o una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 339 o 342.
40. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 39, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el pri-miARN comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 341 o 344.
41. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde el pri-miARN comprende una secuencia de andamiaje mir-33.
42. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde el pri-miARN comprende una secuencia de andamiaje mir-30a, una secuencia de bucle mir-30a, una secuencia de andamiaje mir-155, una secuencia de bucle mir-155, una secuencia de andamiaje mir-33 o una secuencia de bucle mir-33.
43. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 42, en

donde la secuencia de andamiaje mir-30a comprende una secuencia de andamiaje 5' establecida en la SEQ ID NO: 227 o una secuencia de andamiaje 3' establecida en la SEQ ID NO: 228; en donde la secuencia de bucle mir-30a comprende la SEQ ID NO: 229; en donde la secuencia de andamiaje mir-155 comprende una secuencia de andamiaje 5' establecida en la SEQ ID NO: 230 o una secuencia de andamiaje 3' establecida en la SEQ ID NO: 231; en donde la secuencia de bucle mir-155 comprende la SEQ ID NO: 232; en donde la secuencia de andamiaje mir-33 comprende una secuencia de andamiaje 5' establecida en la SEQ ID NO: 259 o una secuencia de andamiaje 3' establecida en la SEQ ID NO: 260; o en donde la secuencia de bucle mir-33 comprende la SEQ ID NO: 261.

44. Una construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 que comprende, unido operativamente:

- a. una secuencia que codifica un ARN antisentido que promueve la omisión de exón de un exón objetivo del pre-ARNm de MSH3, en donde el exón objetivo es cualquiera de los exones 2-4, 6-8 o 15 de MSH3, en donde el exón objetivo comprende una unión exón-intrón 5' y una secuencia de unión exón-intrón 3'; y
- b. una secuencia que codifica una secuencia de ARN nuclear pequeño (ARNnp).

45. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 44, que comprende además un promotor de U1 y un terminador U1 unido operativamente a (a) y (b).

46. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 44 o 45, en donde el ARNnp es un ARNnp modificado.

47. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 46, en donde el ARNnp modificado comprende una secuencia U7 Sm OPT o una secuencia U2 ARNnp.

48. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-47, en donde el ARN antisentido se dirige a la unión exón-intrón 5' o a la unión exón-intrón 3' del exón objetivo.

49. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 44, en donde el ARN antisentido comprende, consiste esencialmente en o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 300, 302, 301, 303, 281, 282, 306, 308, 305, 307, 311, 313, 310, 312, 316, 318, 315, 317, 321, 323, 320 o 322 o una secuencia que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 300, 302, 301, 303, 281, 282, 306, 308, 305, 307, 311, 313, 310, 312, 316, 318, 315, 317, 321, 323, 320 o 322.

50. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 44, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 325, 326, 291, 292, 328, 329, 331, 332, 334, 335, 337, y 338.
- 5 51. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-47, en donde el ARN antisentido se dirige tanto a la unión exón-intrón 5' como a la unión exón-intrón 3'.
- 10 52. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 51, en donde el ARN antisentido comprende una secuencia que es al menos 80% complementaria a la secuencia completa del exón objetivo.
- 15 53. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 51, en donde el ARN antisentido comprende además:
a. una secuencia que es al menos 80 % complementaria a una secuencia de 5 nucleótidos en la parte anterior de la unión exón-intrón 5'; y
b. una secuencia que es al menos 80 % complementaria a una secuencia de 5 nucleótidos en la parte posterior de la unión exón-intrón 3'.
- 20 54. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 52 o 53, en donde el ARN antisentido comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 299, 304, 309, 314, o 319, o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 299, 304, 309, 314, o 319.
- 25 55. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 324, 327, 330, 333 o 336.
- 30 56. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 51, en donde el ARN antisentido comprende, unido operativamente en una dirección de 5' a 3':
a. una secuencia que se dirige a la unión exón-intrón 3';
b. una secuencia enlazadora de al menos 15 nucleótidos que no se une al exón objetivo; y
c. una secuencia que se dirige a la unión exón-intrón 5'.
- 35 57. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 56, en donde la secuencia enlazadora es menos del 50 % complementaria a todas las secuencias del exón objetivo de la misma longitud que el enlazador.
- 40 58. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 56 o 57, en donde el ARN antisentido comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 300, 301, 302, 303,

305, 306, 307, 308, 310, 311, 312, 313, 315, 316, 317, 318, 320, 321, 322 o 323, o cualquier combinación de estos.

59. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 56-58, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 325, 326, 328, 329, 331, 332, 334, 335, 337 o 338.

60. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-59, en donde el ARN antisentido se dirige al exón 7 MSH3.

61. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 60, que comprende la SEQ ID NO: 309.

62. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 60, que comprende de 5' a 3':

a. SEQ ID NO: 310 (In7/Ex7 ARNas), SEQ ID NO: 298 (enlazador), y SEQ ID NO: 311 (In7/Ex7 ARNas); o

b. SEQ ID NO: 312 (In7/Ex7 ARNas), SEQ ID NO: 298 (enlazador), y SEQ ID NO: 313 (In7/Ex7 ARNas).

63. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 60, en donde el ARN antisentido comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 309, 310, 311, 312, o 313, o cualquier combinación de estos o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 309, 310, 311, 312, o 313.

64. La construcción de ácido nucleico con omisión de exón MSH3 de la reivindicación 60, que comprende al menos una de las SEQ ID NO: 330-332, o cualquier combinación de estas.

65. Una construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 que comprende una secuencia que codifica un pri-miARN que comprende una secuencia de andamiaje, una secuencia de bucle y una secuencia de miARN que se dirige al ARNm MSH3 endógeno, en donde:

a. la secuencia de andamiaje se deriva de mir-30a, mir-33 o mir-155;

b. la secuencia de bucle se deriva de mir-22, mir-30a, mir-33, o mir-155; y

c. la secuencia de miARN comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 224, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256 o 257 o una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 224, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256 o 257.

66. La construcción de ácido nucleico de miARN de MSH3 de la reivindicación 65, en donde la secuencia de andamiaje comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 227, 228, 230, 231, 259 o 260.

67. La construcción de ácido nucleico de miARN de MSH3 de la reivindicación 65 o 66, en donde la secuencia de bucle comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 229, 232 o 261.

68. La construcción de ácido nucleico de miARN de MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-67, en donde la secuencia de pri-miARN comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 234, 235, 238-241 o 262-269.

69. La construcción de ácido nucleico de miARN de MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-68, en donde la secuencia que codifica el pri-miARN está unida operativamente a un promotor U6 o un promotor CMV.

70. Una molécula de trans-empalme de ácido nucleico de MSH3 que comprende:

a. secuencia de dominio de codificación;

b. un dominio de empalme; y

c. un dominio de unión que se une a un intrón objetivo de un pre-ARNm MSH3; en donde la secuencia del dominio codificante no es una secuencia del dominio codificante MSH3.

71. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de la reivindicación 70, en donde la secuencia del dominio codificante comprende una secuencia que da como resultado un cambio de marco en un ARNm MSH3 maduro cuando se transempalma en el pre-ARNm MSH3.

72. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de la reivindicación 70 o 71, en donde la secuencia del dominio codificante comprende uno o más de los exones 1, 2 y 3 de HTT.

73. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de las reivindicaciones 70-72, en donde el intrón objetivo de pre-ARNm de MSH3 es intrón 5 o intrón 15.

74. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 70 a 73, en donde dominio de unión comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 140, 142, 144, 146, 209, o 210, o una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 140, 142, 144, 146, 209, o 210.

75. Una construcción de ácido nucleico de trans-empalme de HTT y omisión de exón MSH3 que comprende:

a. la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28; y

b. la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64.

76. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y omisión de exón MSH3

de la reivindicación 75, en donde (a) y (b) están comprendidos en un único vector.

77. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 76, en donde el único vector es un vector de AAV.

78. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 77, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 356, 357, 363, o 364.

79. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 77, en donde el vector de AAV es un vector de scAAV o ssAAV.

80. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 79, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 369, 370, y 371.

81. Una construcción de ácido nucleico de trans-empalme de HTT, ARNmi de HTT y omisión de exón MSH3 que comprende:

- a. la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 38-43; y
- b. la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64.

82. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT, ARNmi de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 81, en donde (a) y (b) están comprendidos en un único vector.

83. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT, ARNmi de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 82, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 358 o 359.

84. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT, ARNmi de HTT y omisión de exón MSH3 de la reivindicación 82 o 83, en donde el único vector es un vector de AAV.

85. Una construcción de ácido nucleico de trans-empalme de HTT y miARN de MSH3 que comprende:

- a. la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28; y
- b. la construcción de ácido nucleico de miARN de MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69.

86. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y miARN de MSH3 de la reivindicación 85, en donde (a) y (b) están comprendidos en un único vector.

87. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y miARN de MSH3 de la reivindicación 86, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 354 o 355.

5 88. La construcción de ácido nucleico con trans-empalme de HTT y miARN de MSH3 de la reivindicación 86 o 87, en donde el vector es un vector de AAV.

89. Un vector de AAV que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 38-43.

10

90. El vector de AAV de la reivindicación 89, que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 356, 357, 363, o 364.

15

91. Un vector de AAV que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y 34-43 o la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33.

92. Una molécula de trans-empalme de ácido ribonucleico que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 23-36, 47-56, 83-105, o 113-125, 175-191 o 199-206.

20

93. Una molécula de trans-empalme de ácido ribonucleico transcrita a partir de la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 39-43, o la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33.

25

94. La molécula de trans-empalme de ácido de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43, en donde el pre-ARNm de HTT endógeno comprende al menos una mutación asociada con una enfermedad de Huntington (HD).

30

95. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 94, en donde la al menos una mutación asociada con HD comprende una expansión de repeticiones de CAG en un alelo del gen *HTT*.

35

96. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de la reivindicación 95, en donde la expansión de repeticiones CAG en un alelo del gen *HTT* comprende más de 35 repeticiones CAG.

40

97. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 94-96, en donde la al menos una mutación asociada con HD es autosómica dominante.

98. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 94-97, en donde la al menos una mutación asociada con HD se expresa en al menos una de las neuronas piramidales corticales, las neuronas espinosas medianas estriatales o las neuronas hipotalámicas.

5

99. Un vector que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, o la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 85-88.

10

15

100. Un vector que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43.

20

101. El vector de la reivindicación 100, en donde el vector comprende un dominio regulador 5' unido de forma operativa 5' al dominio de codificación.

102. El vector de la reivindicación 101, en donde el dominio regulador 5' está unido de forma operativa a una región no traducida 5'.

25

103. El vector de la reivindicación 101 o 102, en donde el dominio regulador 5' comprende un promotor constitutivo o un promotor específico de tejido.

30

104. El vector de la reivindicación 103, en donde el promotor constitutivo es un promotor CMV o un promotor CAGGS.

35

40

105. Un plásmido provírico que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, o la

construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 85-88.

5 106. Un virus adeno-asociado (AAV) que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, o la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 85-88.

15 107. Un virus adenoasociado (AAV) que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43, en donde el AAV comprende opcionalmente un dominio regulador 5' unido de forma operativa 5' a la molécula de trans-empalme de ácido nucleico.

20 108. El AAV de la reivindicación 107, en donde el AAV comprende un dominio regulador 5' unido de forma operativa 5' al dominio de codificación.

25 109. El AAV de cualquiera de las reivindicaciones 107 o 108, en donde el dominio regulador 5' está unido de forma operativa a una región no traducida 5'.

110. El AAV de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en donde el dominio regulador 5' comprende un promotor constitutivo.

30 111. El AAV de la reivindicación 110, en donde el promotor constitutivo es un promotor CMV o un promotor CAGGS.

