

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico que comprende un armazón miR y una secuencia de miR guía dirigida a un transcripto de homeobox doble 4 (DUX4).
2. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 1250-2769 o 6687-6770.
3. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía seleccionada entre SEQ ID NO: 1250-2769 o 6687-6770.
4. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, donde la molécula de ácido nucleico comprende un miARN que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada del grupo de SEQ ID NO: 2770-3597 o 6671-6812.
5. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 4, donde el miARN se dirige a un transcripto de homeobox doble 4 (DUX4) en la posición que se muestra en la Tabla 6.
6. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, donde el armazón miARN se deriva del pri-miARN seleccionado del grupo que consiste en pri-miR-21, pri-miR-22, pri-miR-26a, pri-miR-30a, pri-miR-33, pri-miR-122, pri-miR-375, pri-miR-199, pri-miR-99, pri-miR-194, pri-miR-155 y pri-miR-451.
7. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 6, donde el armazón miARN se deriva de pri-miR-33.
8. El ácido nucleico de la reivindicación 1, donde el miARN además comprende 5-6 timidinas en el extremo 5'.

9. El ácido nucleico de la reivindicación 1, que además comprende una secuencia promotora.
10. El ácido nucleico de la reivindicación 9, donde la secuencia promotora es una secuencia promotora U6, una secuencia promotora MHCK7, una secuencia promotora CK6, una secuencia promotora tMCK, una secuencia promotora CK5, una secuencia promotora MCK, una secuencia promotora HAS, una secuencia promotora MPZ, una secuencia promotora de desmina, una secuencia promotora APOA2, una secuencia promotora hAAT, una secuencia promotora INS, una secuencia promotora IRS2, una secuencia promotora MYH6, una secuencia promotora MYL2, una secuencia promotora TNNT3, una secuencia promotora SYN1, una secuencia promotora GFAP, una secuencia promotora NES, una secuencia promotora MBP o una secuencia promotora TH.
11. Un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende:
- una secuencia promotora,
 - una molécula de ácido nucleico que comprende un armazón miR y una secuencia de miR guía que está dirigida a un transcrito de homeobox doble 4 (DUX4); y
 - una proteína de la cápside.
12. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 2010-2769.
13. El vector de AAV de la reivindicación 12, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía seleccionada entre SEQ ID NO: 1250-2769 o 6687-6770.
14. El vector de AAV de la reivindicación 13, donde la molécula de ácido nucleico comprende un miARN que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada del grupo de SEQ ID NO: 2770-3597 o 6670-6812.

15. El vector de AAV de la reivindicación 14, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía seleccionada entre SEQ ID NO: 2770-3597 o 6670-6812.
16. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde el miARN se dirige a un transcripto de homeobox doble 4 (DUX4) en la posición que se muestra en la Tabla 6.
17. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde el armazón miARN se deriva del pri-miARN seleccionado del grupo que consiste en pri-miR-21, pri-miR-22, pri-miR-26a, pri-miR-30a, pri-miR-33, pri-miR-122, pri-miR-375, pri-miR-199, pri-miR-99, pri-miR-194, pri-miR-155 y pri-miR-451.
18. El vector de AAV de la reivindicación 17, donde el armazón miARN se deriva de pri-miR-33.
19. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde el miARN además comprende 5-6 timidinas en el extremo 5'.
20. El vector de AAV de la reivindicación 1, además comprende una secuencia promotora.
21. El vector de AAV de la reivindicación 20, donde la secuencia promotora es una secuencia promotora U6, una secuencia promotora MHCK7, una secuencia promotora CK6, una secuencia promotora tMCK, una secuencia promotora CK5.
22. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde la proteína de la cápside comprende al menos una modificación que resulta en la reducción del tropismo por el hígado del vector de AAV y/o el direccionamiento preferencial del vector de AAV hacia el tejido muscular.
23. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde el vector además comprende una secuencia nuclear exportadora que permite la dispersión nuclear.

24. El vector de AAV de la reivindicación 11, donde la proteína de la cápside comprende al menos una modificación que es una inserción entre dos aminoácidos contiguos entre los aminoácidos 262-269, 327-332, 382-386, 452-460, 488-505, 527-539, 545-558, 581-593, 704-714 o cualquiera de sus combinaciones en un polipéptido de la cápside de AAV9 o en una posición análoga en un polipéptido de la cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV rh.74, AAV rh.10.

