

1. O proteină recombinantă a capsidei virale care este modificată genetic pentru a prezenta o secvență heterologă de aminoacizi cuprinzând un prim membru al unei perechi de legare proteină:proteină inserată în proteina capsidă virală,

în care proteina capsidă virală este derivată dintr-o genă cap a unui virus adeno-asociat (AAV) care codifică o proteină de capsidă AAV VP1, VP2 și/sau VP3;

în care:

(a) primul membru al perechii de legare proteină:proteină este o etichetă peptidică și este capabil să formeze o legătură izopeptidică cu un al doilea membru înrudit al perechii de legare proteină:proteină; sau

(b) primul membru al perechii de legare proteină:proteină este o etichetă peptidică și proteina capsidă virale cuprinde în continuare al doilea membru înrudit al perechii de legare proteină:proteină, în care primul membru și al doilea membru înrudit sunt legați printr-o legătură izopeptidică.

2. Proteina capsidă virale recombinantă conform revendicării 1, în care proteina capsidă virale cuprinde în plus un al doilea membru înrudit al perechii de legare proteină: proteină, în care primul și al doilea membru înrudit sunt legați printr-o legătură izopeptidică.

3. Proteina capsidă virale recombinantă conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care proteina capsidă virale este derivată dintr-o genă cap AAV himerică.

4. Proteina capsidă virale recombinantă conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care proteina capsidă virale cuprinde în continuare o mutație în plus față de primul membru al perechii de legare proteină:proteină.

5. Proteina capsidă virale recombinantă conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care:

(a) primul membru reduce sau elimină tropismul natural al proteinei capsidă; și/sau

(b) proteina capsidă virale mai cuprinde o mutație în plus față de primul membru al perechii de legare proteină:proteină, care reduce sau elimină tropismul natural al proteinei capsidă.

6. Proteina capsidului viral recombinant conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care:

- (a) primul membru este flancat de un prim și/sau al doilea linker care leagă primul membru al proteinei capsidului viral, și în care primul și/sau al doilea linker are fiecare în mod independent cel puțin un aminoacid în lungime;
- (b) proteina capsidului viral mai cuprinde o mutație la o poziție de aminoacid implicată în legarea proteinei capsidului viral la receptorul său natural, în care mutația cuprinde o inserție a unei peptide heterologe în proteina capsidului, înlocuirea unuia sau mai multor aminoacizi ai proteinei capsidului cu o peptidă heterologă, eliminarea unuia sau mai multor aminoacizi ai proteinei capsidului sau o combinație a acestora;
- (c) AAV este selectat din grupul format din AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 și AAV9;
- (d) perechea de legare proteină:proteină este:
 - (i) SpyTag: SpyCatcher,
 - (ii) SpyTag:KTag,
 - (iii) Isopeptag:pilin-C,
 - (iv) SnoopTag: SnoopCatcher,
 - (v) SpyTag002:SpyCatcher002; sau
- (e) orice combinație de (a)-(d).

7. Proteina capsidului viral recombinant conform revendicării 5 sau 6, în care tropismul proteinei capsidului viral este:

- (a) restaurat;
- (b) redirecționat; sau
- (c) restaurat și redirecționat,

la formarea legăturii izopeptidice cu al doilea membru înrudit, care al doilea membru înrudit este fuzionat cu un ligand de țintire care leagă în mod specific o celulă țintă.

8. Proteina capsidului viral recombinant conform oricăreia dintre revendicările 2-7, în care:

- (a) primul membru este SpyTag, iar al doilea membru înrudit este SpyCatcher sau KTag;

- (b) primul membru este KTag și al doilea membru înrudit este SpyTag;
- (c) primul membru este SnoopTag, iar al doilea membru înrudit este SnoopCatcher;
- (d) primul membru este izopeptag și al doilea membru înrudit este Pilin-C; sau
- (e) primul membru este SpyTag002, iar al doilea membru înrudit este SpyCatcher002.

9. Proteina capside virale recombinante conform oricăreia dintre revendicările 2-7, în care al doilea membru înrudit este legat de un ligand de țintire.

10. Proteina capsidei virale recombinante conform revendicării 9, în care:

- (a) ligandul de țintire este un fragment de legare;
- (b) ligandul de țintire este un anticorp sau o parte a acestuia;
- (c) ligandul de țintire cuprinde o secvență de aminoacizi prezentată ca SECV ID NR:46;
- (d) ligandul de țintire leagă în mod specific o moleculă de suprafață celulară; sau
- (e) orice combinație de (a)-(d).

11. Proteina capsidei virale recombinante conform revendicării 10, în care fragmentul de legare este un anticorp sau o porțiune a acestuia, în care:

- (a) anticorpul sau o parte a acestuia este fuzionat cu SpyCatcher;
- (b) anticorpul sau porțiunea acestuia este fuzionată cu SpyCatcher, în care anticorpul sau porțiunea acestuia este fuzionată cu un linker la capătul C-terminal, iar linkerul este fuzionat cu SpyCatcher la capătul C-terminal al linkerului; sau
- (c) anticorpul sau porțiunea acestuia este fuzionată cu SpyCatcher, în care anticorpul sau porțiunea acestuia este fuzionată cu un linker la capătul C-terminal, iar linkerul este fuzionat cu SpyCatcher la capătul C-terminal al linkerului, în care linkerul cuprinde o secvență prezentată ca SECV ID NR:48 (GSGESG).

12. Proteina capsidei virale recombinante conform revendicării 10, în care ligandul de țintire leagă în mod specific o moleculă a suprafeței celulare care este:

- (i) asialoglicoproteina 1 (ASGR1),
- (ii) ectonucleozidă trifosfat difosfohidrolază 3 umană (ENTPD3),
- (iii) PTPRN,
- (iv) CD20,
- (v) CD63,
- (vi) Her2; sau
- (vii) receptorul transferinei 2.