112. El AAV de cualquiera de las reivindicaciones 107-111, en donde el AAV exhibe tropismo neuronal.

35 113. El AAV de cualquiera de las reivindicaciones 107-111, en donde el AAV es AAV9, AAV8, AAV5, AAV2, AAV7, o AAV2.7m8, AAV-retro, AAV1, AAV4, o AAV-PHP.eB.

40 114. Una composición que comprende la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico

de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104; el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113.

115. La composición de la reivindicación 114, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

116. La composición de cualquiera de reivindicaciones 114 o 115, que comprende además al menos un oligonucleótido antisentido o una construcción que codifica al menos un ARN antisentido que inhibe el cis-empalme del pre-ARNm de HTT.

117. La composición de la reivindicación 116, en donde el al menos un oligonucleótido antisentido comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 126-135 o la construcción que codifica el al menos un ARN antisentido se une a una secuencia objetivo unida por cualquiera de las SEQ ID NO: 126-135.

118. La composición de la reivindicación 116 o 117, en donde el al menos un oligonucleótido antisentido comprende la SEQ ID NO: 131 o la construcción que codifica el al menos un ARN antisentido se une a una secuencia objetivo unida por la SEQ ID NO: 131.

119. Un método para expresar HTT biológicamente activo en una célula objetivo para restaurar los niveles funcionales de la proteína HTT en la célula objetivo, el método comprende transducir la célula objetivo con la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104, el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de

cualquiera de las reivindicaciones 114-118.

120. El método de la reivindicación 119, en donde se reemplaza al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 15%, al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40% o al menos el 45% del pre-ARNm de HTT que comprende al menos una mutación asociada con HD en la célula objetivo.

121. El método de la reivindicación 120, en donde se reemplaza al menos 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80 %, al menos el 85% del pre-ARNm de HTT que comprende al menos una mutación asociada con HD en la célula objetivo.

122. El método de la reivindicación 121, en donde se reemplaza al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% o el 100% del pre-ARNm de HTT que comprende al menos una mutación asociada con HD en la célula objetivo.

123. El método de cualquiera de las reivindicaciones 119-122, en donde los niveles funcionales de HTT se restauran en la célula objetivo mediante la expresión de la proteína HTT biológicamente funcional y/o el ARN *HTT* mutante y se reducen las transcripciones relacionadas (por ejemplo, *HTT1a*).

124. Un método para reducir la expresión de HTT que comprende una repetición de poliglutamina que excede 35 residuos de glutamina consecutivos en un sujeto, en el que el método comprende transfectar o transducir una célula objetivo, más particularmente una neurona, en el sujeto con la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104; el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 114-118.

125. Un método para corregir al menos una mutación en una secuencia de exón HTT en un pre-ARNm HTT en una célula objetivo de un sujeto, en el que el método comprende administrar

al sujeto la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104; el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 114-118.

126. Un método para tratar la enfermedad de Huntington en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrarle al sujeto la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104, el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 114-118 en una cantidad terapéuticamente eficaz.

127. El método de cualquiera de las reivindicaciones 119-126, en el que el método que comprende la administración de la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88;

el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104; el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 114-118 al cerebro del sujeto.

5 128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 119-127, en donde el sujeto es un mamífero, preferentemente un roedor, un primate no humano o un ser humano.

129. El método de cualquiera de las reivindicaciones 124-128, en donde el sujeto está genéticamente predispuesto a tener HD o ha sido diagnosticado con HD.

10

130. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104; el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 114-118 para usar en la prevención o el tratamiento de la HD en un sujeto que lo necesita.

25

131. La molécula de trans-empalme de ácido nucleico de HTT de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o 34-43; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33; la construcción de ácido nucleico de omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 44-64; la construcción de ácido nucleico de miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 65-69; la molécula de trans-empalme de ácido nucleico MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 70-74; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 75-80; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT, miARN HTT y omisión de exón MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones 81-84; la construcción de ácido nucleico de trans-empalme HTT y miARN MSH3 de cualquiera de las reivindicaciones; 85-88; el vector de cualquiera de las reivindicaciones 99-104; el plásmido proviral de la reivindicación 105; o el AAV de cualquiera de las reivindicaciones 89-91 o 106-113; o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 114-118 para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la HD en un sujeto que lo necesite.

