

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 - una primera molécula de ácido nucleico que comprende:
 - una secuencia que codifica una primera porción de la proteína disferlina; y
 - una primera porción de una inteína dividida;
 - una segunda molécula de ácido nucleico que comprende:
 - una secuencia que codifica una segunda porción de la proteína disferlina; y
 - una segunda porción de una inteína dividida,en donde la primera molécula de ácido nucleico y la segunda molécula de ácido nucleico codifican porciones diferentes de la proteína disferlina.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la primera y segunda porción de la proteína disferlina juntas proporcionan una proteína disferlina funcional.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde la primera molécula de ácido nucleico se empaqueta en un primer vector y la segunda molécula de ácido nucleico se empaqueta en un segundo vector.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde cada vector es un vector viral adenoasociado (AAV).
5. La composición de la reivindicación 4, en donde la primera porción de la proteína disferlina tiene entre 1100-1150 aminoácidos de longitud.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde la secuencia que codifica la primera porción de la proteína disferlina comprende los dominios C2A-C2C, Fer, y los dominios dysF de la proteína disferlina y la segunda porción de la proteína disferlina comprende los dominios C2D-C2G y el dominio transmembrana de la proteína disferlina.

7. La composición de la reivindicación 4, en donde la primera molécula de ácido nucleico comprende en orden:

- una región de repeticiones terminales invertidas (ITR);
- un promotor;
- la secuencia que codifica una primera porción de la proteína disferlina;
- la primera porción de una inteína dividida;
- una región ITR, y

la segunda molécula de ácido nucleico comprende en orden:

- una región ITR;
- un promotor;
- la segunda porción de una inteína dividida;
- la secuencia que codifica una segunda porción de la proteína disferlina;
- una región ITR.

8. La composición de la reivindicación 4, en donde cada vector de AAV comprende una proteína de la cápside que tiene al menos una modificación que da como resultado un tropismo hepático reducido del vector de AAV y/o un direccionamiento preferencial del vector de AAV al tejido muscular.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde cuando la composición se proporciona a un sujeto, la primera molécula de ácido nucleico y la segunda molécula de ácido nucleico se expresan respectivamente en diferentes núcleos en el tejido muscular.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde una vez expresadas, las dos porciones de la proteína disferlina se unen mediante el empalme de las respectivas inteínas dentro del citoplasma de las células musculares.

11. Un método para tratar a un sujeto que padece una disferlinopatía, el método comprende: proporcionar al sujeto:

- una primera molécula de ácido nucleico que comprende:
 - una secuencia que codifica una primera porción de la proteína disferlina; y

una primera porción de una inteína dividida; y
 una segunda molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica:

una segunda porción de la proteína disferlina; y

una segunda porción de una inteína dividida,

en donde la primera molécula de ácido nucleico y la segunda molécula de ácido nucleico codifican porciones diferentes de la proteína disferlina.

12. El método de la reivindicación 11, en donde la primera molécula de ácido nucleico se empaqueta en un primer vector y la segunda molécula de ácido nucleico se empaqueta en un segundo vector.

13. El método de la reivindicación 12, en donde cada vector es un vector viral adenoasociado (AAV).

14. El método de la reivindicación 13, en donde la primera porción de la proteína disferlina tiene entre 1100-1150 aminoácidos de longitud.

15. El método de la reivindicación 14, en donde la secuencia que codifica la primera porción de la proteína disferlina comprende los dominios C2A-C2C, Fer, y los dominios dysF de la proteína disferlina y la segunda porción de la proteína disferlina comprende los dominios C2D-C2G y el dominio transmembrana de la proteína disferlina.

16. El método de la reivindicación 13, en donde la primera molécula de ácido nucleico comprende en orden:

una región de repeticiones terminales invertidas (ITR);

un promotor;

la secuencia que codifica una primera porción de la proteína disferlina;

la primera porción de una inteína dividida;

una región ITR, y

la segunda molécula de ácido nucleico comprende en orden:

una región ITR;
un promotor;
la segunda porción de una inteína dividida;
la secuencia que codifica una segunda porción de la proteína disferlina;
una región ITR.

17. El método de la reivindicación 13, en donde cada vector de AAV comprende una proteína de la cápside que tiene al menos una modificación que da como resultado un tropismo hepático reducido del vector de AAV y/o un direccionamiento preferencial del vector de AAV al tejido muscular.

18. El método de la reivindicación 17, en donde cuando la composición se proporciona a un sujeto, la primera molécula de ácido nucleico y la segunda molécula de ácido nucleico se expresan respectivamente en diferentes núcleos en células musculares multinucleadas.

19. La composición de la reivindicación 9, en donde una vez expresadas, las dos porciones de la proteína disferlina se unen mediante el empalme de las respectivas inteínas dentro del citoplasma de las células musculares.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el empalme de las respectivas inteínas da como resultado la formación de una proteína disferlina funcional.