25. El vector de AAV de la reivindicación 24, donde la proteína de la cápside se puede seleccionar de las secuencias en las Tablas 1-5.

26. Un método para inhibir la expresión de un gen o un producto génico en una célula, el método comprende administrar a un sujeto una composición que resulta en la expresión dentro de la célula de una molécula de ácido nucleico que comprende un armazón pri-miR y una secuencia de miR guía que se dirige a un transcripto de homeobox doble 4 (DUX4).

27. El método de la reivindicación 26, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 1250-2769.

28. El método de la reivindicación 27, donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de miARN guía seleccionada entre SEQ ID NO: 2010-2769 o 2770-3597.

29. El método de la reivindicación 28, donde la molécula de ácido nucleico comprende un miARN que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada del grupo de SEQ ID NO: 2770-3529 o 6670-6812.

30. El método de la reivindicación 29, donde el miARN se dirige a un transcripto de homeobox doble 4 (DUX4) en la posición que se muestra en la Tabla 6.

31. El método de la reivindicación 1, donde el armazón miARN se deriva del pri-miARN seleccionado del grupo que consiste en pri-miR-21, pri-miR-22, pri-miR-26a, pri-miR-30a,

pri-miR-33, pri-miR-122, pri-miR-375, pri-miR-199, pri-miR-99, pri-miR-194, pri-miR-155 y pri-miR-451.

32. El método de la reivindicación 31, donde el armazón miARN se deriva de pri-miR-33.

33. El método de la reivindicación 1, donde el miARN además comprende 5-6 timidinas en el extremo 5'.

34. El método de la reivindicación 1, que además comprende una secuencia promotora.

35. El método de la reivindicación 34, donde la secuencia promotora es una secuencia promotora U6, una secuencia promotora MHCK7, una secuencia promotora CK6, una secuencia promotora tMCK, una secuencia promotora CK5, una secuencia promotora MCK, una secuencia promotora HAS, una secuencia promotora MPZ, una secuencia promotora de desmina, una secuencia promotora APOA2, una secuencia promotora hAAT, una secuencia promotora INS, una secuencia promotora IRS2, una secuencia promotora MYH6, una secuencia promotora MYL2, una secuencia promotora TNNT3, una secuencia promotora SYN1, una secuencia promotora GFAP, una secuencia promotora NES, una secuencia promotora MBP o una secuencia promotora TH.

36. El método de la reivindicación 26, donde la composición comprende un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende una secuencia promotora, la molécula de ácido nucleico que comprende el armazón pri-miR y la secuencia de miR guía, y una proteína de la cápside.

37. El método de la reivindicación 26, donde la proteína de la cápside comprende al menos una modificación que resulta en la reducción del tropismo por el hígado del vector de AAV y/o el direccionamiento preferencial del vector de AAV hacia el tejido muscular.

38. El método de la reivindicación 36, donde el vector de AAV comprende al menos una modificación que es una inserción entre dos aminoácidos contiguos entre los aminoácidos 262-269, 327-332, 382-386, 452-460, 488-505, 527-539, 545-558, 581-593, 704-714 o

cualquiera de sus combinaciones en un polipéptido de la cápside de AAV9 o en una posición análoga en un polipéptido de la cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV rh.74, AAV rh.10.

39. El método de la reivindicación 38, donde la proteína de la cápside se puede seleccionar de las secuencias en las Tablas 1-5.

40. El método de la reivindicación 36, donde el vector además comprende una secuencia nuclear exportadora que permite la dispersión nuclear.

41. El método de la reivindicación 26, donde la inhibición del gen o del producto génico da por resultado el tratamiento de la distrofia muscular.

42. El método de la reivindicación 41, donde la distrofia muscular es distrofia muscular facioescapulohumeral 1.

43. El método de la reivindicación 42, donde el tratamiento puede comprender detener los efectos musculares de la distrofia muscular.

44. El método de la reivindicación 43, donde el tratamiento puede comprender revertir los efectos musculares de la distrofia muscular.