13. Proteina capsidei virale recombinante conform revendicării 10, în care:

- (a) ligand de țintire leagă în mod specific o moleculă exprimată de o celulă neuronală; sau
- (b) ligandul de țintire se leagă în mod specific la receptorul de transferină exprimat de o celulă neuronală.

14. Proteina capsidei virale recombinante conform revendicării 10, în care ligandul de țintire leagă în mod specific o moleculă exprimată de către o celulă musculară.

15. O capsidă virală recombinantă cuprinzând proteina capsidei virale conform oricăreia dintre revendicările 1-14.

16. Capsida virală recombinantă conform revendicării 15, în care proteina capsidei virale mai cuprinde o proteină a capsidei virale de referință lipsită de orice membru al perechii de legare specifică.

17. Capsida virală recombinantă conform revendicării 16, care cuprinde proteina capsidei virale și proteina capsidei virale de referință într-un raport între 1: 1 și 1: 15.

18. O particulă virală recombinantă cuprinzând o nucleotidă de interes încapsulată de proteina capsidei virale a oricărei din revendicările 15-17.

19. Compoziție care cuprinde: (a) proteina capsidei virale conform oricăreia dintre revendicările 15-17 sau particula virală conform revendicării 18; și (b) un purtător acceptabil farmaceutic.

20. Particula virală conform revendicării 18 sau compoziție conform revendicării 19 pentru utilizare într-o metodă de eliberare a unei nucleotide de interes la o celulă țintă cuprinzând

punerea în contact a celulei țintă cu respectiva particulă virală sau respectiva compoziție, în care proteina capsidului viral cuprinde un ligand de țintire care leagă în mod specific o proteină exprimată pe suprafața celulei țintă.

21. Particulă sau compoziție virală pentru utilizare în metoda din revendicarea 20, în care:

- (a) celula țintă este in vivo la un subiect;
- (b) celula țintă este in vivo la un subiect uman; și/sau
- (c) celula țintă este o celulă țintă umană.

22. Particulă sau compoziție virală pentru utilizare în metoda din revendicarea 21, în care:

- (i) celula țintă este o celulă hepatică umană și în care ligandul de țintire se leagă la receptorul de asialoglicoproteină uman (ASGR1);
- (ii) celula țintă este o celulă neuronală umană, și în care ligandul de țintire leagă GABA;
- (iii) celula țintă este o celulă T umană, și în care ligandul de țintire se leagă de CD3;
- (iv) celula țintă este o celulă T umană, și în care ligandul de țintire se leagă de CD3ε;
- (v) celula țintă este o celulă hematopoietică umană, și în care ligandul țintă se leagă la CD34;
- (vi) celula țintă este o celulă renală umană;
- (vii) celula țintă este o celulă canceroasă umană, și în care ligandul de țintire se leagă la un antigen asociat tumorii; sau
- (viii) celula țintă este o celulă canceroasă umană și în care ligandul de țintire se leagă la un antigen asociat tumorii, în care antigenul tumoral este E6, E7 sau Her2.

23. Particulă sau compoziție virală pentru utilizare în metoda din revendicarea 21, în care:

- (i) ligandul de țintire se leagă de PTPRN (Receptor de Protein Tirozin Fosfataza Tip N);
- (ii) ligandul de țintire leagă CD20;
- (iii) ligandul de țintire se leagă la receptorul uman de glucagon; sau
- (iv) ligandul de țintire leagă în mod specific CD63 sau ectonucleozidă umană trifosfat difosfohidrolaza 3 (hENTPD3).

24. O metodă de furnizare a unei nucleotide de interes la o celulă țintă in vitro care cuprinde punerea în contact a celulei țintă cu particula virală conform revendicării 18 sau compoziția conform revendicării 19, în care proteina capsidului viral cuprinde un ligand de țintire care leagă în mod specific o proteină exprimată pe suprafața celulei țintă.

25. Metodă conform revendicării 24, în care:

- (i) celula țintă este o celulă hepatică umană, și în care ligandul de țintire se leagă la receptorul de asialoglicoproteină uman (ASGR1);
- (ii) celula țintă este o celulă neuronală umană, și în care ligandul de țintire leagă GABA;
- (iii) celula țintă este o celulă T umană, și în care ligandul de țintire se leagă de CD3;
- (iv) celula țintă este o celulă T umană, și în care ligandul de țintire se leagă de CD3ε;
- (v) celula țintă este o celulă hematopoietică umană, și în care ligandul țintă se leagă la CD34;
- (vi) celula țintă este o celulă renală umană;
- (vii) celula țintă este o celulă canceroasă umană, și în care ligandul de țintire se leagă la un antigen asociat tumorii; sau
- (viii) celula țintă este o celulă canceroasă umană și în care ligandul de țintire se leagă la un antigen asociat tumorii, în care antigenul tumoral este E6, E7 sau Her2.

26. Metodă conform revendicării 24, în care:

- (i) ligand de țintire se leagă la PTPRN;
- (ii) ligandul de țintire leagă CD20;
- (iii) ligandul de țintire se leagă la receptorul uman de glucagon; sau
- (iv) ligand de țintire se leagă în mod specific CD63hENTPD3; sau
- (v) ligand de țintire se leagă în mod specific la receptorul 2 al transferinei.

27. Un vector recombinant care codifică proteina capsidului virală conform oricăreia dintre revendicările 1-14.

28. O genă cap AAV care codifică proteina capsidă virală recombinată conform oricăreia dintre revendicările 1-14.