40

132. Un método que comprende introducir en una célula una molécula de trans-empalme de

ácido nucleico configurada para empalmarse tanto a un primer pre-ARNm objetivo como a un segundo pre-ARNm objetivo, en donde el empalme al primer pre-ARNm objetivo corrige un defecto en el primer pre-ARNm objetivo, y en donde el empalme al segundo pre-ARNm objetivo introduce un defecto en el segundo pre-ARNm objetivo.

5

133. El método de la reivindicación 132, en donde la molécula de trans-empalme de ácido nucleico comprende un primer dominio de unión configurado para dirigirse a un intrón del primer pre-ARNm objetivo y un segundo dominio de unión configurado para dirigirse a un intrón del segundo pre-ARNm objetivo.

10

134. El método de la reivindicación 132 o 133, en donde la molécula de trans-empalme de ácido nucleico comprende además una secuencia de dominio codificante que comprende una secuencia funcional de uno o más exones del primer pre-ARNm objetivo que corrige el defecto en el primer pre-ARNm objetivo.

15

135. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-134, en donde el defecto en el segundo pre-ARNm objetivo comprende un cambio de marco en la secuencia de codificación del segundo pre-ARNm objetivo.

20

136. El método de la reivindicación 135, en donde el cambio de marco crea un codón de terminación prematura en el segundo pre-ARNm objetivo.

137. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-136, en donde el defecto comprende el codón de inicio endógeno del segundo pre-ARNm objetivo que se está eliminando.

25

138. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-137, en donde el defecto comprende un UTR 5' insertado que impide la traducción de la proteína codificada por el segundo pre-ARNm objetivo.

30

139. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-138, en donde el defecto comprende un UTR 3' insertado que desestabiliza el pre-ARNm o impide la exportación del segundo pre-ARNm objetivo desde el núcleo.

35

140. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-139, en donde el defecto comprende la eliminación de una tapa 5' o una cola de poliA 3' del segundo pre-ARNm objetivo.

141. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-140, en donde el defecto causa una desintegración mediada por sin sentido del segundo pre-ARNm objetivo.

40

142. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-141, en donde la introducción hace

que la abundancia del producto génico del segundo pre-ARNm objetivo en la célula se reduzca en comparación con la abundancia del producto génico antes de la introducción.

5 143. Un método para reducir la abundancia de una proteína en una célula, comprendiendo el método la introducción en la célula de una molécula de trans-empalme de ácido nucleico que introduce un defecto en un pre-ARNm que codifica la proteína.

144. El método de la reivindicación 143, en donde el defecto comprende uno o más de los siguientes:

- 10 a. un cambio de marco introducido en la secuencia codificante del pre-ARNm;
b. eliminación del codón de inicio endógeno del pre-ARNm;
c. introducción de un codón de parada prematuro en la secuencia codificante del pre-ARNm;
d. sustitución de la secuencia codificante endógena del pre-ARNm por una
15 secuencia codificante alternativa;
e. inserción de un UTR 5' que impide la traducción de la secuencia codificante endógena del pre-ARNm;
f. inserción de un UTR 3' que desestabiliza el pre-ARNm;
g. inserción de 3' UTR que impide que el pre-ARNm se exporte desde el núcleo;
20 h. eliminación de una tapa 5' del pre-ARNm; o
i. eliminación de una cola de poliA 3' del pre-ARNm.

145. El método de la reivindicación 143 o 144, en donde la proteína es MSH3.

25 146. El método de la reivindicación 145, en donde la molécula de trans-empalme de ácido nucleico comprende un dominio de unión que se une a un intrón del pre-ARNm.

147. El método de la reivindicación 146, en donde la molécula de trans-empalme de ácido nucleico comprende una secuencia heteróloga de dominio de codificación.